

**ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ** № 5 2013  
**ИССЛЕДОВАНИЯ** Часть 1

Научный журнал

---

Электронная версия  
[www.fr.rae.ru](http://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 (8452)-47-76-77  
e-mail: [edition@rae.ru](mailto:edition@rae.ru)

*Директор*  
*к.м.н. Стукова Н.Ю.*

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

Подписано в печать 19.04.2013

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

Технический редактор  
Кулакова Г.А.  
Корректор  
Соколова Ю.А.

Усл. печ. л. 27,13.  
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2013/05  
Подписной индекс  
33297

**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 Казмирова 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)

**Физико-математические науки**

д.ф.-м.н., профессор Криштоп В.В. (Хабаровск)

**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

**№ 5 2013**  
**Part 1**  
Scientific journal

---

The journal is based in 2003

The electronic version takes place on a site [www.fr.rae.ru](http://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 M.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 M.N.**

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)

### *Foreign members of an editorial board*

Asgarov S. (Azerbaijan)  
Alakbarov M. (Azerbaijan)  
Babayev N. (Uzbekistan)  
Chiladze G. (Georgia)  
Datskovsky I. (Israel)  
Garbuz I. (Moldova)  
Gleizer S. (Germany)

Ershina A. (Kazakhstan)  
Kobzev D. (Switzerland)  
Ktshanyan M. (Armenia)  
Lande D. (Ukraine)  
Makats V. (Ukraine)  
Miletic L. (Serbia)  
Moskovkin V. (Ukraine)

### *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)

### *Philological sciences*

Gadzhiahmedov A.E. (Dagestan)

### *Geologo-mineralogical sciences*

Lebedev V.I. (Kyzyl)

### *Physical and mathematical sciences*

Krishtop V.V. (Khabarovsk)

THE PUBLISHING HOUSE

«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

## СОДЕРЖАНИЕ

**Медицинские науки**

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ <i>Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У.</i> .....	13
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ АЛГОРИТМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ <i>Агаркова Д.И.</i> .....	17
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЗГОВОГО ЧЕРЕПА В ПОДРОСТКОВОМ И ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДАХ <i>Байбаков С.Е., Бахарева Н.С.</i> .....	23
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИЕЛИНОВЫХ ВОЛОКОН СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА <i>Баландина И.А., Желтикова Т.Н., Желтиков И.Г., Алиев В.И.</i> .....	28
ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА НАГРУЗКУ <i>Бебякова Н.А., Фадеева Н.А., Феликсова О.М., Хромова А.В.</i> .....	33
БИОМЕХАНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИСХОДОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С РЕТРОЛИСТЕЗОМ ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ <i>Бердюгин К.А., Ярунин А.А.</i> .....	38
ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИСХОДОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С РЕТРОЛИСТЕЗОМ ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ <i>Бердюгин К.А., Ярунин А.А.</i> .....	42
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ И АНГИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ РОЗУВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ <i>Бозина Е.Э., Кляшева Ю.М., Кляшев С.М., Малых И.А., Кирсанова О.А.</i> .....	46
ОСОБЕННОСТИ ФИБРОГЕНЕЗА МИОКАРДА ПРИ АДРЕНЕРГИЧЕСКОМ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКОМ СТРЕССЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ <i>Вебер В.Р., Рубанова М.П., Лобзин Ю.В., Жмайлова С.В., Карев В.Е., Румянцев Е.Е.</i> .....	50
МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ СХЕМЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ПАРОДОНТИТОВ <i>Гажва С.И., Воронина А.И., Кулькова Д.А.</i> .....	55
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОПТИЧЕСКОЙ МИКРОСКОПИИ ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ ОШИБОК И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ЭНДОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ КАРИЕСА <i>Гажва С.И., Кучер В.А., Кулькова Д.А.</i> .....	58
ОСОБЕННОСТИ ОПИСАТЕЛЬНОЙ ТОПОГРАФИИ СЕЛЕЗЕНКИ ПЛОДА ЧЕЛОВЕКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЛОСКОСТИ СРЕЗА <i>Галеева Э.Н.</i> .....	63
ОБ УЧАСТИИ КЛЕТОК КАЩЕНКО–ГОФБАУЭРА В ТКАНЕВОМ ОБМЕНЕ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА НА РАННИХ ЭТАПАХ БЕРЕМЕННОСТИ <i>Груздев С.А., Хайруллин Р.М., Милованов А.П.</i> .....	68

ЭКСПРЕСС-МЕТОДИКА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ <i>Есенбаева Г.Т., Баширова Т.П., Кадырова И.А.</i> .....	72
ОЦЕНКА РОЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ СРЕДИ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЕМ РИТМОВ ТРУДА И ОТДЫХА <i>Зарубина Е.Г., Асеева Е.В., Моисеева Т.В., Прохоренко И.О.</i> .....	75
ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У СТУДЕНТОВ ВУЗОВ <i>Каде А.Х., Ковальчук О.Д., Туровая А.Ю., Губарева Е.А.</i> .....	79
АНТИСТРЕССОРНЫЙ ЭФФЕКТ ВОЛН ТЕРАГЕРЦЕВОГО ДИАПАЗОНА НА ЧАСТОТАХ АТМОСФЕРНОГО КИСЛОРОДА НА ИЗМЕНЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИНЕЙНОЙ СКОРОСТИ КРОВОТОКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ <i>Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Великанов В.В., Великанова Т.С.</i> .....	82
ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА <i>Костина О.В., Перетягин С.П., Фишкин А.О., Ларионова К.Д.</i> .....	88
МЕТОДОЛОГИЯ И АЛГОРИТМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ЭКСТРЕННОГО ДРЕНИРОВАНИЯ ЧАШЕЧНО-ЛОХАНОЧНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧКИ ПРИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ <i>Коцарь А.Г., Криковцов С.И.</i> .....	92
ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ХИРУРГИИ РАКА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА <i>Мидленко В.И., Баринев Д.В., Зайцев А.В., Смолькина А.В., Зайцева О.Б., Дойко М.И., Казыханов Р.И.</i> .....	96
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТИМОПОЭЗА ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ В УСЛОВИЯХ ВТОРИЧНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ <i>Москвичев Е.В.</i> .....	101
ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ НА СТРУКТУРНУЮ РЕОРГАНИЗАЦИЮ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЦИСТИТЕ <i>Неймарк А.И., Лушникова Е.Л., Молодых О.П., Бакарев М.А., Сизов К.А., Латий Г.А., Колдышева Е.В., Абдуллаев Н.А., Непомнящих Л.М.</i> .....	106
РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ИНИЦИИРОВАНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В РАННЮЮ СТАДИЮ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОГЕНЕЗА <i>Немытьшева Е.В., Щеглова Н.Е., Заварин В.В., Егорова Е.Н.</i> .....	111
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА Н-ГЕКСАДЕЦИЛТРИФЕНИЛФОСФОНΙΑ БРОМИДА (С16), ОБЛАДАЮЩЕГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ И ФУНГИЦИДНЫМ ДЕЙСТВИЕМ <i>Орлова О.В., Сидуллина С.А., Егорова С.Н.</i> .....	115
ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОЗРАСТНОЙ ИНВОЛЮЦИИ ЯДЕР СОСЦЕВИДНЫХ ТЕЛ ГИПОТАЛАМУСА ЧЕЛОВЕКА <i>Павлов А.В., Савельев С.В.</i> .....	120

<hr/>	
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ С ФОРМИРОВАНИЕМ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ И ИММУННОЙ ДИСФУНКЦИИ	
<i>Пронькина Н.С., Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Тихонова Ю.С.</i>	124
ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ КОНТРОЛЯ МЕСТНОГО ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА	
<i>Рева Г.В., Толмачев В.Е., Первов Ю.Ю., Русакова Е.Ю., Рева И.В., Усов В.В., Ломакин А.В., Красников Ю.А., Игнатъев С.В., Разумов П.В., Новиков А.С., Денисенко Ю.В., Олесова В.Н., Пешко А.П., Амхадова М.А., Голохваст К.С.</i>	129
ИЗМЕНЕНИЯ ТОПОГРАФИИ ОРГАНОВ СРЕДОСТЕНИЯ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ПИЩЕВОДА С ПЛАСТИКОЙ ЖЕЛУДОЧНЫМ ТРАНСПЛАНТАТОМ (ОПЕРАЦИИ ТИПА ЛЬЮИСА) В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ	
<i>Самойлов П.В.</i>	135
ВЛИЯНИЕ ДЕНЕРВАЦИИ СЕМЕННИКА НА ЭКСПРЕССИЮ ФЕРМЕНТОВ-ИНДУКТОРОВ АПОПТОЗА В СПЕРМАТОГЕННЫХ КЛЕТКАХ	
<i>Слесарева Е.В., Слесарев С.М., Арав В.И., Ляпейкова О.В., Гречнев А.Е.</i>	139
ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ЧАСТОТНО-АМПЛИТУДНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СПОКОЙНОГО СТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ ДИСКУЛЬКАТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МЕТОДОМ КОМПЬЮТЕРНОЙ СТАБИЛОМЕТРИИ	
<i>Сосницкая Д.М., Байдина Т.В.</i>	143
НЕКОТОРЫЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ ПО АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ	
<i>Сувернева А.А., Мамиев О.Б.</i>	148
ВЛИЯНИЕ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	
<i>Сыздальцев И.В., Блохин С.Н., Надеин К.В.</i>	152
КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ У БОЛЬНЫХ ФИБРОМИАЛГИЕЙ	
<i>Сулейманова Г.П., Грехов Р.А., Зборовская И.А.</i>	157
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	
<i>Тухбатуллин М.Г., Насруллаев М.М., Насруллаев М.Н.</i>	161
СОСТОЯНИЕ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТА «ТИОГАММА» ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА	
<i>Францева А.П., Карпов С.М., Белякова Н.А., Седакова Л.В., Францева В.О., Чичановская Л.В., Шевченко П.П.</i>	164
РОЛЬ СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ	
<i>Хузиханов Ф.В., Гатина Д.Н.</i>	168
АНАЛИЗ КАЧЕСТВА СИСТЕМЫ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ ИНГУШЕТИЯ	
<i>Хутиева Л.С.</i>	172

---

КЛИНИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ТРАНСВЕНОЗНЫХ ДОСТУПОВ  
ЭНДОКАРДИАЛЬНЫХ СИСТЕМ

*Чаплыгина Е.В., Корниенко Н.А., Каплунова О.А.,  
Корниенко А.А., Муканян С.С. .... 176*

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ  
ТОМОГРАФИИ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ  
СВЯЗКИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

*Чмутов А.М., Астапенков Д.С., Люкова Л.И., Плотников К.А. .... 180*

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ МУЖЧИН ПРИ УРАВНИВАНИИ ДЛИНЫ  
ВРОЖДЕННО УКРОЧЕННОЙ ГОЛЕНИ

*Шарыпова Н.В., Свешиников А.А. .... 184*

**Научные обзоры**

ЖЕСТКОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ С ПОЗИЦИИ  
ПОВРЕЖДЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ  
ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С. .... 189*

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ  
ЭФФЕКТАХ ЭРИТРОПОЭТИНА

*Осиков М.В., Григорьев Т.А., Федосов А.А. .... 196*

*ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ..... 201*

---

**CONTENTS**
**Medical sciences**

TREATMENT OF PATIENTS WITH ASTHMA ASSOCIATED WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE <i>Abdulmanapova D.N., Chamsutdinov N.U.</i> .....	13
MATHEMATICAL ALGORITHM DIAGNOSTICS AGE RELATED MACULAR DEGENERATION <i>Agarkova D.I.</i> .....	17
THE MORPHOMETRIC ANALYSIS OF CEREBRAL SKULL IN ADOLESCENCE AND EARLY AGE PERIOD <i>Baybakov S.E., Bakhareva N.S.</i> .....	23
MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF MYELINATED FIBERS OF THE SCIATIC NERVE <i>Balandina I.A., Zheltikova T.N., Zheltikov I.G., Aliev V.I.</i> .....	28
GENDER PECULIARITIES OF HEMODYNAMIC REACTIONS TO LOAD <i>Bebyakova N.A., Fadeeva N.A., Feliksova O.M., Khromova A.V.</i> .....	33
BIOMECHANIC EVALUATION OF SURGICAL TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH LUMBAR RETROLYSTHESIS <i>Berdyugin K.A., Yarunin A.A.</i> .....	38
ELECTRONEUROMYOGRAPHIC EVALUATION OF SURGICAL TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH LUMBAR RETROLYSTHESIS <i>Berdyugin K.A., Yarunin A.A.</i> .....	42
HYPOLIPIDEMIC AND ANGIOPROTECTIVE EFFECTS OF ROSUVASTATIN IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS <i>Bozina E.E., Klyasheva Y.M., Klyashev S.M., Malykh I.A., Kirsanova O.A.</i> .....	46
PARTICULARITIES OF FIBROGENESIS IN MYOCARDIUM FOLLOWING ADRENERGIC AND CHOLINERGIC STRESS <i>Weber V.R., Rubanova M.P., Lobzin Y.V., Zhmailova S.V., Karev V.E., Rumyantsev E.E.</i> .....	50
DRAG THERAPY CONSERVATIVE SCHEME TREATMENT OF CHRONIC FORMS OF PERIODONTITIS <i>Gazhva S.I., Voronina A.I., Kulkova D.A.</i> .....	55
THE USE OF OPTICAL MICROSCOPY TO FIX ERRORS AND ADVERSE OUTCOME OF ENDODONTIC TREATMENT OF COMPLICATED CARIES <i>Gazhva S.I., Kucher V.A., Kulkova D.A.</i> .....	58
FEATURES OF THE NARRATIVE OF THE TOPOGRAPHY OF THE SPLEEN HUMAN FETAL DEPENDING ON THE CUT PLANE <i>Galeeva E.N.</i> .....	63
ABOUT INVOLVEMENT OF KASHCHENKO–HOFBAUER CELLS IN TISSUE METABOLISM OF CHORIONIC GONADOTROPIN IN EARLY PREGNANCY <i>Gruzdev S.A., Khayrullin R.M., Milovanov A.P.</i> .....	68
EXPRESS METHOD FOR PREDICTING THE PROBABILITY OF STROKE IN PATIENTS <i>Esenbaeva G.T., Bashirova T.P., Kadyrova I.A.</i> .....	72

ASSESSMENT OF THE ROLE OF ENDOTHELIAL FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY AMONG THE YOUNG PERSONS WITH THE VIOLATION OF THE RHYTHMS OF WORK AND REST <i>Zarubina E.G., Aseeva E.V., Moiseeva T.V., Prokhorenko I.O.</i>	75
POSSIBILITY OF TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION USE FOR TREATMENT OF STRESS-HYPERTENSION IN STUDENTS <i>Kade A.K., Kovalchuk O.D., Turovaya A.Y., Gubareva E.A.</i>	79
ANTI-STRESS EFFECT TERAHERTS WAVES AT A FREQUENCY OF ATMOSPHERIC OXYGEN ON THE CHANGE OF PARAMETERS OF LINEAR FLOW VELOCITY IN THE EXPERIMENT <i>Kirichuck V.F., Antipova O.N., Velikanov V.V., Velikanova T.S.</i>	82
SPECIFIC FEATURES OF LIPID PEROXIDATION IN DIFFERENT ORGANS IN THE CONDITIONS OF AN EXPERIMENTAL THERMAL BURN <i>Kostina O.V., Peretyagin S.P., Fishkin A.O., Larionova K.D.</i>	88
METHODOLOGY AND ALGORITHMIZATION EMERGENCY DRAINAGE OF PYELOLOCALICEAL RENAL SYSTEM IN UROLITHIASIS WITH USING FUZZY LOGIC <i>Kotsar A.G., Krikovtsov S.I.</i>	92
PERIOPERATSIONNYE OF COMPLICATION IN SURGERY OF THE CANCER OF THICK INTESTINES <i>Midlenko V.I., Barinov D.V., Zaytsev A.V., Smolkina A.V., Zaytseva O.B., Doiko M.I., Kazykhanov R.I.</i>	96
IMMUNOHYSTOCHEMICAL ANALYSIS OF SOME INDICATORS OF THYMOPOIESIS AT CARCINOGENESIS IN CONDITION OF SECONDARY IMMUNODEFICIENCY <i>Moskvichev E.V.</i>	101
EFFECT OF OZONE THERAPY ON THE STRUCTURAL REORGANIZATION OF BLADDER MUCOSA IN CHRONIC CYSTITIS <i>Neymark A.I., Lushnikova E.L., Molodykh O.P., Bakarev M.A., Sizov K.A., Lapii G.A., Koldysheva E.V., Abdullayev N.A., Nepomnyashchikh L.M.</i>	106
THE ROLE OF IMMUNE AND METABOLIC CHANGES IN THE INITIATION OF INFLAMMATORY PROCESS IN EARLY STAGE OF EXPERIMENTAL ATEROGENESIS <i>Nemytysheva E.V., Scheglova N.E., Zavarin V.V., Egorova E.N.</i>	111
DEVELOPMENT OF THE TECHNIQUE OF QUALITY CONTROL N-GEKSADETSILTRIFENILFOSFONIYA BROMIDE (C16), POSSESSING ANTIBACTERIAL AND FUNGICIDE ACTION <i>Orlova O.V., Sidullina S.A., Egorova S.N.</i>	115
GENDER-SPECIFIC AGE INVOLUTION IN MAMILLARY BODIES OF THE HUMAN HYPOTHALAMUS <i>Pavlov A.V., Savelev S.V.</i>	120
CARACKTERISTICS OF THE IMMUNE STASTUSOF PATIENTS WITH CHRONIC HERPES MIKST-INFECTION ACCOMPANIED BY FORMATION OF CHRONIC FATIGUE SYNDROM AND IMMUNE DISFUNCTION <i>Pronkina N.S., Bulygin G.V., Kamzalakova N.I., Tikhonova Y.S.</i>	124

EXPERIENCE OF DENTAL IMPLANTATION IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASE AGAINST THE BACKDROP OF LOCAL CONTROL OF IMMUNE HOMEOSTASIS <i>Reva G.V., Tolmachev V.E., Pervov Y.Y., Rusakova E.Y., Reva I.V., Usov V.V., Lomakin A.V., Krasnikov Y.A., Ignatev S.V., Razumov P.V., Novikov A.S., Denisenko Y.V., Olesova V.N., Peshko F.P., Amchadova M.A., Golokhvast K.S.</i> .....	129
CHANGES OF THE MEDIASTINUM ORGANS TOPOGRAPHY AFTER THE RESECTION OF THE ESOPHAGUS WITH PLASTIC OF THE GASTRIC TRANSPLANT (OPERATION OF THE TYPE LEWIS) IN THE REMOTE PERIOD AFTER SURGERY <i>Samoylov P.V.</i> .....	135
THE IMPACT OF TESTES DENERVATION ON ENZYME OF APOPTOSIS INDUCERS EXPRESSION IN THE SPERMATOGONIA CELLS <i>Slesareva E.V., Slesarev S.M., Arav V.I., Lyapeykova O.V., Grechnev A.E.</i> .....	139
STADY OF PECULIARITIES OF FREQUENCY AND AMPLITUDE PARAMETERS OF QUITE STANDING IN SENILE CEREBROVASCULAR PATIENTS WITH EMOTIONAL DISORDERS BY COMPUTERIZED STABILOMETRY <i>Sosnitskaya D.M., Baidina T.V.</i> .....	143
SOME MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF PERINATAL MORTALITY IN THE ASTRAKHAN REGION <i>Suverneva A.A., Mamiev O.B.</i> .....	148
DEPENDENCY BETWEEN RECONSTRUCTIVE-PLACTIC SURGERIES AND PATIENTS' LIFE QUALITY AFTER RADICAL TREATMENT OF BREAST CANCER <i>Suzdaltsev I.V., Blokhin S.N., Nadein K.V.</i> .....	152
CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL CORRELATIONS IN FIBROMYALGIA PATIENTS <i>Suleymanova G.P., Grekhov R.A., Zborovskaya I.A.</i> .....	157
THE MODERN METHODS OF ULTRASOUND STUDY IN THE PROSTATE'S CANCER DIAGNOSIS <i>Tukhbatullin M.G., Nasrullayev M.M., Nasrullayev M.N.</i> .....	161
STATE OF VISUAL ANALYZER WITH THE USE OF DRUGS TIOGAMMA IN DIABETES MELLITUS TYPE 1 <i>Frantseva A.P., Karpov S.M., Beljakova N.A., Sedakova L.V., Frantseva V.O., Chichanovskaya L.V., Shevchenko P.P.</i> .....	164
ROLE OF SOCIAL-HYGIENIC FACTORS IN THE FORMATION REPRODUCTIVE HEALTH OF ADOLESCENT GIRLS <i>Khyzikhanov F.V., Gatina D.N.</i> .....	168
ANALISIS OF THE QUALITY OF MEDICAL AND CARE FORE PATIENTS WITH ACUTE STROKE IN THE REPUBLIC OF INGUSHETIA <i>Khutieva L.S.</i> .....	172
CLINICAL ANATOMY OF TRANSVENOUS ENDOCARDIAL ACCESS SYSTEMS <i>Chaplygina E.V., Kornienko N.A., Kaplunova O.A., Kornienko A.A., Mukanjan S.S.</i> .....	176
FIRST EXPERIENCE SINGLE PHOTON EMISSION TOMOGRAPHY AT DAMAGE OF THE ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT <i>Chmutov A.M., Astapenkov D.S., Lyukova L.I., Plotnikov K.A.</i> .....	180

---

REPRODUCTIVE FUNCTION OF MEN IN THE EQUALIZATION LENGTH  
OF CONGENITAL SHORT LEGS

*Sharypova N.V., Sveshnikov A.A.* .....184

**Scientific reviews**

THE STIFFNESS OF THE VASCULAR WALL AS THE DAMAGE  
OF THE CONNECTIVE TISSUE IN CARDIOVASCULAR DISEASES

*Kats Y.A., Parckhonuk E.V., Akimova N.S.* .....189

MODERN CONCEPTS OF ERYTHROPOIETIN HEMOSTASIOLOGIC EFFECTS

*Osikov M.V., Grigoryev T.A., Fedosov A.A.* .....196

*RULES FOR AUTHORS*.....201

УДК [616.248-085]616.329.-002

## ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У.

ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия МЗ СР РФ»,  
Махачкала, e-mail: nauchdoc@rambler.ru

Рост гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и частое сочетание ее с бронхиальной астмой (БА) определяют актуальность проблемы. Целью исследования явилась разработка рациональных схем лечения БА, ассоциированной с ГЭРБ. Обследовано 54 пациента БА, ассоциированной с ГЭРБ (35 женщин и 19 мужчин), разделенных на 3 группы, сопоставимые по возрасту, полу и тяжести течения БА. В первой группе пациенты получали ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты и стероиды, во второй – ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты, стероиды и антирефлюксную терапию, в третьей – ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты, стероиды, атровент и антирефлюксную терапию. Исследования показали, что применение на фоне традиционного лечения БА, ассоциированной с ГЭРБ антирефлюксной терапии, а также обязательное назначение М-холинблокаторов приводит к более раннему регрессу легочных симптомов заболевания и более значимому приросту показателей бронхиальной проходимости.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бронхиальная астма, антирефлюксная терапия, атровент

## TREATMENT OF PATIENTS WITH ASTHMA ASSOCIATED WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Abdulmanapova D.N., Chamsutdinov N.U.

Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, e-mail: nauchdoc@rambler.ru

Growth of gastroesophageal reflux disease (GERD) and its frequent combination with bronchial asthma (BA) determines the urgency of the problem. The aim of the study was to develop rational treatments of asthma associated with GERD. A total of 54 patients with asthma associated with GERD (35 women and 19 men), divided into 3 groups matched for age, sex and severity of asthma. The first group of patients received inhaled  $\beta_2$ -agonists and steroids in the second – inhaled ( $\beta_2$ -agonists, steroids, and antireflux therapy, and the third – inhaled – ( $\beta_2$ -agonists, steroids, atrovent and antireflux therapy. Studies have shown that the use of traditional treatment against asthma associated with GERD antireflux therapy, as well as the mandatory appointment of M-choline blockers leads to earlier regression of pulmonary symptoms and a significant increase of airflow obstruction.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, asthma, antireflux therapy, atrovent

В России, как и во всем мире, наблюдается рост гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [3, 4, 6, 8, 9]. При этом ГЭРБ протекает с разнообразными внепищеводными проявлениями, среди которых лидирующие позиции занимают бронхолегочные, в том числе бронхиальная астма (БА). Многими авторами ГЭРБ рассматривается как первопричина, приводящая к развитию рефлюкс-индуцированной бронхиальной астмы (РБА) и как триггер, приводящий к рецидиву уже сформировавшейся астмы. Основным механизмом развития РБА считается аспирация рефлюксата в дыхательные пути, прямое повреждение СО гортани и бронхов рефлюксатом и развитие вагусопосредованного воспаления бронхов [5, 7]. С появлением РБА формируется «порочный круг» – у больных БА при кашле и/или удлиненном затрудненном выдохе растет градиент давления между грудной клеткой и брюшной полостью, что провоцирует гастроэзофагеальный рефлюкс и повторные эпизоды микроаспирации, а индуцированный рефлюксом бронхоспазм вызывает необходимость применения и/или увели-

чения доз антиастматических препаратов, которые еще больше понижают тонус НПС, стимулируют усиленную секрецию соляной кислоты в желудке и соответственно провоцируют рефлюкс [1, 2]. Таким образом, имеет место тесная связь между ГЭРБ и БА, т.е. феномен взаимного отягощения. При этом недостаточно разработаны подходы к лечению БА, ассоциированной с ГЭРБ.

**Цель работы:** разработать рациональные схемы лечения БА, ассоциированной с ГЭРБ.

### Материал и методы исследования

Исследовано 54 пациента со среднетяжелым и тяжелым течением экзогенной формы БА, ассоциированной с ГЭРБ (35 женщин и 19 мужчин, средний возраст –  $47,2 \pm 1,4$ ). Пациенты с БА были разделены на 3 группы, сопоставимые по возрасту, полу и тяжести течения БА и ГЭРБ. В 1-й группе пациенты получали традиционную антиастматическую терапию: пролонгированные ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты и ингаляционные кортикостероиды. Во 2-й группе пациенты получали традиционную антиастматическую (пролонгированные ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты и ингаляционные кортикостероиды) и антирефлюксную терапию, которая включала в себя мероприятия

по изменению образа жизни и назначение ингибитора протонной помпы – лансопризола в дозе 60 мг/сутки в два приема. В 3-й группе пациенты получали традиционную антиастматическую терапию (продолжительные ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты и ингаляционные кортикостероиды), усиленную М-холинорецепторным антагонистом – атроVENTом и антирефлюксную терапию (проводилась аналогично с пациентами второй группы). АтроVENT назначался в виде дозированного аэрозоля (1 доза/0,021 мг), по 2 дозы 4 раза в день.

Для изучения эффективности проводимой терапии основные клинические симптомы БА и ГЭРБ оценивали по пятибалльной шкале Likert. Всем больным, кроме общеклинических лабораторных и инструментальных методов исследования проводились: эзофагогастродуоденоскопия и исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Эзофагогастродуоденоскопию выполняли с использованием гибкого эзофагогастродуоденоскопа производства Olympus (Япония). Исследование ФВД проводилось на компьютерном полиспирометре «Этон – 01-02» (Россия). Изучались: жизненная емкость легких вдоха (ЖЕЛвд), форсированная жизненная емкость легких выдоха (ФЖЕЛвд), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛвд, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛвд, пиковая объемная скорость выдоха (ПОСвд), мгновенная объемная скорость в момент достижения 25% объема ФЖЕЛвд (МОС<sub>25</sub>), мгновенная объемная скорость в момент достижения 50% объема ФЖЕЛвд (МОС<sub>50</sub>), мгновенная объемная скорость в момент достижения 75% объема ФЖЕЛвд (МОС<sub>75</sub>), средняя объемная скорость в интервалах между 25 и 75% ФЖЕЛвд (СОС<sub>25-75</sub>) и средняя объемная скорость в интервалах между 75 и 85% ФЖЕЛвд (СОС<sub>75-85</sub>). За норму принимались показатели ФВД от 80% от должных величин и выше.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистических пакетов программ Microsoft Excel и Biostat. Определялись следующие статистические показатели: средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (+SD), ошибка средней арифметической (+m). Достоверность различий исследуемых выборочных данных при нормальном распределении определялись при помощи критерия Стьюдента (t). Различия считались значимыми при  $P < 0,05$ . При малом числе наблюдений и непараметрическом их распределении для расчета достоверности различий эмпирических выборок использовались критерии Манна–Уитни.

### Результаты исследования и их обсуждение

На фоне проводимой терапии во всех группах больных отмечалось статистически достоверное по сравнению с исходными показателями уменьшение частоты приступов удушья в течение суток. При этом наиболее значимое уменьшение количества приступов удушья отмечалось во 2-й и 3-й группах больных, у которых наряду с традиционным лечением астмы проводилась антирефлюксная терапия. В то же время более эффективной оказалась терапия в 3-й группе больных, где антиастматическая терапия была усилена атроVENTом. Так, в 1-й группе пациентов частота приступов удушья умень-

шилась с  $6 \pm 0,6$  до  $3,5 \pm 0,4$  на третий день лечения ( $P = 0,002$ ) до  $2,1 \pm 0,3$  – на седьмой день лечения ( $P < 0,001$ ), до  $1,3 \pm 0,2$  – на 10-й день лечения ( $P < 0,001$ ) и до  $0,9 \pm 0,2$  – на 14 день лечения ( $P < 0,001$ ). Во 2-й группе больных от  $5,9 \pm 0,5$  до  $2,6 \pm 0,3$  ( $P < 0,001$ ),  $0,8 \pm 0,1$  ( $P < 0,001$ ) и  $0,6 \pm 0,1$  ( $P < 0,001$ ) соответственно. В 3-й группе от  $5,9 \pm 0,4$  до  $1,6 \pm 0,2$  ( $P < 0,001$ ),  $1,1 \pm 0,1$  ( $P < 0,001$ ),  $0,6 \pm 0,1$  ( $P < 0,001$ ) и  $0,2 \pm 0,1$  ( $P < 0,001$ ) соответственно.

Балльная оценка легочных симптомов выявила достоверно значимое уменьшение тяжести течения легочных симптомов: приступов удушья, мокроты, одышки и уменьшение и/или исчезновение сухих хрипов во всех исследованных группах больных. При этом включение у пациентов 2-й и 3-й групп в антиастматическую терапию антирефлюксной терапии значительно и достоверно улучшило результаты лечения астмы и привело к более значимому снижению тяжести течения легочных его проявлений. Однако более рациональной и эффективной в плане купирования и снижения легочных проявлений астмы оказалась схема лечения, подобранная для пациентов 3-й группы, в которой антиастматическая терапия была усилена атроVENTом (табл. 1).

У пациентов первой группы суммарное количество баллов на третий день лечения при исходных показателях  $16,7 \pm 0,5$  уменьшилось до  $12,9 \pm 0,5$  баллов ( $P < 0,01$ ), на седьмой день лечения – до  $8,5 \pm 0,5$  баллов ( $P < 0,001$ ), на 10-й день лечения – до  $5,2 \pm 0,4$  баллов ( $P < 0,001$ ) и на 14-й день – до  $3,8 \pm 0,3$  баллов ( $P < 0,001$ ). Во второй группе больных при исходных показателях суммарного количества баллов, равных  $16,8 \pm 0,4$ , отмечалось их уменьшение до  $10,8 \pm 0,3$  ( $P < 0,001$ ),  $6,6 \pm 0,2$  ( $P < 0,001$ ),  $3,8 \pm 0,2$  ( $P < 0,001$ ) и  $2,5 \pm 0,1$  ( $P < 0,001$ ) баллов соответственно. У пациентов третьей группы при исходных показателях суммарного количества баллов равных  $16,7 \pm 0,4$ , отмечалось их уменьшение до  $9,2 \pm 0,4$  ( $P < 0,001$ ),  $5,4 \pm 0,2$  ( $P < 0,001$ ),  $2,7 \pm 0,2$  ( $P < 0,001$ ) и  $1,6 \pm 0,2$  ( $P < 0,001$ ) баллов соответственно.

Спирометрический мониторинг показал, что на фоне лечения во всех группах отмечался достоверный прирост всех спирометрических показателей и в первую очередь показателей бронхиальной проходимости (табл. 2).

При этом включение у пациентов второй и третьей групп в антиастматическую терапию антирефлюксной терапии привело к более значимому приросту показателей бронхиальной проходимости. Однако более эффективной была терапия в третьей группе

больных, у которых антиастматическая терапия была усилена атривентом. У пациентов второй группы при сравнении с первой ЖЕЛвд и ФЖЕЛвды к концу лечения увеличились в 1,7 раз, ОФВ<sub>1</sub> – в 1,1 раз, МОС<sub>75</sub>

в 1,4 раза, СОС<sub>25-75</sub> – в 1,02 раза и СОС<sub>75-85</sub> – в 2,2 раза. У пациентов третьей группы по сравнению с пациентами первой указанные показатели к концу лечения увеличились в 1,9; 1,6; 1,9, 1,5 и 2,7 раз соответственно.

**Таблица 1**

Динамика легочных симптомов астмы на фоне лечения в исследуемых группах больных (в баллах)

Показатели	До лечения	Дни лечения			
		3	7	10	14
<b>Первая группа (n = 18)</b>					
Приступы удушья	3,7 ± 0,1	2,4 ± 0,3*	1,6 ± 0,2*	1,1 ± 0,2*	0,7 ± 0,2*
Кашель	2,9 ± 0,2	2 ± 0,2*	1,4 ± 0,1*	1,2 ± 0,1*	1 ± 0,1*
Мокрота	3,5 ± 0,1	2,9 ± 0,1*	1,4 ± 0,1*	0,8 ± 0,1*	0,6 ± 0,1*
Экспираторная одышка	3,2 ± 0,2	2,5 ± 0,1*	1,9 ± 0,2*	1,1 ± 0,1*	0,7 ± 0,1*
Сухие свистящие хрипы	3,4 ± 0,1	3,1 ± 0,1*	2,1 ± 0,1*	1 ± 0,1*	0,8 ± 0,1*
Суммарное количество баллов	16,7 ± 0,5	12,9 ± 0,5*	8,5 ± 0,5*	5,2 ± 0,4*	3,8 ± 0,3*
<b>Вторая группа (n = 18)</b>					
Приступы удушья	3,7 ± 0,1	2 ± 0,2* <sup>s</sup>	1,1 ± 0,1*	0,7 ± 0,1*	0,4 ± 0,1*
Кашель	2,9 ± 0,2	1,5 ± 0,1* <sup>s</sup>	1 ± 0,1* <sup>s</sup>	0,8 ± 0,1* <sup>s</sup>	0,6 ± 0,1* <sup>s</sup>
Мокрота	3,6 ± 0,1	2,4 ± 0,1*	1,1 ± 0,1*	0,6 ± 0,1*	0,3 ± 0,1*
Экспираторная одышка	3,2 ± 0,2	2,1 ± 0,1*	1,6 ± 0,1*	0,8 ± 0,1*	0,5 ± 0,1*
Сухие свистящие хрипы	3,5 ± 0,1	2,8 ± 0,1*	1,8 ± 0,1*	0,8 ± 0,1*	0,6 ± 0,1*
Суммарное количество баллов	16,8 ± 0,4	10,8 ± 0,3* <sup>s</sup>	6,6 ± 0,2* <sup>s</sup>	3,8 ± 0,2* <sup>s</sup>	2,5 ± 0,2* <sup>s</sup>
<b>Третья группа (n = 18)</b>					
Приступы удушья	3,6 ± 0,1*	1,6 ± 0,2* <sup>s</sup>	0,9 ± 0,2* <sup>s</sup>	0,5 ± 0,1* <sup>s</sup>	0,2 ± 0,1* <sup>s</sup>
Кашель	3 ± 0,2	1,3 ± 0,1* <sup>s</sup>	0,8 ± 0,1* <sup>s</sup>	0,6 ± 0,1* <sup>s</sup>	0,4 ± 0,1* <sup>s</sup>
Мокрота	3,5 ± 0,1	1,9 ± 0,1* <sup>s#</sup>	0,8 ± 0,1* <sup>s</sup>	0,4 ± 0,1* <sup>s</sup>	0,2 ± 0,1* <sup>s</sup>
Экспираторная одышка	3,3 ± 0,2	1,9 ± 0,1* <sup>s</sup>	1,4 ± 0,1* <sup>s</sup>	0,6 ± 0,1* <sup>s</sup>	0,3 ± 0,1* <sup>s</sup>
Сухие свистящие хрипы	3,4 ± 0,1	2,5 ± 0,1* <sup>s#</sup>	1,4 ± 0,1* <sup>s#</sup>	0,6 ± 0,1* <sup>s</sup>	0,4 ± 0,1* <sup>s</sup>
Суммарное количество баллов	16,7 ± 0,4	9,2 ± 0,4* <sup>s#</sup>	5,4 ± 0,2* <sup>s</sup>	2,7 ± 0,2* <sup>s#</sup>	1,6 ± 0,2* <sup>s#</sup>

Примечание: \* – P < 0,05 по сравнению с исходной; <sup>s</sup> – P < 0,05 по сравнению с первой группой; # – P < 0,05 по сравнению со второй группой.

**Таблица 2**

Динамика показателей ФВД на фоне лечения у обследованных больных [% от должных величин (M ± m)]

Показатели	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЖЕЛвд	73,5 ± 4,3	79,1 ± 3,4	71,9 ± 3,3	82,2 ± 1,8*	76,0 ± 4,4	87,8 ± 3,1*
ФЖЕЛвды	75,2 ± 5,1	84,9 ± 3,2*	72,1 ± 4,2	89,7 ± 2,2*	75,1 ± 5,3	95,5 ± 4,6*
ОФВ1/ЖЕЛвды	74,9 ± 4,5	96,6 ± 2,7*	76,9 ± 4,9	98,9 ± 3,3*	74,1 ± 5,0	105,6 ± 3,7*
ОФВ1/ФЖЕЛвды	72,1 ± 3,8	89,2 ± 2,5*	76,8 ± 3,3	90,5 ± 1,7*	76,1 ± 3,9	96,7 ± 2,0*
ПОС	58,5 ± 5,8	71,5 ± 3,7	53,1 ± 4,1	74,5 ± 3,2*	59,5 ± 6,8	89,2 ± 4,5*
МОС <sub>75</sub>	27,7 ± 3,7	54,2 ± 4,5*	27,1 ± 2,9	62,0 ± 2,4*	32,9 ± 4,8	84,5 ± 3,8*
МОС <sub>50</sub>	35,3 ± 5,6	67,8 ± 4,4*	32,5 ± 2,9	72,2 ± 3,1*	41,8 ± 7,3	89,1 ± 4,5*
МОС <sub>25</sub>	44,9 ± 7,0	71,8 ± 4,1*	43,9 ± 4,1	76,5 ± 3,1*	52,7 ± 8,7	91,2 ± 5,0*
СОС <sub>25-75</sub>	35,2 ± 5,7	68,9 ± 4,8*	32,6 ± 2,9	75,5 ± 2,5*	42,2 ± 7,3	96,3 ± 4,4*
СОС <sub>75-85</sub>	43,7 ± 5,9	80,2 ± 7,2*	36,7 ± 3,9	88,6 ± 5,4*	52,5 ± 6,3	128,4 ± 5,9*

Примечание: \* – P < 0,05 по сравнению с исходными данными для критерия Манна–Уитни.

Таким образом, в лечение пациентов БА, ассоциированной с ГЭРБ наряду с традиционной антиастматической терапией необходимо обязательно включать антирефлюксную терапию. Мероприятия, направленные на предотвращение ГЭРБ и аспирации рефлюксата в дыхательные пути у пациентов БА, значительно снижают легочные проявления и улучшают бронхиальную проходимость. Поскольку у пациентов с рефлюкс-индуцированными бронхобструктивными заболеваниями предполагаются вагус-опосредованные механизмы развития воспаления СО бронхов и обструкции бронхов, целесообразное применение у этих пациентов М-холиноблокаторов, в частности, атривента.

### Выводы

1. Применение на фоне традиционного лечения бронхиальной астмы, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, антирефлюксной терапии приводит к более раннему регрессу легочных симптомов заболеваний и более значимому приросту бронхиальной проходимости по сравнению с пациентами, не получавшими антирефлюксную терапию.

2. Обязательное включение в традиционную терапию бронхиальной астмы, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, М-холиноблокаторов приводит к более раннему исчезновению легочных симптомов заболеваний и значительно улучшению бронхиальной проходимости по сравнению с пациентами не получавшими их.

### Список литературы

1. Волкова Н.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современный взгляд на проблему // Русск. мед. журн. (Антибиотики, болезни дыхательных путей, избранные лекции для семейных врачей). – 2009. – Т. 17. – № 2. – С. 119–122.
2. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в сочетании с бронхиальной астмой: общность патогенеза и тактика лечения // Новости медицины и фармации. – 2010. – URL: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-12445/article-12452/> (дата обращения: 4.01.2013).
3. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) / В.А. Исаков, С.В. Морозов, Е.С. Ставраки, Р.М. Комаров // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 1. – С. 20–29.
4. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ») / Л.Б. Лазебник, А.А. Машарова, Д.С. Бордин, Ю.В. Васильев, Е.И. Ткаченко и др. // Терапевтический архив. – 2011. – № 1. – С. 45–50.
5. Agarwal S.K. Gastro-oesophageal reflux and bronchial asthma // *BMJ*. – 2001. – Vol. 322. – P. 344–347.

6. Gaddam S. Sharma P. Shedding light on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in India—a big step forward // *Indian J Gastroenterol*. – 2011. – Vol. 30 (3). – P. 105–107. – URL: <http://medind.nic.in/ica/t11/i3/icat11i3p105.pdf>. (дата обращения – 12.01.2013).

7. Harding S.M. Acid reflux and asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med*. – 2003. – Vol. 9. – № 1. – P. 42–55.

8. Kinoshita Y., Adachi K., Hongo M., Haruma K. Systematic review of the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Japan. // *J.Gastroenterol*. – 2011. – Vol. 46 (9). – P. 1092–1103. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21695373> (дата обращения – 10.01.2013).

9. Salis G. Systematic review: Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Latin America // *Acta Gastroenterol Latinoam*. – 2011. – Vol. 41(1). – P. 60–69. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21539070> (дата обращения – 12.01.2013).

### References

1. Volkova N.N. Gastroe'zofageal'naya refluksnaya bolezny': sovremennyy vzglyad na problemu // *Russk. med. zhurn. (Antibiotiki, bolezni dyxatel'nyx putej, izbrannyye lekci dlya semejnyx vrachej)*. 2009. T. 17. no. 2. pp. 119–122.
2. Zvyaginceva T.D., Chernobaj A.I. Gastroe'zofageal'naya refluksnaya bolezny' v sochetanii s bronxial'noj astmoj: obshhnost' patogeneza i taktika lecheniya // *Novosti mediciny i farmacii*. 2010. URL: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-12445/article-12452/> (дата обращения: 4.01.2013).
3. Isakov V.A., Morozov S.V., Stavradi E.S., Komarov R.M. Analiz rasprostranennosti izzhogi: nacional'noe e'pidemiologicheskoe issledovanie vzroslogo gorodskogo naseleeniya (ARIADNA) // *E'ksperimental'naya i klinicheskaya gastroe'nterologiya*. 2008. no. 1. pp. 20–29.
4. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasil'ev Yu.V., Tkachenko E.I. s soavt. Rezul'taty mnogocentrovogo issledovaniya «E'pidemiologiya Gastroe'zofageal'noj Refluksnoj bolezni v Rossii» («ME'GRE») // *Terapevticheskij arxiv*. 2011. no. 1. pp. 45–50.
5. Agarwal S.K. Gastro-oesophageal reflux and bronchial asthma // *BMJ*. 2001. Vol. 322. pp. 344–347.
6. Gaddam S. Sharma P. Shedding light on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in India—a big step forward // *Indian J Gastroenterol*. 2011. Vol.30 (3). pp. 105–107. URL: <http://medind.nic.in/ica/t11/i3/icat11i3p105.pdf>. (дата обращения – 12.01.2013).
7. Harding S.M. Acid reflux and asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2003. Vol. 9. no. 1. pp. 42–55.
8. Kinoshita Y., Adachi K., Hongo M., Haruma K. Systematic review of the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Japan. // *J.Gastroenterol*. 2011. Vol. 46 (9). pp. 1092–1103. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21695373> (дата обращения – 10.01.2013).
9. Salis G. Systematic review: Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Latin America // *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2011. Vol. 41(1). P. 60–69. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21539070> (дата обращения – 12.01.2013).

### Рецензенты:

Минкайлов Э.К., д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия МЗ СР РФ», г. Махачкала;

Гусейнов А.А., д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия МЗ СР РФ», г. Махачкала.

Работа поступила в редакцию 06.03.2013.

УДК 618. 452: 251/.14+614.35/.13+09

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ АЛГОРИТМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Агаркова Д.И.

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

Для совершенствования диагностики возрастной макулярной дегенерации в клинических условиях проведено обследование 115 больных с указанной нозологией (основная группа) и 108 здоровых лиц (контроль) посредством офтальмологического осмотра, конфокальной микроскопии, оптической когерентной томографии. Установлены изменения остроты и полей зрения, структуры и толщины роговицы, антиоксидантной системы. Проведена алгоритмизация диагностического процесса. Выделены диагностически значимые параметры, к которым относятся толщина роговицы, снижение полей зрения на зелёный тест-объект, содержание в периферической крови супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и антиоксидантная активность. Показано изменение корреляционной модели антиоксидантной системы при развитии возрастной макулярной дегенерации. Применение алгоритмов улучшило качество диагностики на 10,3%.

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, информативность параметров антиоксидантной системы, конфокальная микроскопия, оптическая когерентная томография

## MATHEMATICAL ALGORITHM DIAGNOSTICS AGE RELATED MACULAR DEGENERATION

Agarkova D.I.

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

To improve the diagnosis of age-related macular degeneration in the clinical setting 115 patients with this nosology (study group) and 108 healthy people (control group) were examined by ophthalmic examination, confocal microscopy, optical coherence tomography. Changes of acuity and visual fields, structures and corneal thickness, antioxidant systems were revealed. Algorithmization of the diagnostic process was done. Important diagnostic parameters were highlighted in the article, such as thickness of cornea, reduction of sight fields on green test-object, content of superoxiddesmutasi, glutationperoxidasi and antioxidation activity in blood. The change of correlation model of antioxidant system was shown with the increase of age-related macular degeneration. The use of algorithms improved the quality of diagnosis by 10,3%.

**Keywords:** age-related macular degeneration, the informativeness of the antioxidant system parameters, diagnostic age, confocal microscopy, optical coherence tomography

По данным Всемирной организации здравоохранения возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из ведущих причин необратимого снижения зрения населения пожилой и старческой возрастных групп во всех развитых странах мира [5]. В Испании распространённость ВМД увеличилась с 1,3% у лиц в возрасте 65–74 лет до 8,5% у лиц в возрасте старше 80 лет, что коррелирует с результатами других крупномасштабных исследований распространённости патологии среди населения Европы, США и Азии [4]. В России заболеваемость ВМД составляет 15 случаев на 1000 населения [2, 3]. При прогнозировании распространённости различных форм ВМД среди населения США установлено существенное увеличение заболевания до 17,8 млн человек к 2050 г. по сравнению с 9,1 млн в 2010 г. [5]. Однако при обследовании пациентов с данной патологией редко применяются современные объективные методы – конфокальная микроскопия и оптическая когерентная томография, что затрудняет диагностику ВМД. Практически не изученным является состояние антиоксидантной системы, а при её оценке не применялись математические методы, обеспечивающие объективизацию полученных

результатов и выделение диагностически значимых показателей.

**Цель настоящей работы:** совершенствование диагностики ВМД у больных офтальмологического профиля на основе алгоритмизации и информативных методов обследования.

В условиях офтальмологического стационара у 115 больных с ВМД, составивших основную группу, изучены острота и поля зрения, состояние роговицы, антиоксидантной системы. Аналогичными методами проведено обследование 108 здоровых лиц одинакового возраста, включённых в контрольную группу. Состояние роговицы исследовали методом конфокальной микроскопии и оптической когерентной томографии. Содержание показателей антиоксидантной системы определяли по методике, изложенной в работе [1]. При статистическом анализе данных применялись адекватные математические методы в соответствии с разработанным нами алгоритмом (рис. 1). Алгоритм позволяет комплексно оценить произошедшие патологические изменения и выделить наиболее важные в диагностическом отношении показатели.

Определение остроты зрения у больных обследуемой группы выявило её снижение

до  $0,82 \pm 0,11$  диоптрий. Поля зрения также достоверно снижены. Особенно это характерно для верхней и носовой границ поля зрения. Так, носовая граница поля зрения для красного тест-объекта составила  $25^\circ$ , а для зелёного тест-объекта –  $20^\circ$ . Снижение верхней границы поля зрения для данных тест-объектов соответственно равно 28 и  $25^\circ$ .

Проведение конфокальной микроскопии у пациентов с ВМД позволило установить и визуализировать патологические изменения роговицы. Изменения эпителия роговицы проявлялись в виде слущивания поверхностных эпителиоцитов, нарушения

контакта эпителия с боуеновой мембраной, буллёзных изменений, сглаженности контура клеток. В стромальном слое определялись отек, складчатость, гиперрефлексирующие включения (активированные кератоциты); гиперрефлексирование и утолщение нервных элементов (как результат их активации). Определялась складчатость десцеметовой мембраны. Визуализировались изменения эндотелия роговицы в виде нарушения непрерывности цитоплазмы клеток, отмечался полиморфизм клеток; потеря клеток заднего эпителия роговицы составила в среднем 6,4%.

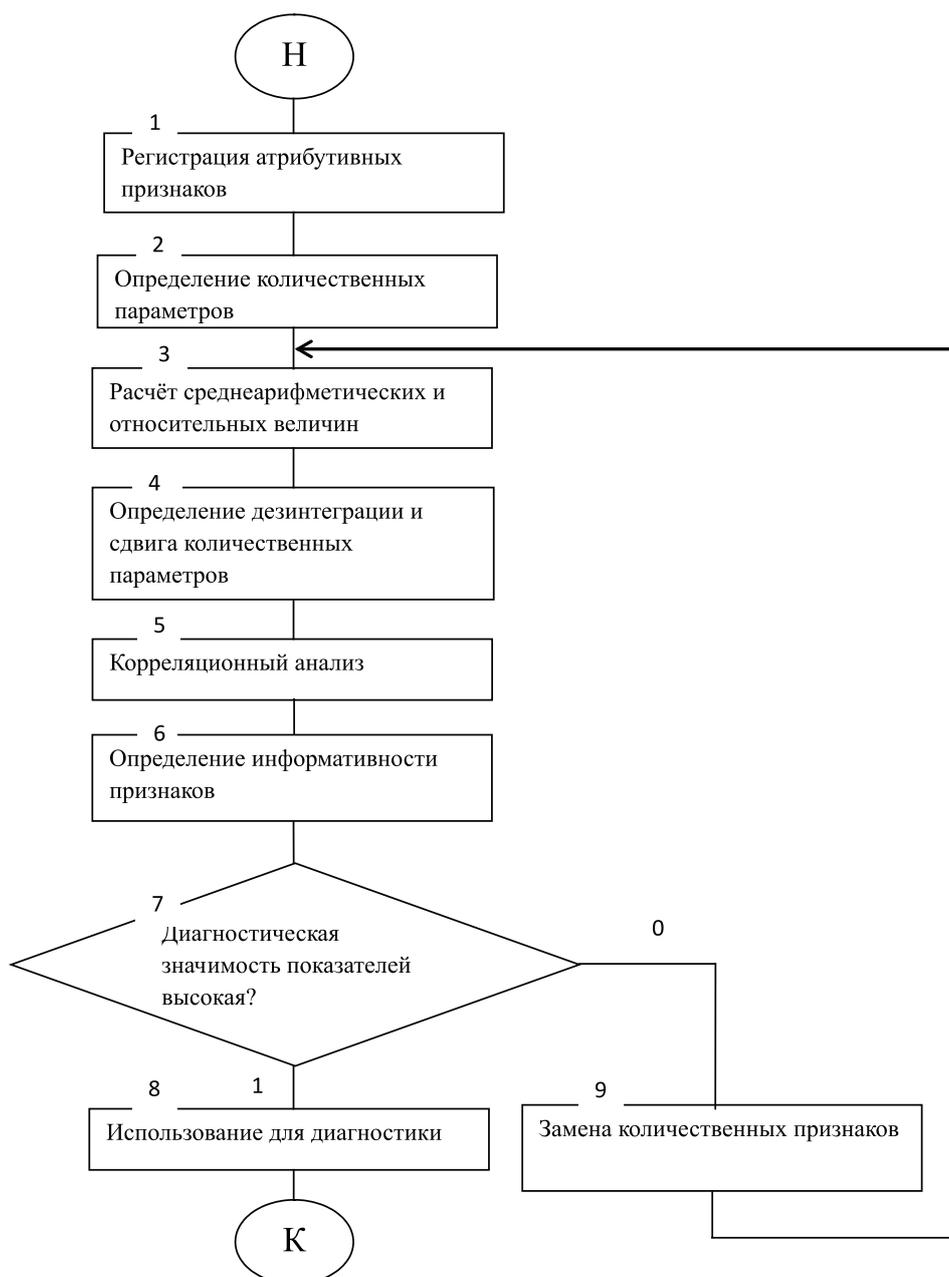


Рис. 1. Алгоритм математической обработки атрибутивных и количественных параметров у больных с ВМД

При выполнении оптической когерентной томографии получены следующие результаты (табл. 1). Среднеарифметическая толщина роговицы у пациентов основной группы достоверно выше, чем в контроле. Данный количественный признак свидетельствует о выраженности патологических изменений и является важным диагностическим критерием. Одновременно установлены изменения в слоях роговицы у больных основной группы: неоднородность слоёв, неравномерность толщины стромального слоя. Эндотелий у пациентов с исследуемой патологией изменён, имеет очаговые поражения. В стромальном слое определены гипоинтенсивные включения двух видов: первый вид – это линейные, неравномерные с размытыми границами

включения, находящиеся в центральных отделах стромального слоя, занимающие около 1/3–1/4 его ширины. Второй вид включений – образования полукруглой формы, находящиеся на внутренней поверхности роговицы, отделенные от передней камеры глаза границей более высокой интенсивности, которая в некоторых случаях была прерывистой. Наличие включений первого типа свидетельствует о повреждении ткани, приводящем к сморщиванию коллагеновых волокон, которое визуально может принимать форму «акульего плавника». Включения второго типа можно интерпретировать как локальные участки отслойки десцеметовой мембраны, а участки прерывистой границы как дефекты десцеметовой оболочки и находящегося на ней эндотелия.

**Таблица 1**

Состояние роговицы по данным оптической когерентной томографии у пациентов с ВМД

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Толщина роговицы, мкм	1389,2 ± 11,7	1210,5 ± 14,6
Эпителиальный слой	Неоднородный	Однородный
Строма	Неравномерность толщины, наличие включений	Без включений
Десцеметова мембрана	Утолщена, неоднородная	Однородная с ровными границами
Эндотелий	Изменён	Без изменений
Частота патологических изменений, %	57,2 ± 4,6	4,8 ± 2,1

Содержание показателей антиоксидантной системы при диагностическом исследовании периферической крови у пациентов с ВМД существенно отличается от значений здоровых лиц (табл. 2). Так, суммарная антиокислительная активность крови достоверно снижена ( $P < 0,001$ ). На системном уровне существенно снижается концентрация глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы. Содержание

одного из ключевых параметров антиоксидантной системы – каталазы – при ВМД также, как и вышеуказанных показателей, существенно уменьшается. Напротив, уровень глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы в периферической крови репрезентативно возрастает в сравнении с контролем. Не имел достоверных различий среди изученных параметров антиоксидантной системы только восстановленный глутатион.

**Таблица 2**

Антиоксидантные нарушения среди пациентов с ВМД в периферической крови ( $M \pm m$ )

Параметры антиоксидантной системы	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий
Антиокислительная активность, отн.ед.	23,8 ± 1,3	34,5 ± 1,1	$P < 0,001$
Глутатионредуктаза, мкмоль/л	23,2 ± 0,9	27,9 ± 0,9	$P < 0,001$
Глутатион-S-трансфераза, ммоль/л	24,8 ± 0,3	32,8 ± 0,4	$P < 0,001$
Восстановленный глутатион, ммоль/л	1,9 ± 0,2	2,2 ± 0,3	$P > 0,05$
Глутатионпероксидаза, мкмоль/л	56,5 ± 0,7	39,2 ± 0,6	$P < 0,001$
Каталаза, кат/л	78,2 ± 0,9	89,3 ± 1,1	$P < 0,001$
Супероксиддесмутазы, усл.ед.	53,7 ± 1,3	13,2 ± 0,9	$P < 0,001$

Примечание.  $P$  рассчитано в сравнении с контролем.

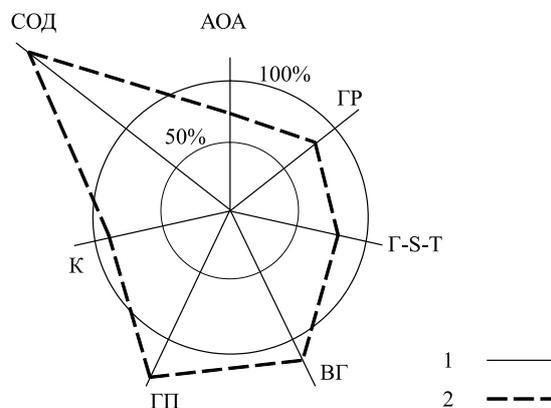
Математический анализ изменений в состоянии параметров оксидантной системы в группе больных с ВМД свидетельствует о незначительных сдвигах большинства показателей (табл. 3). При этом наиболее низкий и отрицательный сдвиг выявлен для каталазы. Одинаковой величины по модулю сдвиг отмечен для глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы и восстановленного глутатиона. Значительно выше величина сдвига наблюдалась у глутатионпероксидазы. Однако выраженный показатель сдвига среди параметров антиоксидантной системы при ВМД характерен для супероксиддисмутазы, обусловивший в конечном итоге высокое значение данного параметра для группы в целом. Показатель дезинтеграции имел максимальное значение для супероксиддисмутазы. Значительный уровень дезинтеграции в основной группе характерен и для антиокислительной активности крови, и для глутатионпероксидазы. Крайне низкая дезинтеграция присуща глутатионредуктазе.

**Таблица 3**  
Количественные значения сдвига и дезинтеграции параметров антиоксидантной системы на системном уровне при ВМД

Показатели антиоксидантной системы, единица измерения	Процент сдвига, %	Уровень дезинтеграции
Антиокислительная активность, отн.ед.	-25,3	7,2
Глутатионредуктаза, мкмоль/л	-14,2	1,5
Глутатион-S-трансфераза, ммоль/л	-17,4	2,7
Восстановленный глутатион, ммоль/л	+13,8	5,7
Глутатионпероксидаза, мкмоль/л	+42,8	6,0
Каталаза, кат/л	-8,6	4,2
Супероксиддисмутазы, усл.ед.	+335,3	12,1
Сумма	457,4	39,4

Моделирование клинической ситуации по изменению параметров антиоксидантной системы вследствие развития ВМД выявило неравномерность сдвигов по отношению к значениям здоровых лиц (рис. 2). Наиболее устойчивым показателем антиоксидантной системы периферической крови оказалась каталаза. Незначительные отклонения с отрицательной направленностью свойственны для глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы, а незначительное превышение – для восстановленного

глутатиона. Более существенное превышение величин контроля имеет глутатионпероксидаза. Вместе с тем, экстремум сдвига среди изученных параметров антиоксидантного статуса установлен для супероксиддисмутазы.



*Рис. 2. Модель сдвигов показателей антиоксидантного статуса крови у больных ВМД (в %): АОА – антиокислительная активность, ГР – глутатионредуктаза, Г-S-T – глутатион-S-трансфераза, ВГ – восстановленный глутатион, ГП – глутатионпероксидаза, К – каталаза, СОД – супероксиддисмутазы; 1 – здоровые женщины, 2 – основная группа*

Изучение диагностической значимости активности ферментов антиоксидантной системы посредством корреляционного анализа указывает на повышение сопряженности ее составляющих при развитии ВМД (рис. 3). Это подтверждается увеличением числа репрезентативных корреляционных связей в основной группе в сравнении с контролем. Прямые достоверные связи у больных ВМД установлены между глутатионпероксидазой и супероксиддисмутазой, восстановленным глутатионом и глутатионредуктазой, глутатионредуктазой и глутатион-S-трансферазой. Обратная зависимость обнаружена между антиокислительной активностью и супероксиддисмутазой, глутатионпероксидазой и глутатионредуктазой. Выявлены также три криволинейные связи: супероксиддисмутазы с глутатион-S-трансферазой, глутатионредуктазой; каталазы с глутатионпероксидазой. Среди здоровых лиц количество достоверных корреляций существенно ниже. Они представлены взаимосвязью глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, каталазы и супероксиддисмутазы, антиокислительной активности и глутатион-S-трансферазы.

Распространенность отклонений анализируемых показателей антиоксидантной системы у больных ВМД в основном невелика



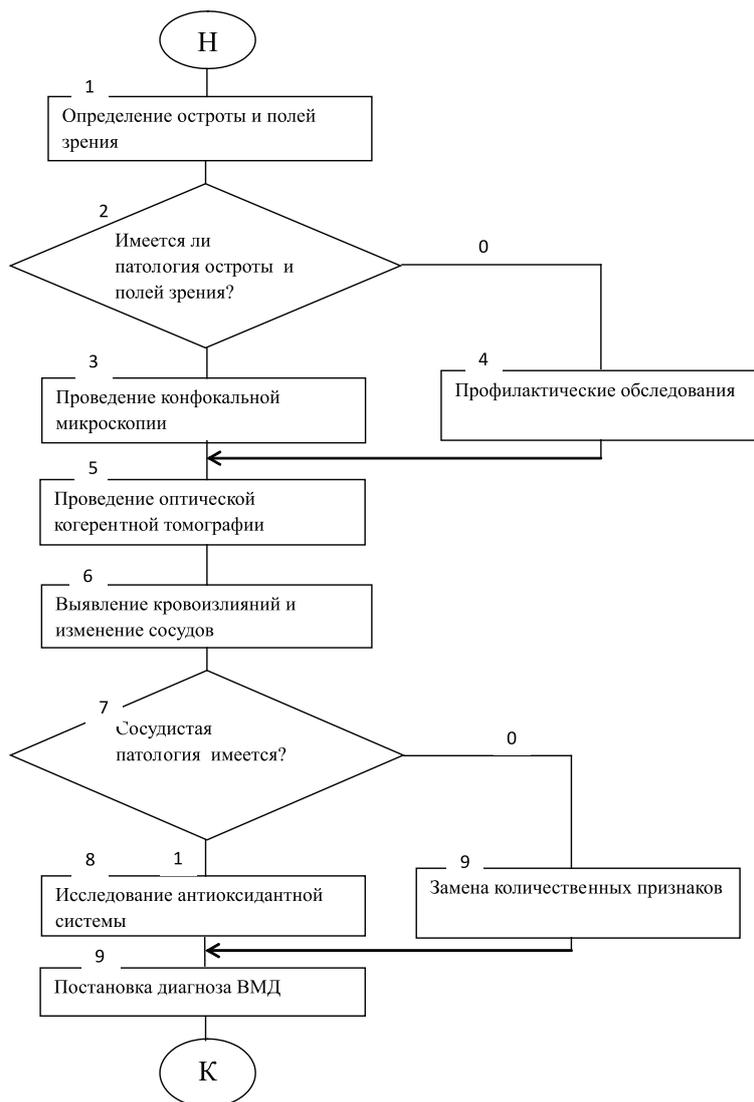


Рис. 4. Алгоритм диагностики ВМД

### Список литературы

1. Бенисевич В.И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафавы – Миньки / В.И. Бенисевич, Л.И. Идельсон // Вопросы медицинской химии. – 1973. – Т.19, Вып. 6. – С. 596–599.
2. Егоров Е.А. Возрастная макулярная дегенерация. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Е.А. Егоров, И.А. Романенко // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 42.
3. Нероев В.В. Молекулярные механизмы ретиальной ишемии / В.В. Нероев, М.В. Зуева, Г.Р. Каламкар // Вестник офтальмологии. – 2010. – № 3. – С. 59–64.
4. Cheung C.M.G. Prevalence of and risk factors for age-related macular degeneration in a multiethnic Asian Cohort / C.M.G. Cheung, E.S. Tai, R. Kawasaki et al // Arch. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 130(4). – P. 480–486.
5. Rein D.B. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050 / D.B. Rein, J.S. Wittenborn, X. Zhang et al // Arch. Ophthalmol. – 2009. – Vol.127(4). – P. 533–540.

### References

1. Benisevich V.I. Obrazovanie perekisey nepredelnykh zhyrnykh kislot v obolochke eritrocitov pri bolezni Markiafavami-neki / V.I. Binesevich, L.I. Idelson // Voprosy medicinskoj himii. 1973. T.19, Vyp.6. pp. 596–599.
2. Egorov E.A. Vozrastnaya makulyarnaya degeneraciya. Voprosy patogeneza, diagnostiki i lecheniya / E.A. Egorov, I.A. Romanenko // Russkiy medicinskiy jurnal. 2009. no. 1. pp. 42.

3. Neroev V.V. Molekulyarnye mehanizmy retinalnoy ishemii / V.V. Neroev, M.V. Zueva, G.R. Kalamkarov // Vestnik oftalmologii. 2010. no. 3. pp. 59–64.

4. Cheung C.M.G. Prevalence of and risk factors for age-related macular degeneration in a multiethnic Asian Cohort / C.M.G. Cheung, E.S. Tai, R. Kawasaki et al // Arch. Ophthalmol. 2012. Vol.130(4). pp. 480–486.

5. Rein D.B. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050 / D.B. Rein, J.S. Wittenborn, X. Zhang et al // Arch. Ophthalmol. 2009. Vol.127(4). pp. 533–540.

### Рецензенты:

Зарубина Т.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития, г. Москва;

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

Работа поступила в редакцию 13.03.2013.

УДК 611.81

## МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЗГОВОГО ЧЕРЕПА В ПОДРОСТКОВОМ И ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДАХ

**Байбаков С.Е., Бахарева Н.С.**

*ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Краснодар, e-mail: bahareva\_1955@mail.ru*

Целью настоящего исследования явилось установление морфометрических критериев мозгового черепа для подросткового и юношеского периодов постнатального онтогенеза и оценка возможности математического прогнозирования их основных параметров. Обследование пациентов в подростковом и юношеском возрастных периодах проводилось на магнитно-резонансном томографе. Во время подросткового и юношеского периодов наступает III этап интенсификации роста продольного размера черепа у лиц мужского пола (с 15 до 20 лет) с ежегодным приростом 4,0 мм; у лиц женского пола (с 15 до 21 года) с ежегодным приростом 3,1 мм.; II этап интенсификации роста поперечного размера черепа у лиц мужского пола (с 15 до 20 лет) с ежегодным приростом в среднем 1,4 мм; у лиц женского пола (с 15 до 21 года) с ежегодным приростом 1,8 мм; II этап интенсификации роста вертикального размера черепа у лиц мужского пола (с 15 до 20 лет) с ежегодным приростом 6,0 мм; у лиц женского пола (с 15 до 21 года). Половая изменчивость морфометрических показателей мозгового черепа заключается в преобладании всех размеров черепов у мужчин за исключением энцефалочерепного указателя, который преобладает у женщин. Связь продольного и поперечного размеров черепа с возрастом преимущественно умеренная – коэффициент корреляции 0,41–0,44. Связь вертикального размера черепа с возрастом в периоды интенсивного роста близка к сильной или сильная – коэффициент корреляции 0,65 – математические модели и номограммы размеров черепа для определенных возрастных категорий с высокой степенью информационной способности (95%).

**Ключевые слова:** постнатальный морфогенез, подростковый, юношеский периоды, краниометрия.

## THE MORPHOMETRIC ANALYSIS OF CEREBRAL SKULL IN ADOLESCENCE AND EARLY AGE PERIOD

**Baybakov S.E., Bakhareva N.S.**

*GBOU VPO «Kuban State Medical University» Ministry Zdrava Russia,  
Krasnodar, e-mail: bahareva\_1955@mail.ru*

The purpose of this study was to establish criteria for morphometric cranial for teenage and young postnatal ontogeny and to assess the possibility of mathematical prediction of its various parameters. The survey was conducted on patients MRI patients studied in adolescence (for men from 13 to 16 years for women 12 to 15 years) and youth (men with 17 to 21 years) (for women from 16 years to 20 years) *vozrastnyh periodah*. Established in vivo for teenage and young postnatal ontogeny of the cranial dimensions can serve as indicators for objectification of metric data in clinical diagnosis. During adolescence and adolescence begins Phase III intensification growth longitudinal size of the skull in males (from 15 to 20 years) with an annual growth rate 4,0 mm in females (from 15 to 21 years) with an annual growth rate 3,1 mm.; II stage of growth intensify cross skull size in males (from 15 to 20 years) with an average annual growth rate of 1,4 mm in females (from 15 to 21 years) with an annual growth rate 1,8 mm; II stage of growth intensify the vertical size of the skull in males (from 15 to 20 years) with an annual growth rate 6,0 mm in females (from 15 to 21 years). sexual variability of morphometric parameters cranium is the predominance of the skulls of all sizes for men, except entsefalocherepnogo pointer that predominates in women. Gendernovozrastnye features of the skull useful references for the study of clinical data in pediatrics, neurology, neurosurgery, and geriatrics. Connection of the longitudinal and transverse dimensions of the skull with age mostly moderate – the correlation coefficient of 0,41–0,44. the vertical size of the skull with age in intensive growth is close to the strong or strong – correlation coefficient 0,65 – mathematical models and nomograms skull sizes for specific age groups with a high degree of information skills (95%) developed a mathematical model of correlation of skull size and age of the person can be used in forensic science as equivalent crania morphometric methods of identification.

**Keywords:** postnatal morphogenesis, adolescence, craniometry

Современный этап развития анатомии достаточно противоречив – с одной стороны, в арсенале исследователей появляются новые современные методы исследования, такие как МРТ, КТ, эхолокация, электрорентгенография, эндоскопия; с другой стороны, макроскопическая анатомия не утратила исследовательских приоритетов, поскольку многие морфологические показатели органов были получены очень давно и на трупном материале. Данная противоречивость проблемы предполагает внедрение новых современных методов изучения в классические подходы анатомии. Благо-

даря уникальным возможностям визуализации тканей, МРТ можно считать новым, современным методом изучения прижизненной анатомии. Развитие и рост черепа после рождения выражаются в увеличении его размеров, изменении формы и пространственных отношений, составляющих частей. Рост черепа происходит неравномерно во времени и пространстве. Это проявляется в неодинаковой скорости роста в различных направлениях и в разные возрастные периоды. Процесс развития человеческого организма после рождения больше изучен относительно периода новорожденности

и первого года жизни [4]. Редки работы с применением классического метода анатомии – «описательно-измерительного», то есть работы с привлечением морфометрических методов в подростковых и юношеских возрастных группах. Возрастающий уровень техники оперативного вмешательства при патологии подразумевает наличие четких знаний о размерах мозгового черепа в любом возрасте, что позволяет адекватно планировать оперативные вмешательства. Метрических данных, полученных методом МР-томографии, обнаружено крайне мало, недостаточно исследованы зависимости от пола и возраста. Данные факты подчеркивают важность проблемы, представленной в данной работе.

**Целью настоящего исследования** явилось установление морфометрических критериев мозгового черепа для подросткового и юношеского периодов постнатального онтогенеза и оценка возможности математического прогнозирования их основных параметров. Поставлены задачи:

1. Определить линейные и объемные размеры мозгового черепа.
2. Определить гендерновозрастные особенности развития мозгового черепа.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследование пациентов проводилось в подростковой (у мальчиков с 13 до 16 лет; у девочек с 12 до 15 лет) и юношеской возрастных группах (у юношей 17 до 21 года; у девушек с 16 до 20 лет). В каждой группе было 60 человек: 30 мужчин и 30 женщин. Всего обследовано 540 человек. Верифицировались МР-томограммы пациентов без признаков органических изменений черепа. Обследование пациентов проводилось на магнитно-резонансном томографе «Образ-1» клинической медико-санитарной части ОАО «Новолипецкий металлургический комбинат»; магнитно-резонансном томографе «Isopa 6400» Тамбовской областной больницы и магнитно-резонансном томографе «Imttom» Воронежской областной детской клинической больницы № 1. В исследовании использован алгоритм исследования, оптимальный для полноценной визуализации структур головного мозга, используемый в стандартном обследовании пациентов:

1. T1-ВИ и T2-ВИ в сагиттальной плоскости.
2. T1-ВИ и T2-ВИ в аксиальной плоскости.
3. T2-ВИ во фронтальной плоскости.

Применение краниометрических методик осуществлялось согласно руководств по краниологии [6, 7, 2]. Краниометрическое обследование включало в себя определение следующих параметров мозгового черепа: продольный размер черепа, поперечный размер черепа, вертикальный размер черепа, поперечно-продольный указатель, высотно-продольный указатель, высотно-широтный указатель, объем черепа, энцефалочерепной указатель. Для обработки изображений применялось программное обеспечение каждого из томографов.

Математико-статистическая обработка данных исследования проведена с помощью табличного ре-

датора Excel, в частности, его модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» и пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows.

Математико-статистическое описание объекта исследования осуществлялось с помощью традиционных и давно утвердившихся в медицинских исследованиях методов [3, 9].

Таким образом, все положения и выводы, сделанные в работе, базируются на разносторонних и адекватных материалам исследования математико-статистических методах. При этом широко использовались современные вычислительные средства и их программное обеспечение.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Получены краниометрические показатели юношеской возрастной группы. Сравнивая динамику увеличения размеров мужского и женского черепа в возрастных группах, удалось выявить следующие закономерности и тенденции. При анализе полученных морфометрических показателей черепа выявлено, что в возрастных группах (юношей 13–19 лет и девушек 12–19 лет) имеются половые отличия размерных характеристик: продольный размер черепа юношей превышал аналогичный показатель черепа девушек в среднем на 1,9–2,9%, вертикальный размер – на 2,9–3,6%, объем черепа – на 16,2–16,8%, окружность черепа – на 2,3–2,5%. Энцефалочерепной указатель юношей был на 3,5–10,7% меньше аналогичного показателя девушек.

Анализ полученных краниометрических показателей показывает наличие половых различий размерных характеристик черепа в возрастной группе 20 и 21 года: у юношей по сравнению с девушками преобладали большинство морфометрических показателей: продольный размер черепа – на 2,9 и 3,0% соответственно, поперечный размер черепа – на 1,9 и 2,4%, соответственно, вертикальный размер черепа – на 2,8 и 3,0% соответственно, объем черепа – на 17,7 и 18,2% соответственно, окружность черепа – на 2,6 и 2,8% соответственно. У девушек преобладал только энцефалочерепной показатель – на 4,5%.

У мужчин на протяжении подросткового и юношеского периодов возрастает энцефалочерепной указатель на 3,6 и 5,2% соответственно. За оба периода в целом продольный размер мозгового черепа увеличивается на 1,5%, объем черепа – на 3,6%. Для женщин характерна другая закономерность: в течение подросткового периода не выявлено значимых сдвигов ни по одному из исследуемых показателей. В течение юношеского периода энцефалочерепной указатель уменьшается на 12,6%. За оба периода в целом у женщин увеличивается

поперечный размер на 0,7%; вертикальный размер – на 1,7%, объем черепа – на 1,1%, окружность черепа – на 0,7%.

Данные нашего краниометрического анализа позволяют судить о черепе не как о статичном образовании, а как о динамичном, развитие которого происходит неравномерно во времени и пространстве [1]. Ранее нами установлено, что увеличение продольного размера черепа происходит в 3 этапа с различной интенсивностью на каждом из них. С рассматриваемым нами подростковым и юношеским периодом у лиц мужского пола совпадает III этап интенсификации роста черепа (с 15 до 20 лет) с ежегодным приростом 4,0 мм. У лиц женского пола во время III этапа (с 15 до 21 года) ежегодный прирост составил 3,1 мм. Наши данные отражают общую тенденцию морфогенеза мозгового черепа.

В подростковом периоде у мальчиков увеличивается преимущественно длина черепа, тогда как у девочек рост черепа в длину и в ширину приблизительно одинаков. По данным этого же автора, рост черепа перестает увеличиваться у девушек к 16 годам, у юношей – к 18 годам [6].

Нами установлено, что увеличение поперечного размера черепа происходит в два этапа с различной интенсивностью роста на каждом из них. В рассматриваемый нами второй период интенсификации роста черепа (с 15 до 20 лет) поперечный размер мужского черепа увеличивается с минимальной интенсивностью – в среднем 1,4 мм в год. Этот же размер женского черепа на II этапе (с 15 до 20 лет) – на 1,8 мм.

Нами установлено, что увеличение вертикального размера черепа происходит в 2 этапа с различной интенсивностью роста на каждом из них. В рассматриваемый нами подростковый и юношеский период интенсификация роста черепа у лиц мужского пола происходила с 15 до 20 лет; у лиц женского пола – с 15 до 21 года. В указанные возрастные периоды вертикальный размер черепа увеличивается в среднем на 6,0 мм в год (у юношей от 15 до 20 лет).

Изучение половой изменчивости краниометрических показателей позволяет заключить, что у мужчин преобладают все показатели мозгового черепа за исключением энцефалочерепного указателя, который преобладал в большинстве случаев у женщин. Наши данные совпадают с мнением [11], который констатировал преобладание почти всех размеров у мальчиков за исключением длины переднего отдела основания черепа.

Отмечаемое в ряде работ ускорение роста головы в подростковом периоде связано, по-видимому, с увеличением наружных

размеров черепа. Методом продольного рентгенокраниометрического исследования установлено, что у мальчиков в возрасте 15 лет кривая роста продольного диаметра черепа имеет выраженный подъем, тогда как кривая роста эндокрана в длину уплощена соответственно затухающей фазы [10]. Это дает основание считать, что пубертатный скачок роста головы обусловлен в значительной мере утолщением костей свода черепа.

С окончанием роста черепа наступает период его относительной стабильности, который приходится на первый период зрелого возраста. Этот период характеризуется общей уравновешенностью процессов аппозиции и резорбции костной ткани. Однако и в это время происходит изменение отдельных его структур, например, продолжается пневматизация клиновидной пазухи. В классических руководствах по краниологии [12] признается, что форма черепа, достигнутая к зрелому возрасту, сохраняется в течение дальнейшей жизни, а его главные размеры и объем несколько уменьшаются после 50 лет. Длина черепа уменьшается после 60 лет, а у женщин после 40 лет. Черепной указатель у женщин повышается после 50 лет, то есть происходит сдвиг в сторону брахикрании [8]. У мужчин изменения черепного указателя с возрастом незначительны. Формирование черепа, оцениваемое по динамике увеличения основных его размеров (продольного, поперечного и вертикального), завершается к 21 году.

Более детальный количественный анализ выявленных тенденций проведен с помощью регрессионного анализа. Изучение связи размеров черепа с возрастом показало, что связь продольного и поперечного размеров с возрастом преимущественно умеренная – коэффициент корреляции от 0,41 до 0,74. Связь вертикального размера с возрастом в периоды интенсивного роста близка к сильной или сильная, коэффициент корреляции принял значение от 0,65 до 0,82. Связь во всех гендерновозрастных группах положительная. Выявленные уровни связи позволили разработать регрессионные модели и номограммы прогноза размера черепа в зависимости от возраста в различных половозрастных группах с достаточной информационной способностью.

Для юношей в возрасте 15–20 лет модель имеет вид:

$$\text{продольный размер} = 1183 + 3,98 \cdot \text{возраст}$$

Для девушек в возрасте 15–21 год модель имеет вид:

$$\text{продольный размер} = 125,9 + 3,15 \cdot \text{возраст}$$

Для юношей в возрасте 15–20 лет модель имеет вид:

поперечный размер =  $1253 + 1,43 \cdot \text{возраст}$ .

Для девушек в возрасте 15–20 лет модель имеет вид:

поперечный размер =  $113,1 + 1,80 \cdot \text{возраст}$ .

Для юношей в возрасте 15–20 лет модель имеет вид:

вертикальный размер =  $41,5 + 6,05 \cdot \text{возраст}$ .

Для девушек в возрасте 15–21 год модель имеет вид:

вертикальный размер =  $52,8 + 5,15 \cdot \text{возраст}$ .

Коэффициент детерминации во всех половозрастных группах превышал значение 0,72, что обеспечивает модели из медицинской и биологической области допустимую прогностическую способность.

Таким образом, применение современного информативного метода визуализации черепа – магнитно-резонансной томографии, разработка нового алгоритма витального краниометрического использования современного аппарата статистического анализа позволили нам сделать определенные выводы.

### Выводы

1. Установленные прижизненно для подросткового и юношеского периодов постнатального онтогенеза размеры мозговых черепов могут служить показателями при объективизации метрических данных в клинической диагностике.

2. Во время подросткового и юношеского возрастных периодов наступает III этап интенсификации роста продольного размера черепа у лиц мужского пола (с 15 до 20 лет) с ежегодным приростом 4,0 мм; у лиц женского пола (с 15 до 21 года) с ежегодным приростом 3,1 мм. Стабильность исследуемых структур приходится на 14–15 лет у мужчин и на 15–16 лет у женщин.

3. Во время подросткового и юношеского возрастных периодов наступает II этап интенсификации роста поперечного размера черепа у лиц мужского пола (с 15 до 20 лет) с ежегодным приростом в среднем 1,4 мм; у лиц женского пола (с 15 до 21 года) с ежегодным приростом 1,8 мм. Стабилизация поперечных размеров исследуемых структур приходится на период 13–15 лет.

4. Во время подросткового и юношеского возрастных периодов наступает II этап интенсификации роста вертикаль-

ного размера черепа у лиц мужского пола (с 15 до 20 лет); у лиц женского пола (с 15 до 21 года); в указанный возрастной интервал с ежегодным приростом 6,0 мм у мужчин.

5. Половая изменчивость морфометрических показателей мозгового черепа заключается в преобладании всех размеров черепов у мужчин за исключением энцефалочерепного указателя, который преобладает у женщин. Гендерновозрастные особенности развития черепа целесообразно учитывать при изучении клинических данных в педиатрии, неврологии, нейрохирургии и гериатрии. Математически доказанная периодизация роста черепа представляет интерес для антропологов.

6. Связь продольного и поперечного размеров черепа с возрастом преимущественно умеренная – коэффициент корреляции 0,41–0,44. Связь вертикального размера черепа с возрастом в периоды интенсивного роста близка к сильной или сильная – коэффициент корреляции 0,65–0,82. Выявленные связи позволяют создавать математические модели и номограммы размеров черепа для определенных возрастных категорий с высокой степенью информационной способности (95%). Разработанная математическая модель корреляции размеров черепа и возраста человека может быть использована в судебной медицине в качестве морфометрического эквивалента краниологических методов идентификации личности.

### Список литературы

1. Байбаков С.Е. Морфогенез головного мозга и черепа человека: монография; М-во обр. и науки РФ, ГОУ ВПО «Тамб. Гос. Ун-т им.Г. Р.Державина». – Тамбов: Издательский дом ТГУ Г.Р.Державина, 2011. – 328 с.
2. Бунак В.В. Антропометрия: практический курс. – М., 1941. – 194 с.
3. Лакин Г.Ф. Биометрия. – 4 –е изд., перераб. и доп. – 1969. – № 2. – С. 82–88.
4. Маргонин Е.М. Индивидуальная анатомическая изменчивость человека. – М.: Медицина, 1975. – 215 с.
5. Миклашевская Н.Н. Рост головы и лица у детей и подростков // Рост и развитие ребенка; под ред. Н.Н. Миклашевской. – М.: МГУ, 1973. – Р. 55–58.
6. Пашкова В.И. Очерки судебно-медицинской остеологии. – М.: Медгиз, 1963. – 156 с.
7. Сперанский В.С. Основы медицинской краниологии / В.С. Сперанский, А.И. Зайченко. – М.: Медицина, 1988. – 280 с.
8. Твардовская М.В. Возрастные и половые особенности измерительных признаков черепа взрослого человека // Проблемы этнической антропологии и морфологии человека. – Л.: Наука, 1974. – С. 135–152.
9. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований/ В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.

10. Baer M.J. A commentary on the growth of the human brain skull / M.J. Baer, J.E. Harris // Amer. J.Phys. Anthropol. – 1969. – Vol. 30, № 1. – P. 39–44.

11. Gefferth Ch.M. The growing skull.P.3.Dinamics of growth of the neurocranium // Acta paediatr. Hung. – 2004. – Vol. 25, № 1. – P. 59–74.

### References

1. Bajbakov S.E. Morfogenez golovnog mozga i cherepa cheloveka: monografija; M-vo obr. i nauki RF, GOUVPO «Tamb. Gos. Un-t im.G. R.Derzhavina». Tambov: Izdatel'skij dom TGU G.R.Derzhavina, 2011. 328 p.

2. Bunak V.V. Antropometrija. Prakticheskij kurs. M., 1941. 194 p.

3. Lakin G.F. Biometrija. 4 –e izd., pererab. i dop. 1969. no. 2. pp. 82–88.

4. Margonin E.M. Individual'naja anatomicheskaja izmenchivost' cheloveka. M.: Medicina, 1975. 215 p.

5. Miklashevskaja N.N. Rost golovy i lica u detej i podrostkov // Rost i razvitie rebenka/pod redakciej N.N. Miklashevskoj. M.: MGU, 1973. pp. 55–58.

6. Pashkova V.I. Oчерki sudebno-medicinskoj osteologii. M.: Medgiz, 1963. 156 p.

7. Speranskij V.S. Osnovy medicinskoj kranologii / V.S. Speranskij, A.I. Zajchenko. M.: Medicina, 1988. 280 p.

8. Tvardovskaja M.V. Vozrastnye i polovye osobennosti izmeritel'nyh priznakov cherepa vzroslogo cheloveka // Problemy jetnicheskoy antropologii i morfologii cheloveka. L.: Nauka, 1974. pp. 135–152.

9. Junkerov V.I. Matematiko-statisticheskaja obrabotka dannyh medicinskih issledovanij / V.I. Junkerov, S.G. Grigor'ev. SPb.: VMedA, 2005. 292 p.

10. Vaeg M.J. A commentary on the growth of the human brain skull / M.J. Baer, J.E. Harris // Amer. J.Phys. Anthropol. 1969. Vol. 30, no. 1. pp. 39–44.

11. Gefferth Ch.M. The growing skull.P.3.Dinamics of growth of the neurocranium // Acta paediatr. Hung. 2004. Vol. 25, no. 1. pp. 59–74.

### Рецензенты:

Борисов Ю.Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом педиатрии, МАОУ ВПО КММИВСО, г Краснодар;

Сапсай Е.В., д.б.н., доцент кафедры биологии с курсом медицинской генетики, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г Краснодар.

Работа поступила в редакцию 04.04.2013.

УДК 611.835.8.018.83.08

## МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИЕЛИНОВЫХ ВОЛОКОН СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА

Баландина И.А., Желтикова Т.Н., Желтиков И.Г., Алиев В.И.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера Минздрава России», Пермь, e-mail: v\_aliev@yahoo.com

Авторы представили результаты исследований 145 трупов людей зрелого возраста, у которых определяли морфометрические характеристики миелиновых нервных волокон седалищного нерва. Измерения производились на уровне выхода седалищного нерва из-под грушевидной мышцы и в месте деления на большеберцовый и общий малоберцовый нервы у трупов людей, не имевших в анамнезе заболеваний и травм периферической нервной системы. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, по методу Ниссля, по Шпильмейеру и оксидом осмия. Результаты исследований были статистически обработаны. Установленные морфометрические параметры являются важным для оценки нормальных морфологических признаков данного нерва и позволяют прогнозировать риски возникновения патологических состояний и проводить профилактические мероприятия с целью их предотвращения, а при оперативных вмешательствах на седалищном нерве следует учитывать морфометрические особенности нерва и его структурных компонентов, что особенно важно для индивидуализации микрохирургических приёмов.

**Ключевые слова:** седалищный нерв, миелиновые волокна, зрелый возраст, морфометрия

## MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF MYELINATED FIBERS OF THE SCIATIC NERVE

Balandina I.A., Zheltikova T.N., Zheltikov I.G., Aliev V.I.

Perm State Medical Academy named after ac. E. Vagner, Perm, e-mail: v\_aliev@yahoo.com

The authors presented the results of studies 145 corpses of people of mature age, who determined the morphometric characteristics of the myelinated nerve fibers of the sciatic nerve. The measurements were carried out at the level of the sciatic nerve from the piriformis muscle, and the point of division into the tibial and common peroneal nerves in the corpses of people who had no history of diseases and injuries of the peripheral nervous system. Were stained with hematoxylin and eosin, by Van Gieson, Nissl method by Spielmeier and osmium oxide. Results were statistically processed. Established morphometric parameters are important for estimating the normal morphological features of the nerve and allow to predict the risks of pathological conditions and carry out preventive measures in order to prevent them, and in surgical interventions on the sciatic nerve should be considered morphometric characteristics of nerve and its structural components, which is particularly important for individualization microsurgical techniques.

**Keywords:** sciatic nerve, myelinated fibers, advanced age, morphometry

Высокая частота повреждения нервов нижних конечностей, среди которых чаще всех поражается седалищный нерв и его ветви, на сегодняшний день являются наиболее частой причиной, приводящей к длительной и стойкой утрате трудоспособности.

Несмотря на то, что восстановительные операции при травме нервов нижних конечностей позволяют улучшить результаты лечения, исходы восстановительных операций в клинической практике не всегда бывают удовлетворительными. Хирургу для успешного проведения операций необходимы детальные сведения о внутривольной структуре нервов на различных уровнях.

**Цель исследования** – определить морфометрические характеристики миелиновых волокон седалищного нерва у людей зрелого возраста на уровне выхода его из-под грушевидной мышцы и в месте деления на большеберцовый и общий малоберцовый нервы.

### Материал и методы исследования

Работа основана на анализе результатов исследований седалищного нерва трупов 145 человек в воз-

расте от 24 до 55 лет, погибших от черепно-мозговых травм, не имевших в анамнезе заболеваний и травм периферической нервной системы.

Материалом исследования служили участки нерва, взятые в месте выхода (МВ) нерва из-под грушевидной мышцы и в месте его деления (МД) на большеберцовый и общий малоберцовый нервы. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону, по методу Ниссля, по Шпильмейеру и оксидом осмия. Для статистического исследования использовали программы Microsoft Excel «Biostat».

### Результаты исследования и их обсуждение

При морфометрическом исследовании миелиновых нервных волокон (диаметр, окружность и площадь поперечного сечения) у объектов обоего пола в месте выхода седалищного нерва из-под грушевидной мышцы и в месте его деления на большеберцовый и общий малоберцовый нервы выявили следующие результаты.

У мужчин первого периода зрелого возраста на уровне МВ диаметр миелиновых волокон седалищного нерва данный показатель составляет  $14,15 \pm 0,10$  мкм, на уровне МД –  $14,11 \pm 0,11$  мкм, выявлена разница

между значениями на 0,04 мкм; у женщин того же возрастного периода на уровне МВ диаметр равен  $14,44 \pm 0,10$  мкм, на уровне МД –  $14,43 \pm 0,09$  мкм, что составляет разницу на 0,01 мкм. Значения изменяются в пределах допустимой ошибки, достоверной статистической разницы не выявлено. Во втором периоде зрелого возраста среднее значение диаметра миелиновых волокон седалищного нерва у мужчин на уровне МВ равен  $13,18 \pm 0,11$  мкм, на уровне МД –  $13,15 \pm 0,11$  мкм с разницей между значениями на 0,03 мкм. У женщин на уровне МВ –  $13,53 \pm 0,10$  мкм, на уровне МД диаметр составляет  $13,56 \pm 0,11$  мкм. Рассчитана разница между полученными значениями на 0,03 мкм. Значения изменяются в пределах допустимой ошибки, достоверной статистической разницы не выявлено (табл. 1).

Среднее значение окружности миелиновых волокон седалищного нерва у мужчин первого периода зрелого возраста на уровне МВ составляет  $44,42 \pm 0,33$  мкм, на уровне МД –  $44,30 \pm 0,33$  мкм с разницей между значениями на 0,12 мкм. У женщин того же возрастного периода на уровне МВ окружность равна в среднем  $45,33 \pm 0,30$  мкм, на уровне МД –  $45,32 \pm 0,29$  мкм. Выявлена разница между значениями на 0,02 мкм. Значения изменяются в пределах допустимой ошибки, достоверной статистической разницы не выявлено. Во втором периоде зрелого возраста среднее значение окружности миелиновых волокон седалищного нерва у мужчин на уровне МВ

равно  $41,39 \pm 0,35$  мкм, на уровне МД –  $41,29 \pm 0,35$  мкм, с разницей между значениями на 0,10 мкм. У женщин на уровне МВ окружность миелиновых нервных волокон  $42,47 \pm 0,33$  мкм, на уровне МД –  $42,58 \pm 0,34$  мкм, что составляет разницу на 0,11 мкм. Значения изменяются в пределах допустимой ошибки, достоверной статистической разницы не выявлено (табл. 1).

Среднее значение площади поперечного сечения миелиновых волокон седалищного нерва у мужчин первого периода зрелого возраста на уровне МВ составляет  $157,39 \pm 2,34$  мкм<sup>2</sup>, на уровне МД –  $156,49 \pm 2,34$  мкм<sup>2</sup>. Выявлена разница между значениями на 0,90 мкм<sup>2</sup>. У женщин того же возрастного периода на уровне МВ площадь сечения достигает  $163,90 \pm 2,19$  мкм<sup>2</sup>, на уровне МД –  $163,78 \pm 2,10$  мкм<sup>2</sup> с разницей между значениями на 0,12 мкм<sup>2</sup>. Значения изменяются в пределах допустимой ошибки, достоверной статистической разницы не выявлено. Во втором периоде зрелого возраста среднее значение площади поперечного сечения миелиновых волокон седалищного нерва у мужчин на уровне МВ равно  $136,68 \pm 2,27$  мкм<sup>2</sup>, на уровне МД –  $136,06 \pm 2,26$  мкм<sup>2</sup>, что составляет разницу на 0,62 мкм<sup>2</sup>. У женщин на уровне МВ площадь сечения достигает  $143,97 \pm 2,25$  мкм<sup>2</sup>, на уровне МД –  $144,69 \pm 2,28$  мкм<sup>2</sup>. Рассчитана разница между полученными значениями на 0,72 мкм<sup>2</sup>, показатели изменяются в пределах допустимой ошибки, достоверной статистической разницы не выявлено (табл. 1).

Таблица 1

Средние значения макрометрических показателей миелиновых волокон седалищного нерва ( $n = 145$ )

№ п/п	Возрастной период	Пол	Уровень исследования	Миелиновое волокно			Толщина миелиновой оболочки (мкм)
				Диаметр (мкм)	Окружность (мкм)	Площадь поперечного сечения (мкм <sup>2</sup> )	
1	Первый период зрелого возраста	м	МВ	$14,15 \pm 0,10$	$44,42 \pm 0,33$	$157,39 \pm 2,34^*$	$6,33 \pm 0,03$
		( $n = 31$ )	МД	$14,11 \pm 0,11$	$44,30 \pm 0,33$	$156,49 \pm 2,34$	$6,31 \pm 0,03$
		ж	МВ	$14,44 \pm 0,10$	$45,33 \pm 0,30$	$163,90 \pm 2,19$	$6,57 \pm 0,03$
		( $n = 40$ )	МД	$14,43 \pm 0,09$	$45,32 \pm 0,29$	$163,78 \pm 2,10$	$6,55 \pm 0,02$
2	Второй период зрелого возраста	м	МВ	$13,18 \pm 0,11$	$41,39 \pm 0,35$	$136,68 \pm 2,27$	$5,86 \pm 0,04$
		( $n = 34$ )	МД	$13,15 \pm 0,11$	$41,29 \pm 0,35$	$136,06 \pm 2,26$	$5,86 \pm 0,04$
		ж	МВ	$13,53 \pm 0,10$	$42,47 \pm 0,33$	$143,97 \pm 2,25$	$6,13 \pm 0,04$
		( $n = 40$ )	МД	$13,56 \pm 0,11$	$42,58 \pm 0,34$	$144,69 \pm 2,28$	$6,12 \pm 0,04$

Среднее значение толщины миелиновой оболочки седалищного нерва у мужчин первого периода зрелого возраста на уровне МВ составляет  $6,33 \pm 0,03$  мкм, на уровне МД –  $6,31 \pm 0,03$  мкм, выявлена разница

между значениями на 0,02 мкм. У женщин данного возрастного периода на уровне МВ толщина достигает  $6,57 \pm 0,03$  мкм, на уровне МД –  $6,55 \pm 0,02$  мкм, что составляет разницу на 0,02 мкм. Значения изме-

няются в пределах допустимой ошибки, достоверной статистической разницы не выявлено. Во втором периоде зрелого возраста среднее значение толщины миелиновой оболочки седлищного нерва у мужчин на уровне МВ равно  $5,86 \pm 0,04$  мкм, на уровне МД –  $5,86 \pm 0,04$  мкм. Значения изменяются в пределах допустимой ошибки, достоверной статистической разницы не выявлено. У женщин второго периода зрелого возраста толщина миелиновой оболочки равна на уровне МВ –  $6,13 \pm 0,04$  мкм на уровне МД –  $6,12 \pm 0,04$  мкм, с разницей между значениями на 0,01 мкм. Значения изменяются в пределах допустимой ошибки, достоверной статистической разницы не выявлено (табл. 1).

Максимальное значение диаметра миелиновых волокон седлищного нерва на уровне МВ наблюдается у женщин первого периода зрелого возраста. Оно составляет 15,59 мкм. Минимальный диаметр миелиновых волокон в этой же точке выявлен

у мужчин второго периода зрелого возраста – 11,89 мкм. Максимальное значение диаметра миелиновых волокон седлищного нерва на уровне МД, составляющее 15,63 мкм, наблюдается у женщин первого периода зрелого возраста. Минимальный диаметр миелиновых волокон в этой же точке выявлен у мужчин второго периода зрелого возраста – 11,86 мкм. Показатель медианы подтверждает характер распределения данных по значению средней арифметической и изменяется на уровне МВ в обоих возрастных периодах от 13,27 мкм до 14,54 мкм, на уровне МД в обоих возрастных периодах от 13,12 до 14,55 мкм. Максимальное значение коэффициента вариации наблюдается у женщин второго периода зрелого возраста на уровне МД, оно равно 0,034. Минимальное значение выявлено у мужчин первого периода зрелого возраста на уровне МВ и у женщин первого периода зрелого возраста на уровне МД со значением 0,024 (табл. 2).

Таблица 2

Максимальные, минимальные и средние значения диаметра миелиновых волокон седлищного нерва, мкм ( $n = 145$ )

№ п/п	Возрастной период	Пол	Точки исследования	$M \pm m$	Max	Min	$\sigma$	Me	Cv
1	Первый период зрелого возраста	м	МВ	$14,15 \pm 0,10$	15,19	12,96	0,58	14,21	0,024
		( $n = 31$ )	МД	$14,11 \pm 0,11$	15,15	12,92	0,59	14,05	0,025
		ж	МВ	$14,44 \pm 0,10$	15,59	13,52	0,61	14,54	0,026
		( $n = 40$ )	МД	$14,43 \pm 0,09$	15,63	13,54	0,58	14,55	0,024
2	Второй период зрелого возраста	м	МВ	$13,18 \pm 0,11$	14,11	11,89	0,65	13,32	0,032
		( $n = 34$ )	МД	$13,15 \pm 0,11$	14,08	11,86	0,65	13,12	0,032
		ж	МВ	$13,53 \pm 0,10$	14,36	12,53	0,66	13,27	0,033
		( $n = 40$ )	МД	$13,56 \pm 0,11$	14,90	12,51	0,68	13,49	0,034

Максимальное значение окружности миелиновых волокон седлищного нерва на уровне МВ наблюдается у женщин первого периода зрелого возраста и составляет 48,95 мкм. Минимальная окружность миелиновых волокон в этом же участке нерва выявлена у мужчин второго периода зрелого возраста – 37,33 мкм. Максимальное значение окружности миелиновых волокон седлищного нерва на уровне МД наблюдается у женщин первого периода зрелого возраста. Оно составляет 49,08 мкм. Минимальная окружность миелиновых волокон в МД выявлена у мужчин второго периода зрелого возраста на этом же уровне седлищного нерва – 37,23 мкм. Значение медианы подтверждает характер распределения данных по значению средней арифметической, оно изменяется на уровне МВ в обоих возрастных периодах от 41,58 до 45,24 мкм,

на уровне МД в обоих возрастных периодах от – 41,46 до 45,00 мкм.

Максимальное значение коэффициента вариации, равное 0,106, наблюдается у женщин второго периода зрелого возраста на уровне МД. Минимальное значение определено у женщин первого периода зрелого возраста на уровне МД со значением 0,073 (табл. 3).

Максимальное значение площади поперечного сечения миелиновых волокон седлищного нерва на уровне МВ наблюдается у женщин первого периода зрелого возраста. Оно составляет 190,79 мкм<sup>2</sup>. Минимальная площадь поперечного сечения миелиновых волокон на данном уровне выявлена у мужчин второго периода зрелого возраста – 110,94 мкм<sup>2</sup>.

Максимальное значение площади поперечного сечения миелиновых волокон седлищного нерва на уровне МД наблю-

дается у женщин первого периода зрелого возраста, что составляет 191,77 мкм<sup>2</sup>. Минимальная площадь поперечного сечения

миелиновых волокон на уровне МД выявлена у мужчин второго периода зрелого возраста – 110,38 мкм<sup>2</sup>.

**Таблица 3**

Максимальные, минимальные и средние значения окружности миелиновых волокон седалищного нерва, мкм (*n* = 145)

№ п/п	Возрастной период	Пол	Точки исследования	M ± m	Max	Min	σ	Me	Cv
1	Первый период зрелого возраста	м	МВ	44,42 ± 0,33	47,70	40,69	1,84	44,66	0,077
		( <i>n</i> = 31)	МД	44,30 ± 0,33	47,57	40,57	1,85	44,08	0,077
		ж	МВ	45,33 ± 0,30	48,95	42,45	1,90	45,24	0,080
		( <i>n</i> = 40)	МД	45,32 ± 0,29	49,08	42,52	1,82	45,00	0,073
2	Второй период зрелого возраста	м	МВ	41,39 ± 0,35	44,31	37,33	2,02	41,58	0,099
		( <i>n</i> = 34)	МД	41,29 ± 0,35	44,21	37,23	2,02	41,46	0,099
		ж	МВ	42,47 ± 0,33	45,09	39,35	2,10	42,47	0,103
		( <i>n</i> = 40)	МД	42,58 ± 0,34	46,79	39,28	2,12	42,35	0,106

Значение медианы подтверждает характер распределения данных по значению средней арифметической и изменяется на уровне МВ в обоих возрастных периодах от 139,51 до 162,34 мкм<sup>2</sup>, на уровне МД в обоих возрастных периодах от 137,64 до 163,98 мкм<sup>2</sup>.

Максимальное значение коэффициента вариации наблюдается у женщин МВ второго периода зрелого возраста на уровне 1,401, минимальное значение отмечается у мужчин первого периода зрелого возраста на уровне МД со значением 1,436 (табл. 4).

**Таблица 4**

Максимальные, минимальные и средние значения площади поперечного сечения миелиновых волокон седалищного нерва, мкм<sup>2</sup> (*n* = 145)

№ п/п	Возрастной период	Пол	Точки исследования	M ± m	Max	Min	σ	Me	Cv
1	Первый период зрелого возраста	м	МВ	157,39 ± 2,34	181,13	131,85	13,05	154,58	1,082
		( <i>n</i> = 31)	МД	156,49 ± 2,34	180,18	131,04	13,02	155,46	1,083
		ж	МВ	163,90 ± 2,19	190,79	143,49	13,83	162,34	1,167
		( <i>n</i> = 40)	МД	163,78 ± 2,10	191,77	143,92	13,27	163,98	1,075
2	Второй период зрелого возраста	м	МВ	136,68 ± 2,27	156,29	110,94	13,23	139,51	1,280
		( <i>n</i> = 34)	МД	136,06 ± 2,26	155,62	110,38	13,20	137,67	1,280
		ж	МВ	143,97 ± 2,25	161,87	123,25	14,20	141,29	1,401
		( <i>n</i> = 40)	МД	144,69 ± 2,28	174,28	122,85	14,42	145,23	1,436

Максимальное значение толщины миелиновой оболочки седалищного нерва на уровне МВ наблюдается у женщин первого периода зрелого возраста – 6,90 мкм. Минимальная толщина миелиновой оболочки на этом уровне выявлена у мужчин второго периода зрелого возраста – 5,52 мкм.

Максимальное значение толщины миелиновой оболочки седалищного нерва на уровне МД наблюдается у женщин первого периода зрелого возраста. Оно составляет 6,87 мкм. Минимальная толщина миелиновой оболочки на данном уровне выявлена у мужчин второго периода зрелого возраста – 5,51 мкм.

Показатель медианы подтверждает характер распределения данных по значению средней арифметической и изменяется на уровне МВ в обоих возрастных периодах от 5,82 до 6,60 мкм, на уровне МД в обоих возрастных периодах от 5,87 до 6,58 мкм. Максимальное значение коэффициента вариации наблюдается у женщин второго периода зрелого возраста на обоих уровнях исследования. Оно равно 0,010. Минимальное значение определено у мужчин первого периода зрелого возраста на обоих уровнях исследования и у женщин первого периода зрелого возраста на уровне МД со значением 0,003 (табл. 5).

Таблица 5

Максимальные, минимальные и средние значения толщины миелиновой оболочки седалищного нерва, мкм ( $n = 145$ )

№ п/п	Возрастной период	Пол	Точки исследования	$M \pm m$	Max	Min	$\sigma$	Me	Cv
1	Первый период зрелого возраста	м	МВ	$6,33 \pm 0,03$	6,61	6,06	0,14	6,32	0,003
		( $n = 31$ )	МД	$6,31 \pm 0,03$	6,59	6,04	0,14	6,30	0,003
		ж	МВ	$6,57 \pm 0,03$	6,90	6,41	0,17	6,60	0,005
		( $n = 40$ )	МД	$6,55 \pm 0,02$	6,87	6,42	0,14	6,58	0,003
2	Второй период зрелого возраста	м	МВ	$5,86 \pm 0,04$	6,07	5,52	0,22	5,89	0,009
		( $n = 34$ )	МД	$5,86 \pm 0,04$	6,06	5,51	0,22	5,87	0,009
		ж	МВ	$6,12 \pm 0,04$	6,28	5,92	0,24	6,15	0,010
		( $n = 40$ )	МД	$6,13 \pm 0,04$	6,55	5,86	0,24	6,12	0,010

### Выводы

Морфометрические исследования волокон седалищного нерва выявили незначительные гендерные и возрастные различия их диаметра, окружности и площади поперечного сечения, а также соотношения между количеством миелиновых волокон на разных уровнях седалищного нерва.

### Заключение

Установленные морфометрические параметры у лиц обоего пола первого и второго периодов зрелого возраста могут послужить основой нормативных таблиц для различных уровней седалищного нерва: в месте выхода нерва из-под грушевидной мышцы и в месте его деления на большеберцовый и общий малоберцовый нервы.

В клинике, при оперативных вмешательствах на седалищном нерве или при планировании операций в ягодичной области и на бедре следует учитывать морфометрические особенности нерва и его структурных компонентов, что особенно важно для индивидуализации микрохирургических приёмов.

### Список литературы

1. Борода Ю.И. Хирургия дефектов нервных стволов нижних конечностей / Ю.И. Борода, В.П. Берснев // Хирургия периферической нервной системы / 3-й съезд неврохирургов России. – М., 2002. – С. 524–525.
2. Калмин О.В. Индивидуальная, возрастная и билатеральная изменчивость пучкового строения седалищного

нерва // Функциональная морфология и клиническая медицина. – Ростов-на-Дону, 2000. – 35 с.

3. Хамзаев Р.И. Диагностика повреждений седалищного нерва и его ветвей // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т. 7. – № 5–2. – С. 457–460.

4. Dvali L. Nerve repair, grafting, and nerve transfers / L. Dvali, S. Mackinnon // Clin Plast Surg. – 2003. – № 4. – P. 203–221.

5. Jiang D. Hip and pelvic fractures and sciatic nerve injury / D. Jiang, X. Yu, H. An et al. // Chin j. traumatol. – 2002. – Vol. 5. – P. 333–337.

### References

1. Boroda Ju.I., Bersnev V.P. Neirohirurgov Rossii (3rd Congress of Neurosurgeons of Russia). St. Petersburg, 2002. pp. 524–525.
2. Kalmin O.V. Funkcional'naja morfologija i klinicheska-ja medicina, Rostov-na-Donu, 2000. 35 p.
3. Hamzaev R.I., Bersnev V.P., Boroda J.I., Zharova E.N. Bjulleten' sibirskoj mediciny, 2008, Vol. 7, no. 5–2. pp. 457–460.
4. Dvali L. Nerve repair, grafting, and nerve transfers / L. Dvali, S. Mackinnon // Clin Plast Surg. 2003. no. 4. pp. 203–221.
5. Jiang D. Hip and pelvic fractures and sciatic nerve injury / D. Jiang, X. Yu, H. An et al. // Chin j. traumatol. 2002. Vol. 5. pp. 333–337.

### Рецензенты:

Железнов Л.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, ГБОУ ВПО ОрГМА Минздрава России, г. Оренбург;

Устюжанцев Н.Е., д.м.н., заведующий нейрохирургическим отделением, МУЗ «Медико-санитарная часть № 11», г. Пермь.  
Работа поступила в редакцию 08.04.2013.

УДК 612.133

## ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА НАГРУЗКУ

**Бебякова Н.А., Фадеева Н.А., Феликсова О.М., Хромова А.В.**

*ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»,  
Архангельск, e-mail: nbebyakova@mail.ru*

Обследовано 210 молодых людей, проживающих на Европейском Севере. Были определены сомато-типы, тип гемодинамической реакции на нагрузку, рассчитывали среднединамическое давление (СДД) до и после нагрузки, определяли адаптационный потенциал (АП). В ходе исследования выявлены гендерные особенности гемодинамики. Гипертоническая реакция на нагрузку у юношей встречалась чаще, чем у девушек и была более характерна для людей со значительным развитием жирового компонента тела (брюшной тип юношей и мезосомный тип девушек). Пульсовое давление у девушек было в пределах нормы, у юношей после нагрузки наблюдалось повышенное значение данного показателя. В зависимости от пола наблюдались разнонаправленные изменения значений индекса периферического сопротивления (ИПС). У юношей ИПС увеличивался, что говорит о преобладании сосудистого компонента в гемодинамических реакциях на нагрузку. У девушек ИПС значительно не менялся. Таким образом, в гемодинамических реакциях на нагрузку у мужчин преобладает сосудистый компонент, а у женщин – сердечный.

**Ключевые слова:** гемодинамика, тип реакции на нагрузку, тип конституции, пульсовое давление, среднединамическое давление, индекс периферического сопротивления

## GENDER PECULIARITIES OF HEMODYNAMIC REACTIONS TO LOAD

**Bebyakova N.A., Fadeeva N.A., Feliksova O.M., Khromova A.V.**

*Northern State Medical University, Arkhangelsk, e-mail: nbebyakova@mail.ru*

210 young people in the European North was examined. They have been identified somatic types, type of the hemodynamic response to the load, expected the flowing medium-dynamic pressure before and after exercise, determined adaptive capacity. The study identified gender peculiarities of hemodynamics. Hypertensive reaction to load the boys met more often than girls, and was more characteristic for people with significant development of fatty component of the body (abdominal type of young men and mesosomal type of girls). The girls had the normal range pulse pressure, the boys after the load was observed increasing the value of this parameter. There were bilateral changes in the index values of the peripheral resistance depending on the sex. For men this indicator increased after the load, which indicates the prevalence of vascular component in hemodynamic responses to load. The index of the girls was not significantly changed. Thus, in men prevails vascular component in hemodynamic responses to load, and in women dominated the heart.

**Keywords:** hemodynamics, the type of reaction to the load, the type of the constitution, the pulse pressure, the medium-dynamic pressure, the index of peripheral resistance

Европейский Север по совокупности климатических характеристик, их сочетанию и степени выраженности относится к территориям с дискомфортными природно-климатическими условиями проживания с элементами экстремальности по ряду параметров [3]. Проживание в неблагоприятных условиях Севера предъявляет повышенные требования практически ко всем системам организма человека и, прежде всего, к системе кровообращения. Параметры функционирования сердечно-сосудистой системы можно рассматривать как основные показатели адаптационно-приспособительной деятельности организма к различным климато-географическим условиям проживания. При истощении резервных возможностей организма формируются общепатологические дизадаптивные реакции [8]. В условиях Европейского Севера повышение периферического сосудистого тонуса возникает уже в юношеском возрасте, в дальнейшем приводя к развитию артериальной гипертензии, что свидетельствует об актуальности исследо-

вания функции системы кровообращения у молодых жителей Европейского Севера. Кроме того, выполненные ранее исследования по анализу особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы в условиях высоких широт не учитывали соматическую конституцию обследуемых, что представляет интерес для фундаментальной науки. Анализировать ранее выявленные отличия гемодинамики у молодых жителей Европейского Севера также достаточно сложно, т.к. при изучении гемодинамики у юношей и девушек использовались разные методы. При этом данные о конститутивных и половых особенностях функционирования сердечно-сосудистой системы позволят прогнозировать адаптационные резервы организма и расширят современные представления о механизмах регуляции давления в молодом возрасте.

В связи с этим **цель работы** заключалась в выявлении и изучении конститутивных и гендерных особенностей гемодинамики у молодых жителей Европейского Севера.

Было обследовано 210 практически здоровых юношей и девушек европеоидной расы в возрасте 18–22 лет с различными типами соматической конституции, постоянно проживающих на территории Европейского Севера. Средний возраст составил  $19 \pm 0,5$  лет. В исследование включались женщины с устоявшимся регулярным (нормопонирующим) менструальным циклом. Исследование проводили в фолликулярную (5–7 день) фазу овариально-менструального цикла. Критериями исключения из исследования являлись: наличие у обследуемых острых воспалительных заболеваний, хронических заболеваний внутренних органов, в том числе и в стадии стойкой ремиссии, ожирения. В изучаемую выборку не включались лица, имеющие регулярные (2–3 раза в неделю) физические нагрузки, так как систематические физические нагрузки динамического характера способствуют повышению эндотелий-зависимой релаксации сосудов. Определение соматотипа у женщин осуществлялось по схеме И.Б. Галанта, согласно которому выделяют лептосомную, мегалосомную и мезосомную категории конституции. У мужчин соматотип выделяли по схеме В.В. Бунака, согласно которой различали грудной, брюшной, мускульный и неопределённый типы соматической конституции. Антропометрические измерения осуществляли общепринятыми методиками с использованием стандартного антропометрического инструментария.

Параметры гемодинамики и тонус периферических сосудов определялись до и после пробы с дозированной физической нагрузкой по Мартине–Кушелевскому [7]. Данная проба позволяет оценить реакцию сердечно-сосудистой системы на нагрузку и выявить предрасположенность к периферической вазоконстрикции. Артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений фиксировали на автоматическом цифровом приборе МТ-40 производства «Meditecl» (США). Проводился расчёт пульсового (ПД) и среднединамического давления (СДД). Тонус сосудов оценивали по данным периферической тетраполярной реовазографии с использованием расчётного показателя – индекса периферического сопротивления (ИПС). Для записи реовазограммы использовали многофункциональный диагностический компьютерный комплекс «Диастом-01». Уровень адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы оценивали по величине адаптационного потенциала (АП), рассчитанного по методике Р.М. Баевского в модификации А.Б. Берсеневой [2].

Все результаты обследования обрабатывались вариационно-статистическими мето-

дами с использованием пакетов программы IBM SPSS Statistics Version 17.0. Нормальность распределения количественных признаков проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Преобладающим соматотипом у мужчин оказался грудной (48,2%), 13,7% составили лица с мускульным, 19,4% – с брюшным и 17,9% – с неопределённым типом конституции. При анализе полученных данных на фоне исходно нормальных показателей артериального давления вне зависимости от соматотипа гипертоническая реакция на нагрузку была выявлена у 23% обследуемых: в группе с брюшным соматотипом такой тип реакции наблюдался у 33,3%, с мускульным – у 22,2%, в группе с грудным соматотипом – у 23,9%, с неопределённым – у 24%. Нормотоническая реакция на нагрузку встречалась у 73% обследуемых юношей.

Значение ПД в состоянии покоя у лиц с гипертонической и нормотонической реакцией статистически не различалось и составило  $51,1 \pm 1,8$  и  $53,4 \pm 1,3$  мм рт. ст. соответственно. После нагрузки в группе с гипертонической реакцией ПД возрастало до  $80,3 \pm 2,9$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), а в группе с нормотонической – до  $73,2 \pm 1,4$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Таким образом, уже в молодом возрасте у большинства обследованных на фоне нагрузки появляется гемодинамический фактор риска развития артериальной гипертензии: ПД более 60 мм рт. ст. [4].

Исходное значение СДД до нагрузки в группе лиц с гипертонической реакцией составило  $95,2 \pm 1,8$  мм рт. ст., в группе с нормотонической –  $92,7 \pm 1,8$  мм рт. ст. Однако после нагрузки значения СДД в группе с гипертонической реакцией были значительно выше по сравнению с нормотонической –  $120,2 \pm 3,4$  и  $105,7 \pm 1,5$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) соответственно. Анализ СДД в покое не выявил конституциональных отличий в группе с нормотонической реакцией, в то время как в группе с гипертонической более низкие показатели наблюдались у лиц с грудным соматотипом ( $91,7 \pm 1,8$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ) в отличие от представителей других типов соматической конституции.

После нагрузки рост СДД более 15% наблюдался у 94% юношей с гипертонической реакцией и у 42% – с нормотонической реакцией. При этом СДД увеличивалось в среднем на  $24,9 \pm 1,7\%$  у лиц с гипертоническим типом реакции и на  $11,9 \pm 1,1\%$  при нормотонической реакции (рис. 1). Гипертоническая реакция сопровождалась повышением СДД у всех юношей с брюшным

соматотипом, у 80% – с грудным, у 75% – с мускульным и у 68% – с неопределенным типом конституции. При нормотонической реакции рост СДД наблюдался у 52,5% лиц грудного, 47,1% лиц брюшного, 33,4% мускульного и 26,7% неопределенного сомато-

типов. Нестабильность СДД вне зависимости от типа реакции на нагрузку указывает на напряжённость механизмов регуляции АД уже в молодом возрасте и может служить одним из показателей перехода адаптивной стресс-реакции в сосудистую патологию [8].

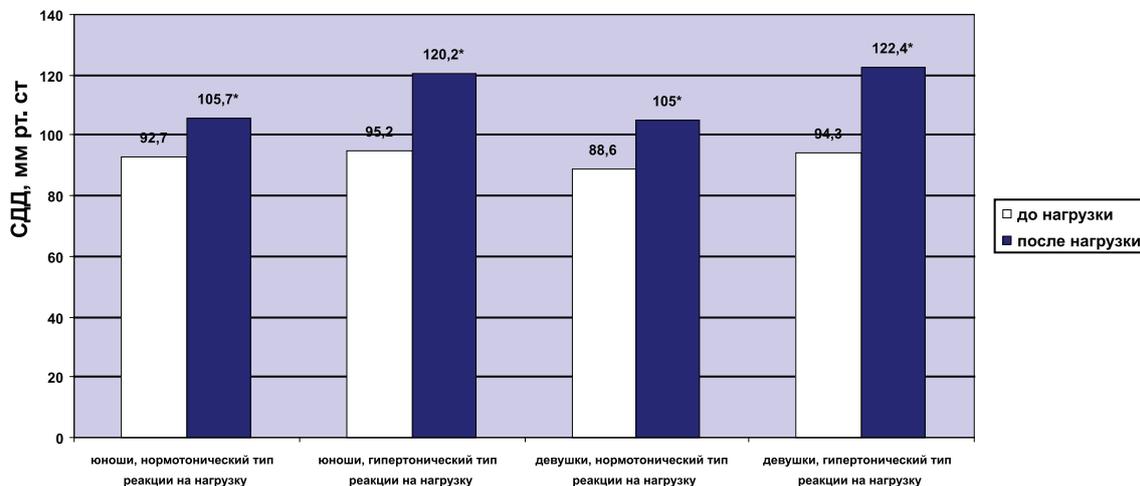


Рис. 1. Значения среднединамического давления у юношей и девушек.  
\* – достоверные различия после нагрузки ( $p < 0,05$ )

При этом у большинства обследованных (75,3%) на фоне отсутствия системной сосудистой патологии выявлен высокий уровень ИПС [6]. У лиц с гипертонической реакцией на нагрузку ИПС в покое составил  $93,4 \pm 1,9$  уд. ед., а у юношей с нормотонической реакцией ИПС в покое был ниже –  $84,5 \pm 1,0$  уд. ед. ( $p < 0,05$ ). Достоверно более высокие значения ( $p < 0,05$ ) данного показателя отмечены у лиц с брюшным соматотипом. После нагрузки у юношей с гипертонической реакцией ИПС увеличился в 71% случаев,

у лиц с нормотонической реакцией – только в 30%. Так, после нагрузки ИПС увеличился до  $110,3 \pm 2,4$  и  $90,7 \pm 1,4$  уд. ед. соответственно (рис. 2). Анализ с учетом типа соматической конституции показал, что гипертоническая реакция у юношей мускульного и неопределённого соматотипов сопровождалась повышением ИПС в 100% случаев. Высокий уровень ИПС даже при нормальных цифрах артериального давления является значительным фактором риска развития в дальнейшем артериальной гипертензии.



Рис. 2. Значения ИПС у юношей и девушек.  
\* – достоверные различия после нагрузки ( $p < 0,05$ ).  
\*\* – достоверные различия по типу реакции ( $p < 0,05$ )

Значение адаптационного потенциала в группе юношей составило  $2,31 \pm 0,42$ , что соответствует напряженному уровню адаптации, связанному с неблагоприятными условиями Севера [2]. Напряжение резервов адаптации было выявлено у 68% юношей с гипертонической реакцией и у 43% юношей с нормотонической реакцией на нагрузку.

Среди обследуемых девушек преобладающим соматотипом был лептосомный – 40%, мезосомный тип составил 37,5 и 22,5% – мегалосомный. Проба Мартинес-Кушелевского выявила наличие гипертонической реакции на нагрузку только у 10% обследуемых женщин. Данный тип реакции встречался только у лиц с мезосомным соматотипом (20%). Нормотонический тип реакции на нагрузку наблюдался у 80% женщин, этот тип реакции встречался у 81% представителей лептосомного типа, у 89% мегалосомного и 73% мезосомного. Также были выявлены дистонический (7,5%) и гипотонический (2,5%) типы реакции на нагрузку, которые наблюдались у 19% лептосомного и 7% мезосомного типа соответственно.

ПД в покое у девушек с нормотоническим типом реакции на нагрузку составило  $43,5 \pm 1,1$  мм рт. ст., с гипертоническим типом –  $40,2 \pm 3,9$  мм рт. ст. Однако значения ПД после нагрузки достоверно отличались у лиц с разным типом реакции на нагрузку. Так, у девушек с нормотоническим типом ПД увеличилось до  $58,6 \pm 2,0$  мм рт. ст., а с гипертоническим типом до  $70,6 \pm 2,3$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

СДД у девушек с разными типами гемодинамической реакции различалось как в покое, так и после нагрузки (рис. 1). Так, у девушек с нормотонической реакцией СДД в покое составило  $88,6 \pm 2,3$  мм рт. ст., а после нагрузки повышалось до  $105,0 \pm 4,0$  мм рт. ст. У лиц с гипертонической реакцией СДД в покое составило  $94,3 \pm 2,1$  мм рт. ст., а после нагрузки –  $122,4 \pm 4,3$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). При этом наиболее значительный рост СДД на нагрузку наблюдался у девушек с мезосомным типом конституции – на  $26,2 \pm 1,6\%$ . Рост СДД после нагрузки более чем на 15% указывает на напряженность механизмов регуляции АД. [5]. У девушек с другими соматотипами роста СДД не наблюдалось, что говорит о сбалансированности этих процессов.

ИПС в покое в целом по группе составил  $87,3 \pm 1,3$  уд. ед., конституциональных особенностей выявлено не было. На фоне нагрузки ИПС менялся незначительно, но у девушек с мезосомным типом конституции были выявлены более высокие значе-

ния ИПС. У девушек с нормотонической реакцией после нагрузки наблюдалось незначительное снижение ИПС с  $86,1 \pm 4,5$  до  $83,9 \pm 3,7$  уд. ед. На фоне гипертонической реакции на нагрузку не наблюдалось роста ИПС ( $101,0 \pm 4,0$  уд. ед. в покое и  $99,9 \pm 5,1$  уд. ед. после нагрузки), он оставался на стабильно высоком уровне (рис. 2).

Величина адаптационного потенциала, отражающего степень напряженности деятельности сердечно-сосудистой системы, не превышала  $1,96 \pm 0,02$ . У девушек с нормотоническим типом реакции значение АП составило  $1,9 \pm 0,01$ , что свидетельствует о хорошей адаптации сердца и сосудов, тогда как у лиц с гипертонической реакцией на нагрузку величина АП равна  $2,1 \pm 0,09$ .

Таким образом, в ходе исследования были выявлены гендерные особенности ряда показателей гемодинамики, в том числе и периферического сосудистого тонуса у молодых людей, проживающих на Европейском Севере. Гипертоническая реакция на нагрузку у юношей встречалась чаще, чем у девушек и была более характерна для людей со значительным развитием жирового компонента тела (брюшной тип юношей и мезосомный тип девушек).

Значение ПД у девушек как в покое, так и после нагрузки было в пределах нормы, тогда как у юношей на фоне нагрузки наблюдалось повышенное значение ПД, что может являться фактором риска развития артериальной гипертензии.

Вне зависимости от типа реакции на нагрузку как у юношей, так и у девушек был выявлен значительный рост СДД, что может указывать на напряженность механизмов регуляции АД уже в молодом возрасте.

У юношей и девушек наблюдались разнонаправленные изменения значений индекса периферического сопротивления после нагрузки. Так, у юношей ИПС увеличивался, что говорит о преобладании сосудистого компонента в гемодинамических реакциях на нагрузку. У девушек ИПС значительно не менялся, однако, рост СДД указывает на преобладание у них сердечного компонента в гемодинамических реакциях на нагрузку.

#### Список литературы

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. – М.: Медицина, 1985. – 415 с.
2. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптивных возможностей организма и риска развития заболеваний. – М.: Медицина, 1997. – 236 с.
3. Гудков А.Б., Попова О.Н., Лукманова Н.Б. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера // Экология человека. – 2012. – № 1. – С. 12–17.

4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония 2000: ключевые аспекты диагностики и дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения. – М., 2001. – 208 с.

5. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия). – 4-е изд. – СПб.: Сотис, 1995 – 311 с.

6. Матвейков Г.П., Пшоник С.С. Клиническая реография. – Минск. – С. 176–175.

7. Мартиросов Э.Г. Методы исследования в спортивной антропологии. – М.: Физкультура и спорт, 1982ю – 199 с.

8. Хаснулин В.И. Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека. – 2012. – № 1. – С. 3–11.

### References

1. Avcyn A.P., Zhavoronkov A.A., Marachev A.G., Milovanov A.P. Patologija cheloveka na Severe. M.: Medicina, 1985, 415 p.

2. Baevskij R.M., Berseneva A.P. Ocenka adaptivnyh vozmozhnostej organizma i riska razvitiya zabolevanij. M.: Medicina, 1997, 236 p.

3. Gudkov A.B., Popova O.N., Lukmanova N.B. Jekologo-fiziologicheskaja karakteristika klimaticeskikh faktorov Severa // Jekologija cheloveka. 2012, no. 1, pp. 12–17.

4. Kobalava Zh.D., Kotovskaia Ju.V. Arterial'naja gipertonija 2000: kljuचेvye aspekty diagnostiki i differencial'noj diagnostiki, profilaktiki, kliniki i lechenija. M., 2001, 208 p.

5. Kushakovskij M.S. Gipertonicheskaja bolezn' (jessencial'naja gipertenzija) / M.S.Kushakovskij. – 4-e izd., SPb.: Sotis, 1995, 311 p.

6. Matvejkov G.P., Pshonik S.S. Klinicheskaja reografija. G.P. Matvejkov. Minsk, 1976, 175 p.

7. Martirosov Je.G. Metody issledovanija v sportivnoj antropologii / Je.G.Martirosov. M.: Fizkul'tura i sport, 1982, 199 p.

8. Hasnulin V.I. Hasnulin P.V. Sovremennye predstavlenija o mehanizmah formirovanija severnogo stressa u cheloveka v vysokih shirotah. Jekologija cheloveka. 2012, no. 1. pp. 3–11.

### Рецензенты:

Поскотинова Л.В., д.б.н., доцент, заведующая лабораторией биоритмологии ФГБУН «Институт физиологии природных адаптаций» Уральского отделения Российской академии наук, г. Архангельск;

Пашенко В.П., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии и восстановительной медицины, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск;

Бичурин М.И., д.ф.-м.н., профессор, зав. кафедрой Новгородского государственного университета Министерства образования и науки РФ, г. Великий Новгород.

Работа поступила в редакцию 04.04.2013.

УДК 612.017.1:616.71-003.93

## БИОМЕХАНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИСХОДОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С РЕТРОЛИСТЕЗОМ ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ

Бердюгин К.А., Ярунин А.А.

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина» Минздрава России, Екатеринбург, e-mail: berolga73@rambler.ru

Ретролистез (заднее смещение) поясничных позвонков – одно из многих клинических и рентгенологических проявлений остеохондроза. До недавнего времени самостоятельное значение смещения не имело адекватной оценки с точки зрения соответствующего лечения, направленного, в первую очередь, на максимально полную редукцию смещенного позвонка. При проведенном оперативном лечении достаточно сложно оценить полноту восстановления функции опорно-двигательного аппарата. Комплексный многокритериальный подход к количественному и качественному анализу состояния опорно-двигательной системы пациентов в статике и при ходьбе позволял получить достоверные факты о динамике восстановительных процессов и эффективности выбранного способа лечения. Нами проведено комплексное биомеханическое исследование 14 больных до лечения, после окончания лечения и в срок 1–6 лет после окончания лечения. Полученные нами результаты будут применены в практике.

**Ключевые слова:** ретролистез поясничных позвонков, оперативное лечение, биомеханическое исследование

## BIOMECHANIC EVALUATION OF SURGICAL TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH LUMBAR RETROLYSTHESIS

Berdyugin K.A., Yarunin A.A.

Ural scientific research institute of traumatology and orthopaedics, Yekaterinburg, e-mail: berolga73@rambler.ru

Retrolysthesis (back displacement) of lumbar vertebrae is one of many clinical and radiographic manifestations of osteochondrosis. Until recently, the independent value of displacement did not have an adequate assessment in terms of adequate treatment, aimed primarily on the most complete reduction of a displaced vertebra. When applying surgical treatment it is difficult to assess the restoration fullness of musculoskeletal system function. The complex multicriterial way to qualitative and quantitative analysis of the locomotor system in statics and walking enabled to have the true data about the recovery dynamics and effectiveness of the chosen treatment methods. The complex biomechanical evaluation was carried out in 14 patients before and after the treatment and in 1–6 years follow-up. The results of our research we can use in practice.

**Keywords:** retrolysthesis of lumbar vertebrae, operative treatment, biomechanical evaluation

Владение всем комплексом клинорентгенологических исследований тем не менее не исключает субъективного подхода врача к оценке исходов и эффективности применяемых методов лечения. Комплексный многокритериальный подход к количественному и качественному анализу состояния опорно-двигательной системы пациентов в статике и при ходьбе позволял получить достоверные факты о динамике восстановительных процессов и эффективности выбранного способа лечения [1–5]. **Цель исследования** – биомеханическая оценка исходов оперативного лечения ретролистезов поясничных позвонков с выделением наиболее информативных критериев.

### Материал и методы исследования

Проведено комплексное биомеханическое исследование 14 больных до лечения, после окончания лечения и в срок 1–6 лет после окончания лечения. Исследование не проводили у больных с выраженным болевым синдромом и грубыми нижними монопарезами.

Комплексное биомеханическое исследование включало: изучение статической опороспособности нижних конечностей, подографию, определение опорных реакций и темпа ходьбы, гониографию, ре-

гистрацию угловых отклонений сегментов туловища во фронтальной и сагиттальной плоскостях, электромиографическое исследование мышц спины и нижних конечностей.

### Результаты исследования и их обсуждение

Количественная оценка асимметрии колебательных движений туловища (табл. 1) при ходьбе служит одним из основных критериев функционального состояния и восстановления ОДС и позволяет количественно оценить динамику восстановительных процессов после проведенного лечения.

Исследование биоэлектрической активности мышц спины и нижних конечностей (m. erector spinae, m. quadriceps femoris, m. tibialis anterior, m. gastrocnemius) проводилось при ходьбе и статических функциональных пробах.

Таким образом, комплексное биомеханическое исследование позволяет объективно оценить состояние опорно-двигательного аппарата больных с ретролистезом поясничных позвонков и на основании динамических изменений судить об эффективности проведенного лечения.

**Таблица 1**  
Угловые отклонения плечевого пояса и таза в сагиттальной и фронтальной плоскости (норма)

Плоскость	Сегменты тела	Угловые отклонения (в градусах)
Сагиттальная	Плечевой пояс	4,90 ± 0,60
	Таз	2,14 ± 0,57
Фронтальная	Плечевой пояс	4,65 ± 0,04
	Таз	3,26 ± 0,04

Обследование больных до операции выявило, что КАСН ф.п. у всех пациентов был смещен индивидуально в сторону правой

или левой нижней конечности в зависимости от иррадиации болей (табл. 2).

**Таблица 2**  
КАСН ф.п. у больных с ретролистезом поясничных позвонков

Вид лечения	До лечения	Через 1 год	Норма
Оперативное	0,90 ± 0,05	0,95 ± 0,06*	0,96–1,04

Примечание. \*  $p < 0,05$  в сравнении с уровнем до лечения.

Значительно сниженный до проведения операции КАСН с.п. через 1 год после лечения начинал увеличиваться (табл. 3).

**Таблица 3**  
КАСН с.п. у больных с ретролистезом поясничных позвонков

Вид лечения	До лечения	Через 1 год	Норма
Оперативное	1,39 ± 0,1	1,61 ± 0,10*	1,86–2,04

Примечание. \*  $p < 0,05$  в сравнении с уровнем до операции.

Данные опорных реакций стоп у больных представлены в табл. 4. Улучшились показатели сниженных по силе за-

дней толчков с нормализацией толчковой функции через 1 год после оперативного лечения.

**Таблица 4.**  
Показатели опорных реакций стоп у больных с ретролистезом поясничных позвонков после оперативного лечения

Конечность	Вид толчка	Сила толчка (в % относительно веса тела)			
		до лечения	после лечения	через 1 год	норма
Правая	передний	107,59 ± 1,82	97,23 ± 0,47	98,21 ± 2,07	101,4
	задний	102,72 ± 2,90	103,50 ± 3,12	105,03 ± 2,58	108
Левая	передний	106,46 ± 1,52	96,43 ± 1,52	99,37 ± 0,35*	100,4
	задний	98,10 ± 2,29	100,83 ± 3,11	102,82 ± 2,84	109

Примечание. \*  $p < 0,05$  в сравнении с уровнем до операции.

Сниженные до оперативного лечения показатели ходьбы характеризовались индивидуальным укорочением длины шага со стороны иррадиации болей и снижением скорости. В срок 1 год после операции показатели достоверно изменились – увеличилась скорость ходьбы и длина шага с обеих сторон выровнялась (рис. 1, 2).

В группе оперативного лечения до операции достоверно отмечались изменения общеопорного периода, проявлявшиеся повышенными его значениями и снижавшимися до практически нормальных показателей в отдаленном периоде наблюдения (рис. 3).

Наиболее значимые изменения двуопорного периода произошли после оперативно-

го лечения. До операции они характеризовались повышенными значениями, а через 1 год после оперативного лечения выявлено четкое их уменьшение и приближение к норме (рис. 4).

### Выводы

1. Совокупность результатов комплексного биомеханического исследования у больных с ретролистезом поясничных позвонков после проведенного оперативного лечения подтверждает, что при функциональной недостаточности позвоночника снижение динамических факторов ходьбы являлось не нарушением акта ходьбы, а компенсаторным приспособительным механизмом.

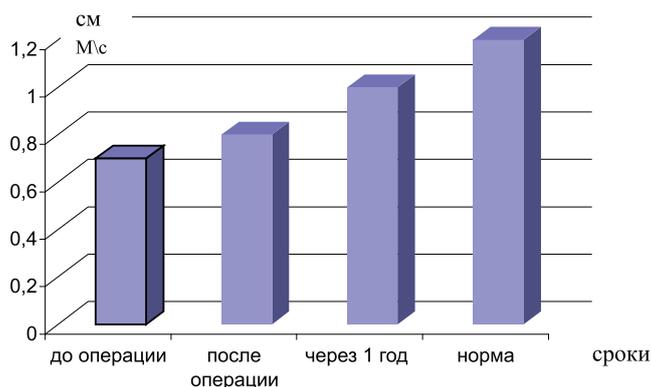


Рис. 1. Скорость ходьбы больных в группе оперативного лечения:  
\*  $p < 0,05$  в сравнении с уровнем до операции

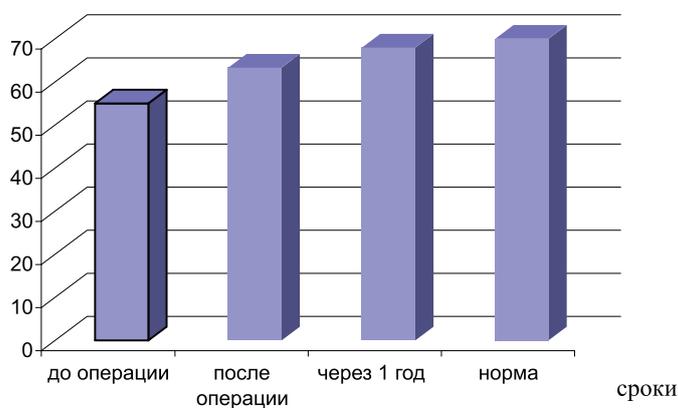


Рис. 2. Изменение показателя длины шага больных в группе оперативного лечения:  
\*  $p < 0,05$  в сравнении с уровнем до операции

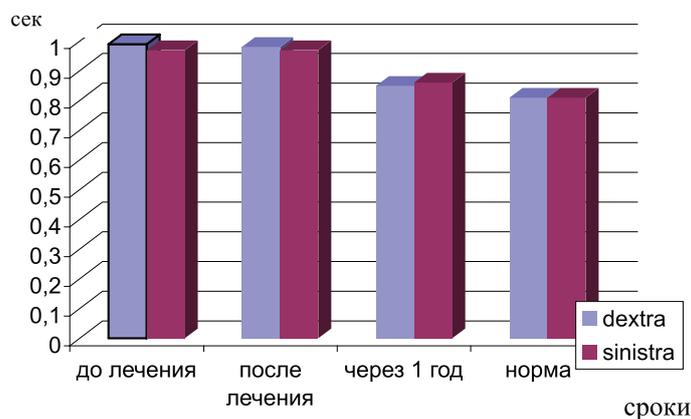


Рис. 3. Динамика изменений общепорного периода в группе оперативного лечения:  
\*  $p < 0,05$  в сравнении с уровнем до операции

2. Эта закономерность представляется следующим образом: изменяются опорные реакции стоп, замедляется скорость ходьбы, укорачивается длина шага. При этом увеличенная продолжительность и активность работы мышц голени расходуются не столько на продвижение центра массы вперед, сколько на поддержание равновесия при ходьбе. Уменьшение динамических факторов, а также

увеличение амплитуды движений в тазобедренных суставах, функционировавших в данном случае в виде динамической подвески для вышележащих сегментов тела, являются приемами, снижающими обратное воздействие площади опоры при ходьбе и предупреждающими усиление болевого синдрома за счет сотрясения позвоночника в момент фазы переднего толчка опорной реакции.

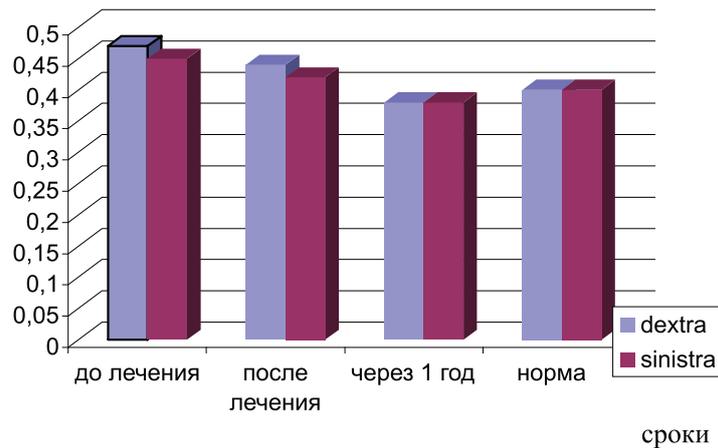


Рис. 4. Динамика изменений двуопорного периода в группе оперативного лечения:  
\*  $p < 0,05$  в сравнении с уровнем до операции

3. Положительная динамика данных комплексного многокритериального исследования статики и кинематики больных с задними смещениями поясничных позвонков доказывает значимость изменений функционирования опорно-двигательного аппарата и убеждает нас в эффективности проведенного лечения.

#### Список литературы

1. Мякотина Л.И. Исторические аспекты биомеханических исследований опорно-двигательной системы в ортопедо-травматологической клинике // Травматология и ортопедия России. – 2000. – № 1. – С. 34–37.
2. Jensen G.M. Biomechanics of the lumbar intervertebral disk: a review – Rays // Therapy. – 1980. – Vol. 6. – P. 765–773.
3. Akenson W.H., Woo S.L.-Y., Taylor Th.K.F., Chjsn P. Biomechanics and biochemistry of the intervertebral disks, the need of correlation studes // Clin.Orthop. – 1977. – Vol. 129. – P. 133–140.
4. Buttner-Janž K., Schelnack K., Zippe H. Biomechanics of the SB Charite lumbar intervertebral disk endoprosthesis // Jnt.Orthoped.– 1989.– Vol. 13. – № 3. – P. 173–176.
5. Jensen G.M. Biomechanics of the lumbar intervertebral disk: a review – Rays // Therapy. – 1980. – Vol. 6. – P. 765–773.

#### References

1. Miakotina L.I. Istoricheskie aspekty biomechanicheskikh issledovaniy oporno-dvigatelnoi sistemy v ortopedo-travmatologicheskoi klinike // Travmatologia I ortopedia Rossii. 2000. pp. 34–37.
2. Jensen G.M. Biomechanics of the lumbar intervertebral disk: a review – Rays // Therapy. 1980. Vol. 6. pp. 765–773.
3. Akenson W.H., Woo S.L.-Y., Taylor Th.K.F., Chjsn P. Biomechanics and biochemistry of the intervertebral disks, the need of correlation studes // Clin. Orthop. 1977. Vol. 129. pp. 133–140.
4. Buttner-Janž K., Schelnack K., Zippel H. Biomechanics of the SB Charite lumbar intervertebral disk endoprosthesis // Jnt.Orthoped. 1989. Vol.13. no. 3. pp. 173–176.
5. Jensen G.M. Biomechanics of the lumbar intervertebral disk: a review – Rays // Therapy. 1980. Vol. 6. pp. 765–773.

#### Рецензенты:

Герасимов А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицины катастроф, ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Минздрава РФ», г. Екатеринбург;  
Борзунов И.В., д.м.н., зам. декана лечебно-профилактического факультета, ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Минздрава РФ», г. Екатеринбург.  
Работа поступила в редакцию 04.04.2013.

УДК 612.017.1:616.71-003.93

## ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИСХОДОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С РЕТРОЛИСТЕЗОМ ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ

**Бердюгин К.А., Ярунин А.А.**

*ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии  
им. В.Д. Чаклина Минздрава России», Екатеринбург, e-mail: berolga73@rambler.ru*

Ретролистез (заднее смещение) поясничных позвонков является клиническим и рентгенологическим синдромом остеохондроза. При проведении консервативного или оперативного лечения возникает вопрос объективной оценки полученных результатов. Электронейромиография дает возможность качественной и количественной оценки сложных процессов, идущих на уровне нервных окончаний и позволяет получить достоверные факты о динамике восстановительных процессов и эффективности выбранного способа лечения. Нами проведено комплексное электронейромиографическое исследование у 30 больных до лечения, после окончания лечения и в срок 1–4 года после его окончания. Полученные результаты позволяют по-новому взглянуть на проблему изменений периферического нейромоторного аппарата. Полученные нами результаты будут применены в клинической практике и помогут оптимизировать исходы оперативного лечения данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** ретролистез поясничных позвонков, оперативное лечение, электронейромиографическое исследование

## ELECTRONEUROMYOGRAPHIC EVALUATION OF SURGICAL TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH LUMBAR RETROLYSTHESIS

**Berdyugin K.A., Yarinin A.A.**

*Ural scientific research institute of traumatology and orthopaedics,  
Yekaterinburg, e-mail: berolga73@rambler.ru*

Retrolysthesis (back displacement) of lumbar vertebrae is clinical and X-ray syndrome of osteochondrosis. With conservative or surgical treatment it raises the question of objective results evaluation. Electromyography enables the qualitative and quantitative assessment of complex processes at the level of nerve endings and provides reliable evidence on the dynamics of the recovery processes and effectiveness of the chosen method of treatment. The complex electromyography study was carried out in 30 patients before and after the treatment and in 1–4 years follow-up. The obtained outcomes allowed considering in a new way the problem of changes in the peripheral neuromotor system. The results of our research we can use in clinical practice and it can optimized results of operation treatment of this category of patients.

**Keywords:** reholysthesis of lumbar vertebrae, operative treatment, electroneuromyographical study

Электронейромиография (ЭНМГ) – это метод, основанный на регистрации и анализе биоэлектрической активности мышечных и периферических нервных волокон, отражающий состояние их в покое и при мышечном напряжении, а также вызванной активности, обусловленной электрической стимуляцией нерва или мышцы различной интенсивности и частоты [1–5].

**Цель исследования.** Электронейромиографическая оценка исходов оперативного лечения ретролистезов поясничных позвонков с выделением наиболее информативных критериев исследования.

### **Материал и методы исследования**

Проведено ЭНМГ-исследование 30 больных в возрасте от 16 до 63 лет до начала курса лечения, после окончания лечения и через 1–4 года после окончания лечения.

Исследования проводили на нейромиоанализаторе НЕЙРОМИАН производства фирмы «Медиком», г. Таганрог. В работе использовали комплекс электронейромиографических исследований, включавший регистрацию интерференционного паттерна

биоэлектрической активности мышц подошвенной (m.abductor hallucis) и тыльной (m.extensor digitorum brevis) поверхности стопы при максимальном произвольном напряжении, а также регистрацию спонтанной активности покоя; регистрацию вызванного потенциала мышц стопы (М-ответа) в ответ на стимуляцию n. tibialis et n. peroneus с определением моторной скорости проведения возбуждения по нервам; регистрацию поздних ответов при стимуляции nn. tibialis et peroneus (Н-рефлекса, F-волны).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Основным отличием данных ЭНМГ – исследования у больных в группе оперативного лечения было вовлечение в патологический процесс моторных волокон смешанных передних корешков спинного мозга, что возможно лишь при значительных величинах смещения позвонка и большой длительности заболевания. В группе обследованных больных снижение амплитуды М-ответа m. extensor digitorum brevis при стимуляции n. peroneus ниже нормы (< 4,0 мВ) было зарегистрировано только

в 7 из 50 измерений (14%). Однако только у 2 пациентов (8%) до операции соотношение максимальных амплитуд рефлекторного Н-ответа и прямого М-ответа ( $H_{max}/M_{max}$ ) находилось в границах нормы 0,17–0,24. У остальных больных наблюдались отклонения соотношения  $H_{max}/M_{max}$  как в сторону увеличения, так и в сторону снижения с одной или с обеих сторон.

Степень изменения максимальной амплитуды Н-рефлекса при электрическом раздражении большеберцового нерва в подколенной ямке зависит от состояния внутренней сегментарной тормозной системы, отвечающей за реципрокные взаимоотношения, чем обусловлена возможность использования данного показателя для оценки функциональной активности. Изменения Н-рефлекса при различных поражениях нервной системы имеют в основном неспецифический характер и отражают нарушение процессов возбуждения и торможения на сегментарном уровне. Для характеристики изменения рефлекторной возбудимости мотонейронного аппарата целесообразно было сопоставить величину Н-рефлекса с состоянием сухожильного ахиллова рефлекса, имеющих одинаковую моносинаптическую структуру. Отличием этих двух рефлексов является начальная часть моносинаптической дуги: в случае ахиллова рефлекса это собственный рецепторный аппарат мышцы, в случае Н-рефлекса – непосредственно чувствительные волокна спинномозгового корешка.

Функциональное состояние скелетной мышцы определяется многочисленными сегментарными и супраспинальными влияниями опосредованно через спинномозговой центр. Выпадение этих воздействий

при функциональных или анатомических блокадах приводит к изменению состояния мотонейронного пула, что ведет к сдвигу характеристик периферического нейромоторного аппарата. Любой способ отключения периферического двигательного аппарата от супраспинальных и сегментарных влияний создает в мышце состояние дефицита возбуждения, которое характеризуется своими электрофизиологическими параметрами, ведущим из которых является возникновение пассивной гиперполяризации мышечного волокна. При этом на интерференционной ЭМГ снижается средняя частота паттерна, увеличивались максимальная и снижалась средняя амплитуды биоэлектрической активности, в результате чего увеличивается межамплитудный коэффициент. На стимуляционной ЭМГ увеличивалась конечная и резидуальная латентности, увеличивались длительность и площадь М-ответа за счет увеличения временной дисперсии включения отдельных аксонов, часто увеличивалась и амплитуда М-ответов.

В качестве клинического примера приведем историю болезни 96143. Больной Ш., 46 лет, поступил в клинику с жалобами на выраженные боли в поясничном отделе позвоночника, иррадиирующие по задней поверхности левого бедра. На основании клинического, рентгенологического и КТ исследований поставлен диагноз: «остеохондроз L5-S1, стабильный ретролистез L5 позвонка 5 мм, люмбагия». Больному проведено ЭНМГ-исследование до и после двухэтапного оперативного лечения, а также в срок 1 год. Данные исследования приведены в таблице (для всех данных  $p < 0,05$ ).

Данные ЭНМГ-исследования больного Ш.

Нерв	Соотношение Н/М		Средняя амплитуда, МкВ		Средняя частота, Гц		Амакс/Аср		СРВ, м/с		Латентный период, мс		Амплитуда М-ответа, МВ		Длительность М-ответа, мс	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
N. tibialis dextra	0,112	0,160	305	280	305	307	7,35	5,6	46,0	46,1	5,0	4,6	11,5	14,4	5,0	4,7
N. tibialis sinistra	0,152	0,216	341	282	341	318	5,85	6,5	44,1	46,6	5,3	5,7	9,2	10,9	4,9	3,6
N. peroneus dextra	-	-	612	723	238	272	10,3	7,7	44,6	43,5	4,1	3,5	9,2	9,8	5,0	4,9
N. peroneus sinistra	-	-	474	368	240	253	7,6	7,2	43,8	43,0	4,9	4,4	7,2	6,8	4,6	4,2

У больного до оперативного вмешательства при исследовании биоэлектрической активности в покое в мышцах сгибателя большого пальца стопы регистрировалась бурная спонтанная активность в виде потенциалов фасцикуляций и фибрилляций с обеих сторон, больше справа. При выполнении пробы максимального произвольного напряжения справа в мышцах задней поверхности голени и подошвенной поверхности стопы наблюдалась судорожная активность. При анализе параметров биоэлектрической активности мышц отмечалось, что в исследованных мышцах наблюдалось увеличение межамплитудного коэффициента, больше справа, увеличение

латентного периода М-ответа сгибателя большого пальца стопы, умеренное снижение соотношения Н/М, больше справа.

Через 1 год после оперативного лечения у больного нормализовалось соотношение Н/М, в покое потенциалы фасцикуляций не регистрировалось, не отмечается судорожная активность при выполнении пробы «максимальное произвольное напряжение», уменьшился межамплитудный коэффициент интерференционного паттерна, увеличилась частота биоэлектрической активности мышц. При стимуляционной ЭМГ уменьшился латентный период М-ответов и их длительность. Результаты стимуляционной ЭМГ больного Ш. приведены на рис. 1–4.

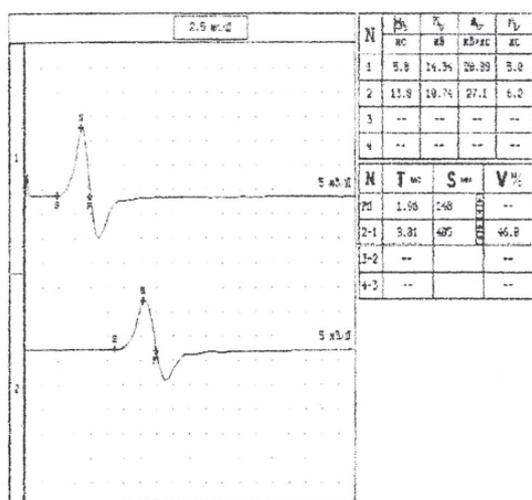


Рис. 1. М-ответ сгибателя большого пальца правой стопы больного Ш. до оперативного лечения

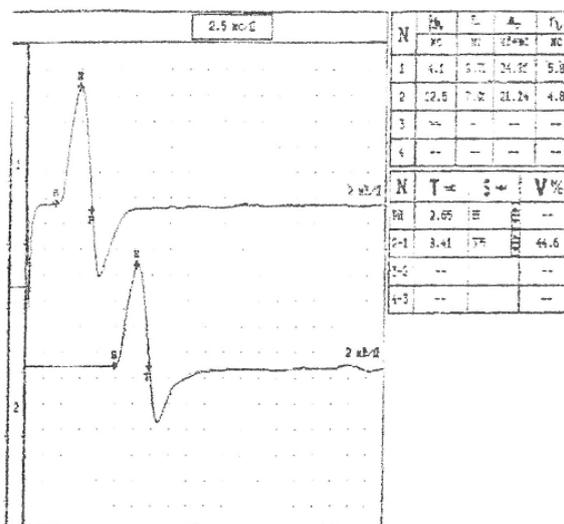


Рис. 2. М-ответ короткого разгибателя пальцев правой стопы больного Ш. до оперативного лечения

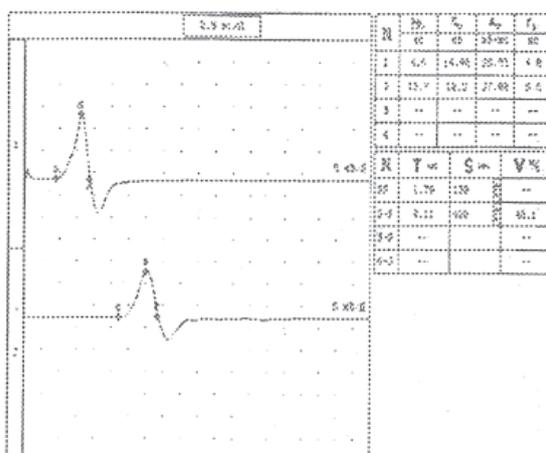


Рис. 3. М-ответ сгибателя большого пальца правой стопы больного Ш. после оперативного лечения

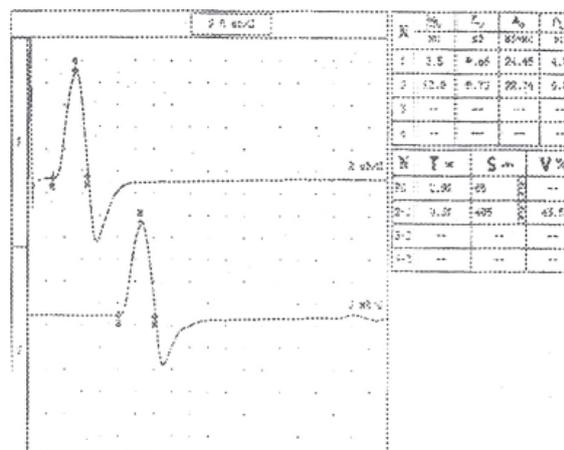


Рис. 4. М-ответ короткого разгибателя пальцев правой стопы больного Ш. после оперативного лечения

**Выводы**

1. Нейрофизиологические механизмы боли при задних смещениях поясничных позвонков сводились к чрезмерному количеству сигналов, поступающих в спинномозговой сегмент по болевым волокнам, т.е. наиболее тонким немиелинизированным аксонам группы С и миелинизированным аксонам несколько большего диаметра группы Аδ. Для возникновения болевого синдрома имели значение соотношение объемов афферентных влияний разной модальности и состояния сегментарных тормозных интернейронов.

2. Таким образом, у больных с задними смещениями поясничных позвонков в периферическом нейромоторном аппарате преобладали нарушения типа раздражения, характерные для ирритативных синдромов, проявляющиеся при ЭНМГ-исследовании повышенной возбудимостью мотонейронов спинного мозга вследствие нарушения функционирования внутриспинальных тормозных механизмов. Эти нарушения приводили на интерференционной ЭМГ к появлению признаков гиперсинхронизации разрядов двигательных единиц, разрежению паттерна, на стимуляционной ЭМГ – к увеличению амплитудно-временных характеристик М-ответов, Н-рефлексов.

**Список литературы**

1. Ампилова Н.В. Клинико-электроэнцефалографический анализ невротических синдромов у больных с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза // Периферическая нервная система. – 1990. – Вып. 13. – С. 59–64.

2. Гехт, Б.М., Касаткина, Л.Ф. Типология потенциалов двигательных единиц и плотность мышечных волокон при нервно-мышечных заболеваниях // Журн.невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1984. – Вып. 11. – С. 1635–1642.

3. Bourdillion J.F., Day E.A. Spinal manipulation. – 4th ed. – London: Heinemann, 1987. – P. 9–250.

4. Calliet R. Low back pain syndrome. – 3rd ed. – Philadelphia Davis, 1981. – Vol. XIII. – P. 230.

5. Mechanical stability of the pedicle screw fixation system for the lumbar / M. Jamagata, H. Ritahara, S. Minami et al. // Spine. – 1992. – Vol.17, № 39. – P. 51–55.

**References**

1. Ampilova N.V. Kliniko-electroencefalograficeskii analiz nevroticeskich sindromov u bolnyh s nevrologiceskimi pojavleniami poasnicnogo osteochondroza // Perifericeskaja nervnaja sistema. 1990. Vip. 13. pp. 59–64.

2. Gecht B.M., Kasatkina L.F. Tipologia potencialov dvigatelnyh edinic i plotnost mishechnych volocon pri nervno-myshechnych zabolevaniach // Jum. Nevropatologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 1984. Vip. 11. pp. 1635–1642.

3. Bourdillion J.F., Day E.A. Spinal manipulation. 4th ed. London: Heinemann, 1987. pp. 9–250.

4. Calliet R. Low back pain syndrome. 3rd ed. Philadelphia Davis, 1981. Vol. XIII. pp. 230.

5. Mechanical stability of the pedicle screw fixation system for the lumbar / M. Jamagata, H. Ritahara, S. Minami et al. // Spine. 1992. Vol. 17, no. 39. pp. 51–55.

**Рецензенты:**

Герасимов А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицины катастроф, ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Минздрава РФ», г. Екатеринбург;  
Борзунов И.В., д.м.н., зам. декана лечебно-профилактического факультета, ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Минздрава РФ», г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 04.04.2013.

УДК 615.035.4

## ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ И АНГИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ РОЗУВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Бозина Е.Э., Кляшева Ю.М., Кляшев С.М., Малых И.А., Кирсанова О.А.

ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава РФ,  
Тюмень, e-mail: refuse2be@mail.ru

Проведена оценка эффективности и переносимости розувастатина (мертенил) у больных системной красной волчанкой (СКВ) с признаками субклинического атеросклероза. Обследовано 53 больных женского пола, в программу обследования были включены исследование липидного спектра крови, уровня СРБ, определение толщины комплекса интима/медиа (ТИМ) сонных артерий. Период наблюдения составил 12 месяцев. На фоне терапии розувастатином у больных СКВ было выявлено статистически достоверное снижение уровня общего холестерина сыворотки, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, индекса атерогенности, повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. В группе гиполипидемической терапии отмечено уменьшение ТИМ в двух из шести стандартных точек измерения, уменьшение среднего значения ТИМ. Зарегистрировано также снижение уровня СРБ. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости розувастатина (мертенил) в дозе 10 мг в сутки у больных СКВ и возможности применения данного препарата для профилактики и лечения субклинического атеросклероза при СКВ.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка (СКВ), розувастатин, атеросклероз

## HYPOLIPIDEMIC AND ANGIOPROTECTIVE EFFECTS OF ROSUVASTATIN IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

Bozina E.E., Klyasheva Y.M., Klyashev S.M., Malykh I.A., Kirsanova O.A.

Tyumen State Medical Academy, Tyumen, e-mail: refuse2be@mail.ru

The study was undertaken to investigate the efficacy and tolerance of rosuvastatin (mertencil) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients with subclinical atherosclerosis. We have examined 53 female SLE patients who underwent lipid profile analysis, C-reactive protein (CRP) level estimation and ultrasound measurement of carotid intima-media thickness (CIMT). This study demonstrated that after a 12-month follow-up period SLE patients treated with rosuvastatin showed a significant reduction in total cholesterol levels, low density lipoprotein and triglycerides levels and atherogenic index of plasma, along with an increase in high density lipoprotein levels. In hypolipidemic therapy group there was a reduction of CIMT in two out of six classical measurement points, and a decrease of median CIMT. The obtained data show few adverse effects of rosuvastatin (mertencil) in SLE patients. The present study suggests that rosuvastatin can be administered for prevention and treatment of subclinical atherosclerosis in SLE patients.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus (SLE), rosuvastatin, atherosclerosis

Системная красная волчанка (СКВ) является классическим примером аутоиммунного заболевания, приводящего к прогрессирующему поражению жизненно важных органов и систем, что значительно ограничивает социальную и профессиональную жизнедеятельность, способствует ранней инвалидизации больных. Смертность при данной патологии регистрируется в 3 раза чаще, чем в популяции [6, 11, 12]. Причиной преждевременной летальности часто становятся осложнения атеросклеротического поражения сосудов – инфаркт миокарда и инсульт. Согласно литературным данным, у женщин молодого и среднего возраста, страдающих СКВ, инфаркт миокарда развивается в 50 раз чаще, чем в популяции [6, 12]. Для СКВ также характерна высокая частота субклинического атеросклеротического поражения сосудов. С целью замедления прогрессирования атеросклеротического процесса и профилактики ассоциированных с атеросклерозом сердечно-сосудистых осложнений широко применяются препараты, корригирующие нарушения липидного обмена.

Основным классом лекарственных средств, рекомендованных для лечения пациентов с дислипидемией, являются статины – ингибиторы гидроксид-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы, приводящие в результате серии внутриклеточных реакций к снижению внутриклеточного содержания холестерина и ускорению катаболизма холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) [2]. Статины обладают как липидными, так и нелипидными (плейотропными) эффектами. К ним относят уменьшение выраженности эндотелиальной дисфункции, влияние на процессы тромбообразования, улучшение микроциркуляторных свойств эритроцитов, снижение активности свободно-радикального окисления, влияние на выраженность воспалительных процессов [2, 7, 10].

**Цель исследования.** Оценка эффективности и переносимости розувастатина у больных системной красной волчанкой (СКВ) с субклиническим атеросклерозом.

### Материалы и методы исследования

В исследование, проведенное в Тюменском областном ревматологическом центре, были включены

53 больных женского пола с достоверной СКВ с минимальной или умеренной активностью заболевания и выявленными при комплексном обследовании признаками дислипидемии и/или увеличением толщины комплекса интима/медиа (ТИМ) сонных артерий. Диагноз СКВ был установлен согласно критериям Американской ревматологической ассоциации [8]. Степень активности СКВ определялась по индексу SLEDAI [8]. При определении оптимальных уровней показателей липидного спектра плазмы руководствовались Российскими рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V пересмотр, 2012 г.) [2]. Согласно данным рекомендациям, целевыми значениями ТИМ являются следующие: в возрасте до 40 лет –  $\leq 0,7$  мм, в возрасте 40–50 лет –  $\leq 0,8$  мм, для лиц старше 50 лет –  $\leq 0,9$  мм [2]. Критериями исключения из исследования являлись высокая степень клинико-лабораторной активности СКВ, тяжелая сопутствующая патология, в том числе наличие артериальной гипертензии III степени, терапия высокими (более 20 мг в сутки) дозами кортикостероидов. Была произведена рандомизация с формированием двух подгрупп: в первую подгруппу ( $n = 24$ ) были включены больные, получавшие стандартную базисную терапию, во второй подгруппе ( $n = 29$ ) помимо базисной терапии был назначен ингибитор гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы розувастатин (мертенил, производства фирмы «Gedeon Richter», Венгрия) в суточной дозе 10 мг. Терапия розувастатином проводилась в течение 12 месяцев. Контрольными сроками клинического осмотра для оценки переносимости и побочных эффектов розувастатина были 3, 6, 9 месяцев наблюдения. Через 12 месяцев терапии розувастатином с целью оценки клинической эффективности данного препарата проводилось контрольное специализированное клинико-инструментальное исследование. Исходно и по истечении периода наблюдения всем исследуемым проводился анализ липидного спектра плазмы крови (определение уровней содержания общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), определение содержания С-реактивного белка (СРБ)). На основании полученных лабораторных данных производился расчет значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) (ммоль/л) по формуле Friedewald:  $\text{ОХС} - (\text{ХСЛПВП} + \text{ТГ}/2,2)$  [1]. Также расчетным методом определялся индекс атерогенности Климова А.Н. (ИА) – отношение  $(\text{ОХС} - \text{ХСЛПВ})/\text{ХСЛПВП}$  [1]. Ультразвуковая доплерография ветвей каротидных артерий проводилась на аппарате «Siemens Acuson Sequoia» (Германия) с конвексным датчиком 5 мГц. Измерение ТИМ проводилось в трех стандартных точках справа и слева: общая сонная артерия (1 точка – 10 мм до луковицы), луковица (2 точка – 5–10 мм краниальнее от начала луковицы), внутренняя сонная артерия (3 точка – 10 мм после разветвления). Все измерения проводили на двух фиксированных увеличенных изображениях в конце диастолы. В анализ включали наибольший из двух полученных показателей. Группы были сравнимы по возрасту, активности и длительности заболевания, наличию классических факторов кардиоваскулярного риска. При оценке значений ТИМ, показателей липидограммы и СРБ, полученных при первичном обследовании, достоверных различий в сформированных группах

выявлено не было. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием статистической программы «SPSS». Применялись методы вариационной статистики. Полученные данные представлены в виде  $M \pm m$ . Достоверность межгрупповых различий средних величин определяли с помощью критерия t-Стьюдента. Достоверность динамики показателей определяли с помощью парного критерия t-Стьюдента. Различия оценивались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

По результатам исследования в группе пациентов, не получавших гиполипидемическую терапию, отмечалось статистически недостоверное снижение уровня ОХС ( $p = 0,179$ ), ХСЛПНП ( $p = 0,163$ ), ИА ( $p = 0,326$ ) при отсутствии динамики уровня ТГ. В группе больных, получавших розувастатин, отмечалось достоверное снижение уровней ОХС ( $p < 0,001$ ), ХСЛПНП ( $p < 0,001$ ), ТГ ( $p < 0,001$ ), ИА ( $p < 0,001$ ). В группе гиполипидемической терапии отмечалось увеличение концентрации ХСЛПВП ( $p = 0,011$ ), в контрольной группе статистически значимого увеличения данного показателя выявлено не было ( $p = 0,491$ ). Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии представлена в табл. 1, 2. Выраженность гиполипидемического действия, наблюдавшаяся в нашем исследовании, не противоречит данным, полученным при изучении эффективности розувастатина в популяции лиц с гиперхолестеринемией без СКВ (9, 10).

По результатам ультразвуковой доплерографии сонных артерий, проведенной после 12 месяцев терапии, в контрольной группе наблюдалось значимое увеличение ТИМ внутренней сонной артерии слева ( $p = 0,009$ ) и справа ( $p = 0,010$ ), ТИМ луковицы сонной артерии справа ( $p = 0,002$ ). Было выявлено увеличение среднего значения ТИМ в данной группе ( $p = 0,002$ ). В группе гиполипидемической терапии не наблюдалось статистически достоверного увеличения ТИМ ни в одной из шести стандартных точек измерения. Напротив, на фоне приема розувастатина отмечалось уменьшение ТИМ общей сонной артерии ( $p = 0,005$ ) и луковицы сонной артерии ( $p = 0,005$ ) слева. При оценке среднего значения ТИМ в данной группе также наблюдалось его уменьшение ( $p = 0,014$ ). Средние значения ТИМ, полученные исходно и по истечении 12 месяцев терапии, представлены в табл. 3.

Также нами проводилась оценка изменения концентрации СРБ в сыворотке крови больных на фоне терапии. Следует отметить, что, по мнению ряда авторов, специфичность данного показателя в каче-

стве диагностического критерия при СКВ невысока [5]. Тем не менее повышение уровня СРБ отражает наличие хронического сосудистого воспаления и риск развития субклинического атеросклероза [3, 8]. При анализе содержания СРБ в сыво-

ротке крови в группе больных, получавших розувастатин, было выявлено его снижение ( $p = 0,024$ ) после 12 месяцев терапии (табл. 4). В группе сравнения достоверного снижения уровня СРБ не было зарегистрировано ( $p = 0,763$ ).

Таблица 1

Динамика липидных параметров плазмы у больных СКВ, не получавших розувастатин

Показатель	СКВ, (n = 24)	
	исходно	после лечения
ОХС, ммоль/л	6,36 ± 0,16	6,27 ± 0,17
ХСЛПНП, ммоль/л	3,76 ± 0,13	3,63 ± 0,17
ХСЛПВП, ммоль/л	1,55 ± 0,09	1,58 ± 0,09
ТГ, ммоль/л	2,33 ± 0,25	2,33 ± 0,25
ИА	3,42 ± 0,26	3,28 ± 0,27

Примечание: различия недостоверны.

Таблица 2

Динамика липидных параметров плазмы у больных СКВ на фоне лечения розувастатином

Показатель	СКВ, (n = 29)	
	исходно	после лечения
ОХС, ммоль/л	6,60 ± 0,29	4,78 ± 0,22***
ХСЛПНП, ммоль/л	4,01 ± 0,20	2,38 ± 0,14***
ХСЛПВП, ммоль/л	1,39 ± 0,06	1,41 ± 0,06*
ТГ, ммоль/л	2,53 ± 0,21	2,18 ± 0,18***
ИА	3,92 ± 0,23	2,41 ± 0,15***

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Таблица 3

ТИМ у больных в исследованных группах исходно и по истечении периода наблюдения

Показатель	СКВ, базисная терапия + розувастатин, n = 29		СКВ, базисная терапия, n = 24	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
ТИМ в 1-й точке слева, мм	0,689 ± 0,032	0,675 ± 0,032**	0,705 ± 0,034	0,718 ± 0,032
ТИМ во 2-й точке слева, мм	0,776 ± 0,039	0,760 ± 0,039**	0,780 ± 0,043	0,787 ± 0,042
ТИМ в 3-й точке слева, мм	0,726 ± 0,038	0,721 ± 0,039	0,688 ± 0,27	0,722 ± 0,030**
ТИМ в 1-й точке справа, мм	0,715 ± 0,037	0,718 ± 0,036	0,710 ± 0,028	0,725 ± 0,038
ТИМ во 2-й точке справа, мм	0,819 ± 0,041	0,752 ± 0,050	0,765 ± 0,037	0,785 ± 0,038**
ТИМ в 3-й точке справа, мм	0,715 ± 0,039	0,710 ± 0,040	0,682 ± 0,022	0,703 ± 0,022*
Среднее значение ТИМ, мм	0,740 ± 0,035	0,723 ± 0,034*	0,722 ± 0,028	0,740 ± 0,030**

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Таблица 4

Динамика уровня СРБ у больных СКВ в исследованных группах

Показатель	СКВ, базисная терапия + розувастатин, n = 29		СКВ, базисная терапия, n = 24	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
СРБ, мг/л	1,75 ± 0,42	1,30 ± 0,28*	1,84 ± 0,47	1,73 ± 0,37

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

За период наблюдения у больных, получавших розувастатин, не было отмечено клинических признаков миопатии и рабдомиолиза. Повышения концентрации АЛТ, КФК выше нормативного уровня в данной группе не было зарегистрировано, в 1 (3,5%) случае наблюдалось превышение нормативного уровня АСТ в 1,7 раза, купировавшееся самостоятельно без отмены розувастатина. Следует отметить, что, согласно аннотации к препарату, а также Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, одним из показаний к отмене препарата из группы статинов является повышение уровней трансаминаз, в 3 и более раз превосходящее референтные значения.

### Выводы

По результатам нашего исследования у больных СКВ было выявлено достоверное гиполлипидемическое действие розувастатина. Отмечено уменьшение ТИМ в двух из шести стандартных точек измерения, уменьшение среднего значения ТИМ после 12 месяцев терапии. Зарегистрировано снижение уровня СРБ, вероятно, вследствие одного из плеiotропных эффектов розувастатина. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости розувастатина (мертенил) в дозе 10 мг в сутки у больных СКВ с субклиническим атеросклерозом.

### Список литературы

1. Бальябина М.Д. Методы определения холестерина / М.Д. Бальябина, В.В. Слепышева, А.В. Козлов // *Terra medica*. – 2007. – № 2 (14). – С. 11–17.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V пересмотр. ВНОК, секция атеросклероза // *Российский кардиологический журнал*. – Приложение I. – 2012. – № 4(96).
3. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2012 г.) // *Российский кардиологический журнал*. – Приложение 2. – 2012. – № 4(96).
4. Журавлева М.В. Возможности применения розувастатина в повышении эффективности фармакотерапии атеросклероза / М.В. Журавлева, М.Л. Максимов // *CardioSomatica*. – 2011. – № 3. – С. 40–45.
5. Значение С-реактивного белка при системной красной волчанке / С.М. Носков, О.А. Василевская, Т.С. Носкова, Н.А. Арзимова // *Клиницист*. – 2012. – № 1. – С. 10–15.
6. Насонова, В.А. Ревматические заболевания в РФ в начале XXI века глазами статистики / В.А. Насонова, О.М. Фоломеева, И.Ф. Эрдес // *Тер. Архив*. – 2009. – № 6. – С. 5–10.
7. Остроумова, О.Д. Розувастатин в профилактике инфаркта и инсульта / О.Д. Остроумова, Г.Н. Щукина // *Российский медицинский журнал*. – 2012. – № 3. – С. 156–164.
8. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой // М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. – 720 с.
9. Сусеков А.В. Завершенные клинические исследования с розувастатином из проекта ГАЛАКТИКА / А.В. Сусе-

ков, Н.Б. Горнякова, С.А. Бойцов // *Болезни сердца и сосудов*. – 2010. – № 2. – С. 26–36.

10. Amin A.R. Pleiotropic effects of statins in inflammation: friend or foe in human arthritis / A.R. Amin // *Future Rheumatology*. – 2008. – Vol. 3. – № 4. – P. 325–328.

11. Cardiovascular disease risk awareness in systemic lupus erythematosus patients / L.V. Scalzi, S.P. Ballou, J.Y. Park et al. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2008. – Vol. 58. – № 5. – P. 1458–1464.

12. Doria A. Atherosclerosis and Lupus: What We Know and What We Should Know // *The Journal of Rheumatology*. – 2009. – № 36. – P. 2380–2382.

13. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies / M. Mosca, C. Tani, M. Aringer et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – № 69. – P. 1269–1274.

### References

1. Balyabina M.D., Slepyшева V.V., Kozlov A.V. *Terra medica*, 2007, no. 2 (14), pp. 11–17.
2. *Diagnostika i korrekcia narushenii lipidnogo obmena s celyu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiiskie rekomendacii V peresmotr*. [Diagnostics and correction of disorders of lipid metabolism for prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines, V review] *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal, Prilozhenie I* – Russian journal of cardiology, Appendix I, 2012, no. 4(96).
3. *Evropeiskie rekomendacii po profilaktike serdечно-сосудистykh zabolovaniy v klinicheskoi praktike, 2012*. [European guidelines for the prevention of cardiovascular disease in clinical practice, 2012]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal, Prilozhenie II* – Russian journal of cardiology, Appendix II, 2012, no. 4(96).
4. Zhuravleva M.V., Maximov M.L. *CardioSomatica* – CardioSomatics, 2011, no. 3, pp. 40–45.
5. Noskov S.M., Vasilevskaya O.A., Noskova T.S., Arzimanova N.A. *Klinicist* – Clinician, 2012, no. 1, pp. 10–15.
6. Nasonova V.A., Folomeeva O.M., Erdes I.F. *Terapevicheskii arhi* – Therapeutic Archive, 2009, no. 6, pp. 5–10.
7. Ostroumova O.D., Shukina G.N. *Rossiiskii medicinskii zhurnal* – Russian journal of medicine, 2012, no. 3, pp. 156–164.
8. *Revmatologiya: nacionalnoe rukovodstvo* [Rheumatology: national guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media, 2008, 720 p.
9. Susekov A.V., Gornyakova N.B., Boycov S.A. *Bolezni serdca i sosudov* – Heart and vascular diseases, 2010, no. 2, pp. 26–36.
10. Amin A.R. Pleiotropic effects of statins in inflammation: friend or foe in human arthritis / A.R. Amin // *Future Rheumatology*. Vol. 3. no. 4. 2008. pp. 325–328.
11. Cardiovascular disease risk awareness in systemic lupus erythematosus patients / L.V. Scalzi, S.P. Ballou, J.Y. Park et al. // *Arthritis & Rheumatism*. 2008. Vol. 58. no. 5. pp. 1458–1464.
12. Doria A. Atherosclerosis and Lupus: What We Know and What We Should Know / A. Doria // *The Journal of Rheumatology*. 2009. no. 36. pp. 2380–2382.
13. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies / M. Mosca, C. Tani, M. Aringer et al. // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. no. 69. pp. 1269–1274.

### Рецензенты:

Гизатулина Т.П., д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздравсоцразвития РФ, зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГБУЗ ТО ОКБ № 1, г. Тюмень;  
Сафиуллина З.М., д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздравсоцразвития РФ, г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 15.03.2013.

УДК 611.127

## ОСОБЕННОСТИ ФИБРОГЕНЕЗА МИОКАРДА ПРИ АДРЕНЕРГИЧЕСКОМ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКОМ СТРЕССЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<sup>1</sup>Вебер В.Р., <sup>1</sup>Рубанова М.П., <sup>2</sup>Лобзин Ю.В., <sup>1</sup>Жмайлова С.В.,  
<sup>2</sup>Карев В.Е., <sup>1</sup>Румянцев Е.Е.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Новгородский государственный университета имени Ярослава Мудрого»,  
Великий Новгород, e-mail: gogathejedi@gmail.com;

<sup>2</sup>ФГБУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», Санкт-Петербург, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Проблема устойчивости миокарда к стрессу изучена в основном с фармакологических позиций [2,8]. Отсутствуют работы, посвященные изучению морфологических аспектов «стрессорного» сердца с точки зрения индивидуальной, генетически детерминированной устойчивости сердечной мышцы к повреждающему воздействию. Остаются невыясненными структурные особенности повреждения миокарда в зависимости от различных видов стресса и разной его продолжительности. Не исключена возможность того, что при ведении больных с тяжелыми кардиальными событиями в зависимости от того, какой «вегетативный» вариант стресса преобладает, необходима разная фармакологическая коррекция, возможно, даже препаратами с новыми фармакологическими свойствами, отличными от используемых сегодня в практике лечения острой кардиологической патологии. Такой подход к изучаемой проблеме, на наш взгляд, может способствовать дальнейшему совершенствованию технологии моделирования стресса в эксперименте, а в дальнейшем, возможно, приведет к разработке принципов управляемой адаптационной защиты миокарда в клинической практике.

**Ключевые слова:** миокард, фиброз, стресс, цитокины, TGF $\beta$ , FGF-2, коллаген

## PARTICULARITIES OF FIBROGENESIS IN MYOCARDIUM FOLLOWING ADRENERGIC AND CHOLINERGIC STRESS

<sup>1</sup>Weber V.R., <sup>1</sup>Rubanova M.P., <sup>2</sup>Lobzin Y.V., <sup>1</sup>Zhmailova S.V.,  
<sup>2</sup>Karev V.E., <sup>1</sup>Rumyantsev E.E.

<sup>1</sup>FSBEI HPE «Yaroslav-the-Wise Novgorod State University»,  
Novgorod, e-mail: gogathejedi@gmail.com;

<sup>2</sup>FSBEI SRI of Childhood infections of FMBA of Russia,  
Saint-Petersburg, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Known cardiac stress resistance researches show predominantly pharmaceutical [2,8] aspect and researches from morphological point of view are scarce. Structural changes in myocardium following stress need further investigation, depending on stress type and duration. There is a possibility that in patients with heart failure variable pharmaceutical treatment is needed depending on prevailing «autonomic» stress type, possibly using new type medicaments, different from used in present cardiological therapy. In our opinion, morphological approach would be useful in creating more precise experimental cardiac stress model, which could possibly lead to development of controlled adaptational therapy of cardiac failure.

**Keywords:** myocardium, fibrosis, stress, cytokines, TGF $\beta$ , FGF-2, collagen

**Цель исследования:** изучить патогенетические особенности фиброгенеза миокарда при экспериментальном моделировании различных вариантов острого стресса.

### Материал и методы исследования

Эксперимент проводился на крысах-самцах линии Вистар, сопоставимых по возрасту и массе, в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых в эксперименте (Директива 86/609/ЕЕС). Протокол эксперимента, содержание животных и выведение их из опыта были составлены в соответствии с принципами биоэтики, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и приказе МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Острый эксперимент проводился на 2 сериях крыс (по 20 крыс в каждой серии). Моделирование острого адренергического стресса (АС): крысам I серии однократно интраперитонеально вводился

адреналин из расчета 50 мкг/кг (доза адреналина подбиралась эмпирически, и главным условием было отсутствие при данной дозе некроза кардиомиоцитов). Моделирование острого холинергического стресса (ХС): крысам II серии однократно интраперитонеально вводился антихолинэстеразный препарат «Прозерин» из расчета 20 мкг/кг. Через 2 часа, 6 часов, 24 часа и через один месяц после однократного введения адреналина и прозерина под эфирным наркозом проводилась декапитация животных и забор материала на исследование. В качестве контроля исследованы 10 крыс соответствующего возраста и массы, не подвергавшиеся медикаментозным и стрессовым воздействиям.

Образцы миокарда левого и правого желудочка сердца фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, дегидратировали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике с последующим изготовлением срезов ткани толщиной 4 мкм. Иммуногистохимические исследования проводились с использованием автоматической установки для иммуногистохимиче-

ского и иммуноцитохимического окрашивания препаратов Autostainer 360 (Thermo Shandon, Великобритания). Использовались мышинные моноклональные антитела к TGF  $\beta$ 1 (TB21) в разведении 1/100, кроличьи поликлональные антитела к FGF-2(147) в разведении 1/400 производства Santa Cruz Biotechnology, Inc., США, антитела к коллагену I типа, а также полимерная иммуногистохимическая система визуализации EnVision (DAKO, США) в соответствии с рекомендациями производителей реагентов. В качестве оптически плотной метки, визуализирующей продукт иммуногистохимической реакции, использовался диаминобензидин. После проведения иммуногистохимической реакции гистологические препараты докрасивались гематоксилином. Учет результатов иммуногистохимической реакции проводился с использованием светооптического бинокулярного микроскопа AxioscopeA1 (Carl Zeiss, Германия), TGF  $\beta$ 1, FGF-2 и коллаген I – позитивные клетки имели отчетливое коричневое окрашивание. По степени окрашивания выделяли клетки с сильной, средней и слабой экспрессией. В 9 полях зрения миокарда левого желудочка (ЛЖ) и правого желудочка (ПЖ) каждой крысы

в проводимом эксперименте рассчитывался индекс экспрессии (ИЭ) – количество позитивных клеток в 1 мм<sup>2</sup> миокарда. Площадь 1 поля зрения с учетом увеличения микроскопа составляла 0,088 мм<sup>2</sup> (из расчета длина изображения 0,355 мм, умноженная на ширину изображения 0,248 мм). Так же определялся индекс активности (ИА) эндотелиоцитов, который рассчитывался как % эндотелиоцитов, экспрессирующих факторы роста фибробластов от общего количества клеток, экспрессирующих фактор роста фибробластов (%).

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что при адренергическом стрессе в ЛЖ в контрольных точках 2–6 часов клеток, экспрессирующих коллаген I типа (коллаген I), не выявлено и только в контрольной точке 24 часа было обнаружено небольшое количество фибробластов, синтезирующих коллаген I – ИЭ был равен 0,32 кл./мм<sup>2</sup> (рис. 1).

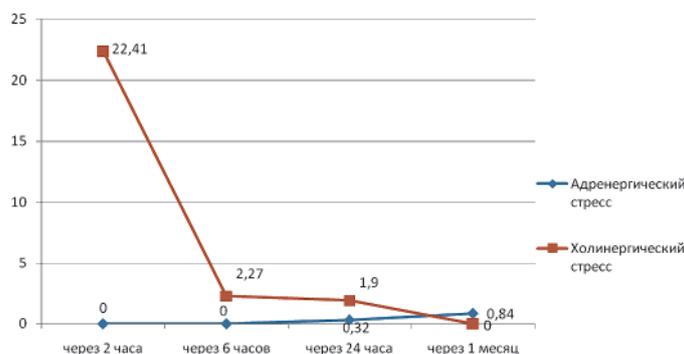


Рис. 1. Динамика показателя «Индекс экспрессии клеток» с сильной и средней экспрессией коллагена I типа в миокарде левого желудочка при адренергическом и холинергическом вариантах острого стресса

В ПЖ при АС было выявлено небольшое количество фибробластов со средней степенью экспрессии коллагена I: ИЭ = 1,58 кл./мм<sup>2</sup> в контрольной точке 2 часа, ИЭ = 1,59 кл./мм<sup>2</sup> в 6 часов и ИЭ = 0,32 кл./мм<sup>2</sup> в 24 часа (рис 2). Клеток с сильной экспрессией коллагена I обнаружено не было.

В ПЖ только в контрольной точке 6 часов в небольшом количестве (ИЭ = 0,32 кл./мм<sup>2</sup>) были выявлены эндотелиоциты-«фибробласты», синтезирующие коллаген I типа (рис. 4). Во всех других контрольных точках как в ЛЖ, так и в ПЖ эндотелиоцитов, подвергшихся эндотелиально-мезенхимальной трансформации (ЭндМТ) [4, 5, 6, 7] и синтезирующих коллаген I типа, при АС не было выявлено.

При холинергическом стрессе содержание стромальных клеток миокарда, экспрессирующих коллаген I, было значительно больше во всех контрольных точках исследования как в правом, так и в левом желудочках

сердца. Максимальная экспрессия клетками коллагена I отмечена через 2 часа после введения прозерина в миокарде обоих желудочков. Так, ИЭ с сильной и средней экспрессией в ЛЖ был равен 22,41 кл./мм<sup>2</sup> (рис. 1), а в ПЖ ИЭ = 26,05 кл./мм<sup>2</sup> (рис. 2). Причем в ЛЖ 26,8% экспрессирующих коллаген I клеток были представлены эндотелиоцитами, подвергшимися ЭндМТ и синтезирующими коллаген I со средней степенью экспрессии. В ПЖ число эндотелиоцитов-«фибробластов» составляло 2,9% от общего числа клеток с сильной и средней экспрессией коллагена I.

Кроме того, практически во всех контрольных точках как в ЛЖ, так и в ПЖ отмечалось небольшое количество эндотелиоцитов-«фибробластов» со слабой экспрессией коллагена I.

Интересно заметить, что в контрольной точке 6 часов при ХС значительно уменьшилось число клеток, экспрессирующих коллаген I: в ЛЖ – в 9,7 раза, в ПЖ – в 6,5 раза.

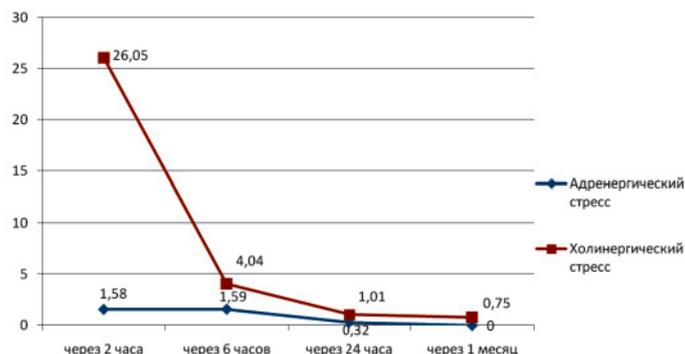


Рис. 2. Динамика показателя «Индекс экспрессии клеток» с сильной и средней экспрессией коллагена I типа в миокарде правого желудочка при адренергическом и холинергическом вариантах острого стресса

То есть уже через 6 часов после введения прозерина при ХС после значительного возрастания резко уменьшилось число экспрессирующих коллаген I клеток, остающиеся примерно на том же уровне и в контрольной точке 24 часа.

Обращает на себя внимание значительное преобладание числа эндотелиоцитов, вырабатывающих коллаген I типа при ХС, в отличие от АС (рис. 3,4). Так, из 54 наблюдений при АС только в одном (1,9%) наблюдалась экспрессия эндотелиоцитами коллагена I типа, а при ХС из 54 наблюдений в 45 случаях (83,3%),  $\chi^2 = 50,140$ ,

$p = 0,0001$ . То есть при ХС содержание эндотелиоцитов-«фибробластов» в миокарде значительно выше, а, следовательно, можно предполагать, что и ремоделирование сосудов при этом стрессе выражено сильнее. Первичность поражения сосудов или миокарда при таком стрессобуловленном заболевании, как АГ, являющаяся предметом продолжающейся дискуссии, возможно, зависит от того, какое вегетативное сопровождение переживаемого стресса имеется у больных АГ – с преобладанием адренергических или холинергических влияний.

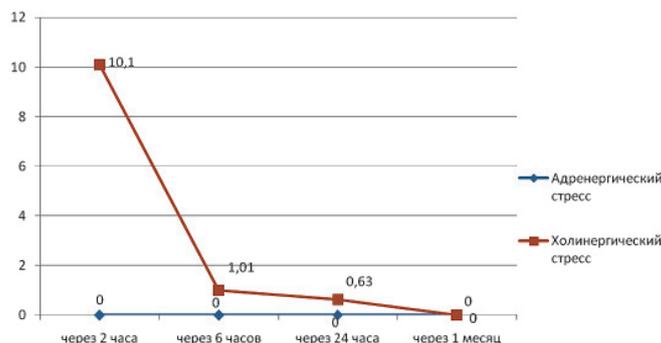


Рис. 3. Динамика показателя «Индекс экспрессии эндотелиоцитов-«фибробластов» со средней и слабой экспрессией коллагена I типа в миокарде левого желудочка при адренергическом и холинергическом вариантах острого стресса

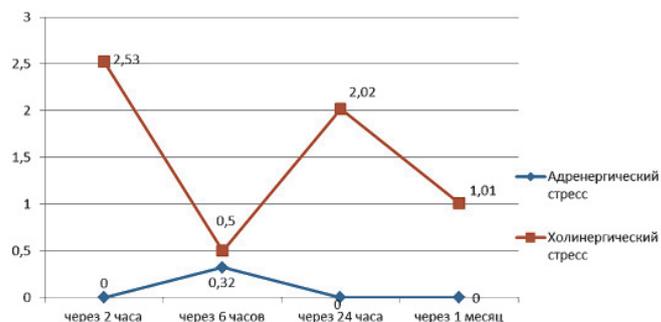
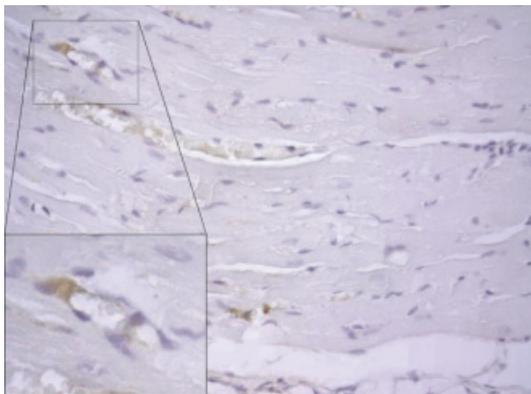


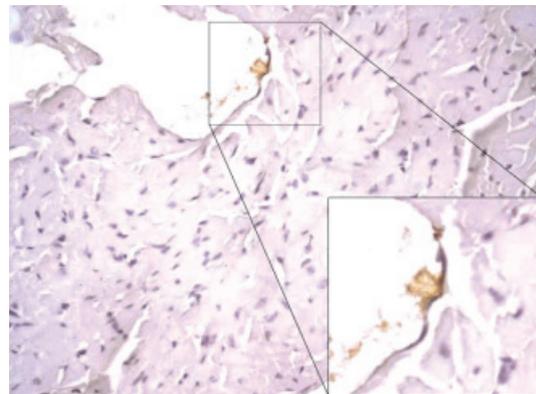
Рис. 4. Динамика показателя «Индекс экспрессии эндотелиоцитов-«фибробластов» со средней и слабой экспрессией коллагена I типа в миокарде правого желудочка при адренергическом и холинергическом вариантах острого стресса

Участие эндотелиоцитов в выработке коллагена I типа при остром холинэргическом стрессе представляет несомненный интерес, поскольку трансформация эндотелиоцитов в фибробласты вызывает такие изменения в сосудистой стенке, которые могут запускать внутрисосудистый путь свертывания крови коллагеном, который в норме не экспонирован на внутренней поверхности сосудов и появляется лишь при трансформации эндотелиоцитов. Запуск внутрисосудистого свертывания происходит при контакте крови с коллагеном базальной мембраны эндотелиоцитов, когда последние трансформируются в «фибро-

бласты» и продвигаются вглубь миокарда, обнажая базальную мембрану, соприкасающуюся с кровью до момента развития регенераторной пролиферации эндотелия и восстановления целостности эндотелиальной выстилки (рис. 5). Кроме того, в сосудах с подвергшимися ЭндМТ эндотелиоцитами, еще составляющими часть эндотелиальной выстилки и вырабатывающими мономеры коллагена в просвет сосуда можно визуализировать синтезируемый продукт в виде сильно окрашенного «позитивного вещества» в просвете сосуда в непосредственной близости от коллаген I – позитивных эндотелиоцитов (рис. 6).



*Рис. 5. Миокард правого желудочка через 6 часов после однократного введения прозерина. ИГХ реакция, ув. x400, коллаген I типа (мономеры) окрашен маркером (DAB) в коричневый цвет. Выделенный комплекс клеток – сосуд капиллярного типа, одна из эндотелиальных клеток экспрессирует коллаген*



*Рис. 6. Миокард правого желудочка через 2 часа после однократного введения прозерина. ИГХ реакция, ув. x400, коллаген I типа (мономеры) окрашен маркером (DAB) в коричневый цвет. Эндотелиоцит с экспрессией коллагена I типа в цитоплазме и выделяющий его в просвет сосуда*

Объяснить только неспецифической иммуногистохимической реакцией такое интенсивное окрашивание в просвете сосуда в непосредственной близости от эндотелиоцита-«фибробласта» с сильной экспрессией вряд ли возможно. Интересно отметить, что при ХС уже через 2 часа визуализировались клетки, интенсивно синтезирующие металлопротеиназы-1, тогда как при АС через 2 часа от начала острого стресса клетки, синтезирующие металлопротеиназы-1, не были найдены. Продукты деградации коллагена, образующиеся при ХС в первые часы острого стресса, также могут способствовать запуску внутрисосудистого свертывания крови.

При моделировании как АС, так и ХС можно наблюдать сосуды миокарда, где эндотелий десквамирован и базальная мембрана эндотелиоцитов на большом протяжении сосуда может контактировать с кровью (рис. 7). Спазм сосудов документировался изменением ориентации клеток эндотелиальной выстилки при снижении периметра

сосуда, располагающихся перпендикулярно по отношению к внутренней мембране принимающей вид частокола – «вздыбленные» эндотелиоциты по образному выражению Савчук А.Н. [3]. Вследствие нарушения межклеточных связей и связей с базальной мембраной обнаруживается полная или частичная десквамация эндотелия с обнажением субэндотелиального слоя (рис. 8), контактирующего с кровью.

Все перечисленные изменения в сосудах миокарда способствуют запуску внутрисосудистого свертывания крови, пусковым фактором которого является XII (фактор Хагемана), активация которого происходит при контакте крови с субэндотелиальной мембраной (коллагеном) и с мономерами коллагена, экспрессируемыми эндотелиоцитами – «фибробластами» в просвет сосуда. В целом фактор Хагемана является универсальным активатором всех плазменных протеолитических систем: свертывающей, фибринолитической и системы комплемента [1]. В описываемой модели острого

стресса реализуется контактная активация фактора XII с образованием активного фраг-

мента фактора XIIa. Фактор XIIa в большей степени влияет на свертываемость крови.

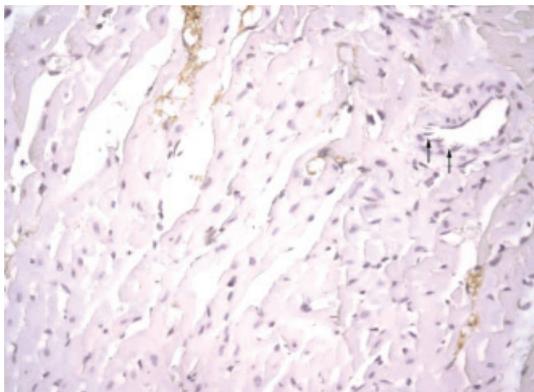


Рис. 7. Миокард правого желудочка через 2 часа после однократного введения прозерина. ИГХ реакция, ув.  $\times 400$ , collagen I типа (мономер) окрашен маркером (DAB) в коричневый цвет. Спазм микрососудов с нарушением ориентации эндотелиоцитов («вздыбленные» эндотелиоциты) и появлением просветов между ними

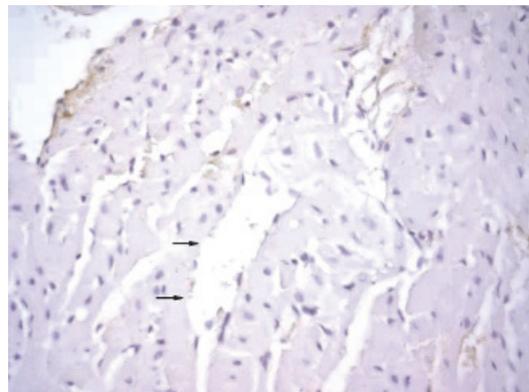


Рис. 8. Миокард правого желудочка через 24 часа после однократного введения прозерина. ИГХ реакция, ув.  $\times 400$ , collagen I типа (мономер) окрашен маркером (DAB) в коричневый цвет. Десквамация эндотелиоцитов сосуда с нарушением целостности эндотелиальной выстилки (возможные зоны контакта коллагена базальной мембраны с кровью)

С учетом изложенного можно полагать, что при ХС в большей степени, чем при АС в первые часы эксперимента происходит нарушение реологических свойств крови. Не исключено, что описанные изменения структуры эндотелия и последующий контакт коллагена с кровью является предтечей развития хронического ДВС-синдрома, который нередко наблюдается у больных с такими стрессобусловленными заболеваниями, как АГ и ИБС.

#### Список литературы

1. Баркаган З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза // З.С. Баркаган, А.П. Момот. М., 1999 – 246 с.
2. Регенерация миокарда: пролиферативный потенциал кардиомиоцитов и индукция кардиомиогенеза при альтернативной и пластической недостаточности сердца / Л.М. Непомнящих, Е.Л. Лушников, П.М. Ларионов, М.Г. Шурыгин // Вестник Российской АМН (2010) – № 5 – С. 3–11.
3. Савчук А.Н. Морфологические изменения в артериях и веществе головного мозга при травматическом субарахноидальном кровоизлиянии // А.Н. Савчук, Д.В. Свистов, Д.Е. Мацко // Нейрохирургия. – 2002. – № 1 – С. 6–12.
4. Damian Medici, Scott Potenta and Raghu Kalluri. Transforming growth factor- $\beta 2$  promotes Snail-mediated endothelial-mesenchymal transition through convergence of Smad-dependent and Smad-independent signalling // *Biochem. J.* – 2011. – Vol. 438. – P. 515–520.
5. Ghosh A.K., Nagpal V., Covington J.W., Michaels M.A., Vaughan D.E. Molecular basis of cardiac endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT): differential expression of microRNAs during EndMT // *Cell Signal.* – 2012. – May Vol. 24 (5). – P. 1031–1036.
6. Piera-Velazquez S., Li Z., Jimenez S.A. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders // *Am J. Pathol.* – 2011. – Sep Vol. 179 (3). – P. 1074–1080.
7. Yasuhiro Yoshimatsu, Tetsuro Watabe. Roles of TGF- $\beta$  Signals in Endothelial-Mesenchymal Transition during Cardiac Fibrosis // *International Journal of Inflammation.* – 2011. – Vol. 10. – P. 1–8.

8. Zor'kina A.V., Inchina V.I., Kostin Ya.V. Antioxidant effect of cytochrome c under conditions of prolonged immobilization stress // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 1997. – Vol. 123 (6). – P. 559–561.

#### References

1. Barkagan Z.S. *Osnovy diagnostiki narusheniy gemostaza [Basics of diagnosing haemostasis disorders]* Moscow, 1999 246 p.
2. Nepomnjashih L.M., Lushnikova E.L., Larionov P.M., Shurygin M.G. *Vestnik Rossijskoj AMN – Bulletin of RAMS*, 2010, no. 5 pp. 3–11.
3. Savchuk A.N., Svistov D.V., Macko D.E. *Nejrohirurgija – Neurosurgery* 2002, no. 1, pp. 6–12.
4. Damian Medici, Scott Potenta and Raghu Kalluri. *Biochem. J.*, 2011 Vol. 438, pp. 515–520.
5. Ghosh A.K., Nagpal V., Covington J.W., Michaels M.A., Vaughan D.E. *Cell Signal.*, 2012, May Vol. 24 (5) pp. 1031–1036.
6. Piera-Velazquez S., Li Z., Jimenez S.A. *Am J. Pathol.*, 2011, Sep Vol. 179 (3) pp. 1074–1080.
7. Yasuhiro Yoshimatsu, Tetsuro Watabe. *International Journal of Inflammation*, 2011, Vol. 10. pp. 1–8.
8. Zor'kina A.V., Inchina V.I., Kostin Ya.V. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 1997, Vol. 123 (6), pp. 559–561.

#### Рецензенты:

Насыров Р.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, г. Санкт-Петербург;

Цинзерлинг В.А., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патоморфологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 04.04.2013.

УДК 615.035.4

## МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ СХЕМЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ПАРОДОНТИТОВ

**Гажва С.И., Воронина А.И., Кулькова Д.А.**

*ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород, e-mail: stomfpkv@mail.ru*

Несмотря на все увеличивающееся количество схем и комплексных методов лечения хронических форм пародонтита, вопросы профилактики и устранения данной патологии продолжают сохранять свою актуальность. Наиболее эффективными и распространенными лекарственными препаратами, действующими бактерицидно на анаэробную флору, являются метронидазол в сочетании с хлоргексидином. В результате проведенных нами клинических исследований, представленных в данной статье, был произведен анализ медикаментозных средств на основе препаратов, содержащих метронидазол и хлоргексидин. Также приведены статистические данные распространенности заболеваний пародонта, представлены методы и принципы применения лекарственных схем на основе используемых средств. Проведен анализ результатов лечения с использованием данных препаратов, дана оценка эффективности их антибактериального и противовоспалительного действия. По результатам исследования сделаны выводы.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания, пародонт, лекарственные средства, метронидазол, хлоргексидин

## DRUG THERAPY CONSERVATIVE SCHEME TREATMENT OF CHRONIC FORMS OF PERIODONTITIS

**Gazhva S.I., Voronina A.I., Kulkova D.A.**

*GBOU VPO «Nizhny Novgorod State Medical Academy» Ministry of Russia, Nizhny Novgorod, e-mail: stomfpkv@mail.ru*

Despite the increasing number of integrated circuits and methods of treatment of chronic periodontitis, prevention and elimination of this disease continue to apply. The most effective and common drugs, bactericidal effect on anaerobic flora are metronidazole in combination with chlorhexidine. As a result of our clinical studies presented in this article were analyzed on the basis of medication products containing metronidazole and chlorhexidine. Just shows the statistics of prevalence of periodontal disease, the methods and principles of drug regimens, based on the means used. The analysis of results of treatment with these drugs, evaluate the effectiveness of their anti-bacterial and anti-inflammatory action. The study draws conclusions.

**Keywords:** inflammatory disease, periodontal disease, drugs, metronidazole, chlorhexidine

Воспалительные заболевания пародонта по-прежнему продолжают оставаться наиболее распространенными формами стоматологической патологии. Согласно данным ВОЗ (2000 г.), интактный пародонтит встречается лишь в 2–10% наблюдений, пародонтит средней степени тяжести – в 25–45%, тяжелой степени – в 5–20% наблюдений (таким образом, распространенность заболеваний пародонта в возрастной группе 35–44 года в мире составляет 94,3%) (Почтаренко В.А. и соавт., 2005). Кроме того, заболевания пародонта (по данным ВОЗ) занимают второе место после кариеса, а после 40 лет встречаются даже чаще, чем кариес. В нашей стране они достигли 95–100%.

Такая тотальная распространенность, сложность и длительность лечения обуславливает центральное место этой патологии в работе не только врача-пародонтолога, но и стоматолога общей практики (Гажва С.И. с соавт., 2010 г.).

В отечественной пародонтологии до сих пор не существует единого взгляда на этиологию и патогенез пародонтита, а также стандартного, общепринятого подхода

к его диагностике и лечению (Щепов Л.М., 2006 г.).

Согласно современной точке зрения, воспалительные заболевания пародонта относятся к инфекционным хроническим воспалительным заболеваниям, поэтому нормализация микрофлоры полости рта является неотъемлемым условием их рациональной терапии (Леонова Л.Е. и соавт., 2008). Преобладающими микроорганизмами в пародонтальном кармане с активным воспалением являются анаэробы (до 50%), которые совместно с грамотрицательными бактериями являются наиболее токсичными для организма (Курякина Н.В., Кутепова Т.Ф., 2003; Дмитриева Л.А., 2007).

Несмотря на все увеличивающееся количество схем и комплексных методов лечения, вопросы профилактики и устранения данной патологии пародонта продолжают сохранять свою актуальность. Наиболее эффективными и распространенными лекарственными препаратами, действующими бактерицидно на анаэробную флору, по мнению ряда авторов, является метронидазол в сочетании с хлоргексидином. При рациональной терапии воспали-

тельных заболеваний пародонта необходим дифференцированный подход к применению антибактериальных препаратов, включающих активные компоненты в различной концентрации (Грудянов А.И., Дмитриева Н.А., 2002).

В настоящее время выпускается несколько лекарственных средств, содержащих в себе комбинацию метронидазола и хлоргексидина: гель для десен «Метрогил Дента», «Метрогил Дента профессиональный», адгезивный бальзам «Асепта», гель «Гиалудент» с метронидазолом и хлоргексидином. В серию средств «Асепта» входит гель для десен на основе прополиса, оказывающий противомикробное, противовоспалительное и регенерирующее действие, который рекомендуется назначать после применения адгезивного бальзама «Асепта».

Однако механизм действия данных препаратов на ткани пародонта до конца не изучен. Нет подтвержденных данных об эффективности действия этих препаратов при воспалительных заболеваниях пародонта в зависимости от степени тяжести воспалительного процесса. Кроме того, активные компоненты этих лекарственных препаратов находятся в разных концентрациях и сочетаниях с другими лекарственными средствами, показатели их эффективности неоднозначны и требуют дополнительного изучения, опираясь на принципы доказательной стоматологии.

Поэтому целью нашего исследования явилась оценка клинической эффективности медикаментозных средств, используемых для консервативного лечения хронических форм пародонтита с учетом их противовоспалительного действия и антимикробной активности.

В нашем исследовании участвовали 179 человек в возрасте 20–55 лет без тяжелых сопутствующих соматических заболеваний (мужчин – 61, женщин – 118). Из них с диагнозом хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести – 87 человек (48,6%), средней степени тяжести – 92 человека (51,4%).

Все пациенты были распределены на 4 группы. В первой группе в комплексной терапии пародонтита в качестве местного антибактериального лечения использовали адгезивный бальзам «Асепта», во второй группе – комплекс адгезивного бальзама «Асепта» и геля «Асепта» с прополисом, в третьей – «Гиалудент» с метронидазолом и хлоргексидином, в четвертой группе в качестве традиционного препарата применялся гель «Метрогил Дента».

До начала исследования больным были определены индексы ИГ по Федорову–Во-

лодкиной (1971 г.), РМА и ПИ (Russel, 1956 г.), изучены ортопантограммы. Все пациенты были обучены рациональной гигиене полости рта с контролируемой чисткой зубов, проведена профессиональная гигиена полости рта, санация и устранение факторов травмирующих пародонт, проведены курсы лечения выбранным препаратом и закрытый кюретаж пародонтальных карманов.

Исследование проводилось в три этапа:

*I этап* – проведено обследование всех групп пациентов с помощью визуального осмотра полости рта, определение пародонтологических индексов – РМА, ПИ, СРITN, индекс эффективности Улитовского, составление плана лечения.

*II этап* – после предварительной подготовки в соответствии с планом лечения (устранение травмирующих пародонт факторов) в двух группах пациентов с пародонтитами легкой и средней степени тяжести была проведена противовоспалительная терапия с использованием «Метрогил Дента профессионального», для лечения пациентов оставшихся двух групп использовали адгезивный бальзам для десен «Асепта». Сроки лечения составляли 7 дней при пародонтите легкой степени тяжести и 12 при пародонтите средней степени.

*III этап* – проводилось заключительное обследование всех групп пациентов с применением визуального осмотра полости рта и определением пародонтологических индексов. На основании динамики показателей индексов проводилась оценка эффективности противовоспалительного действия данных препаратов.

В результате проведенных исследований у пациентов с пародонтитами легкой и средней степени тяжести, для лечения которых применяли «Метрогил Дента профессиональный», на 8-й и 14-й день обследования наблюдалось улучшение клинической картины, исчезновение кровоточивости. Индекс гигиены снижался и составил в среднем 1,7 у 90,2% больных. Индекс РМА уменьшился в 7 раз, таким образом, противовоспалительный эффект составил почти 86% к 14-му дню. Изменения индекса ПИ наблюдались не у всех пациентов. Применение бальзама «Асепта» у пациентов других двух групп показало также снижение воспалительных явлений в мягких тканях пародонта. Индекс РМА на 8-й день лечения уменьшился на 38%, на 14-й день – на 50%. Наблюдалось выраженное снижение кровоточивости на 8-й день на 27,3%, на 14-й день – на 52%.

Противовоспалительная эффективность, вычисляемая из показателей изме-

нения индекса ПИ по Расселу, составила 18 и 40% на 8-й и 14-й день соответственно.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что все примененные препараты имеют выраженный антибактериальный эффект и оказывают противовоспалительное действие. Полученные результаты динамики цифровых показателей кровоостанавливающей эффективности и противовоспалительного эффекта свидетельствуют об эффективности бальзама «Асепта» в комплексной терапии геля с прополисом «Асепта» более выражено по сравнению с другими исследуемыми препаратами при лечении больных с хроническими формами пародонтита. Применение геля с прополисом дополнительно усиливает лечебный эффект антибактериальных препаратов.

Аллергизирующего и местно-раздражающего действия данных препаратов в ходе исследования выявлено не было.

Более высокая противовоспалительная эффективность геля «Асепта» с прополисом позволяет сократить сроки наступления стабилизации воспалительных процессов в тканях пародонта и сделать заключение о целесообразности его применения в комплексном лечении данной патологии.

#### Список литературы

1. Гажва С.И. Хирургические методы лечения заболеваний пародонта. – Нижний Новгород, 2003. – С. 105.
2. Грудянов А.И., Стариков Н.А. Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях пародонта // Пародонтология. – 1998. – № 2.8. – С. 6–17.
3. Курякина Н.В., Кутепова Т.Ф. Заболевания пародонта. – М.: Изд-во НГМА, 2003. – С. 18–21.
4. Применение новых противовоспалительных средств в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при заболеваниях пародонта / Е.Д. Кучумова, А.А. Леонтьев, О.В. Калинина, Л.Ю. Орехова, С.Б. Улитовский // Пародонтология. – 2008. – № 1. – С. 54–57.
5. Кучумова Е.Д. Противовоспалительные свойства средств личной гигиены полости рта серии «Асепта» при заболеваниях пародонта // Пародонтология. – 2008. – № 2 (электронная версия). Тезисы Второй научно-практической конференции Ассоциации гигиенистов стоматологических Санкт-Петербурга и Ленинградской области «Февральские встречи».
6. Леонова Л.Е., Павлова Г.А., Тоболина Е.Н., Коломейцев В.Ф., Медикаментозная терапия у больных пародонтитом с использованием препарата «Холисал». – М., 2008. – С. 4.
7. Орехова Л.Ю., Улитовский С.Б. Отчет о клинических испытаниях лечебно-профилактического противовоспалительного бальзама для десен «Асепта» адгезивного. – СПб., 2007.
8. Цепов Л.М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – С. 192.
9. Цепов Л.М., Николаев А.И. Диагностика и лечение заболеваний пародонта. – М., 2004. – С. 58–62.
10. Huang X., Ling J., Wei X., Gu L. Quantitative evaluation of debris extruded apically by using Protaper Universal Tulsa rotary system in endodontic retreatment // J Endod 2007. – № 33. – P. 1102–5.
11. Madison S., Wilcox L.R. An evaluation of coronal microleakage in endodontically treated teeth. Part III. In vivo study // J Endod. – 1988. – № 14. – P. 455–458.
12. Somma F., Cammarota G., Plotino G., Grande N.M., Pameijer C.H. The effectiveness of manual and mechanical instrumentation for the retreatment of three different root canal filling materials // J Endod. – 2008. – № 34. – P. 466–9.
13. Schein W., Meryn S. Helicobacter pylori and the mouth cavity – overview and perspectives // Wien – Klin. – Wochenschr. – 1994. – № 106(17). – P. 547–9.

#### References

1. Gzhva S.I. Xirurgicheskie metody lecheniya zabolovaniy parodonta. Nizhnij Novgorod, 2003. pp. 105.
2. Grudyanov A.I., Starikov N.A. Lekarstvennyye sredstva, primenyaemye pri zabolovaniyax parodonta. Parodontologiya 1998. 2: 8: 6–17.
3. Kuryakina N.V., Kutepova T.F. Zabolovaniya parodonta., Izdatel'stvo NGMA 2003g.s.18-21
4. Kuchumova E.D., Leont'ev A.A., Kalinina O.V., Orexova L.Yu., Ulitovskij S.B. Primenenie novyx protivovospalitel'nyx sredstv v komplekse lechebno-profilakticheskix meropriyatij pri zabolovaniyax parodonta. Parodontologiya no.1 2008, pp. 54–57.
5. Kuchumova E.D., Protivovospalitel'nye svoystva sredstv lichnoj gigieny polosti rta serii «Asept» pri zabolovaniyax parodonta. Parodontologiya no. 2, 2008 (e'lektronnaya versiya). Tезisy Vtoroj nauchno-prakticheskoy konferencii Associacii gigienistov stomatologicheskix Sankt-Peterburga i Leningradskoj oblasti «Fevral'skie vstrechi»
6. Leonova L.E., Pavlova G.A., Tobolina E.N., Kolomejcev V.F., Medikamentoznaya terapiya u bol'nyx parodontitom s ispol'zovaniem preparata «Xolisal». Moskva, 2008. pp. 4.
7. Orexova L.Yu., Ulitovskij S.B. Otchet o klinicheskix ispytaniyax lechebno profilakticheskogo protivovospalitel'nogo bal'zama dlya desen «Asept» adgezivnogo.. g. Sankt-Peterburg, 2007.
8. Cepov L.M. Zabolovaniya parodonta: vzglyad na problemu. Moskva «MEDpress-inform», 2006. pp. 192.
9. Cepov L.M., Nikolaev A.I. Diagnostika i lechenie zabolovaniy parodonta. Moskva, 2004. pp. 58–62.
10. Huang X., Ling J., Wei X., Gu L. Quantitative evaluation of debris extruded apically by using Protaper Universal Tulsa rotary system in endodontic retreatment. J Endod 2007; 33: 1102–5.
11. Madison S., Wilcox L.R. An evaluation of coronal microleakage in endodontically treated teeth. Part III. In vivo study. J Endod. 1988; 14: 455–458.
12. Somma F., Cammarota G., Plotino G., Grande N.M., Pameijer C.H. The effectiveness of manual and mechanical instrumentation for the retreatment of three different root canal filling materials. J Endod 2008; 34: 466–9.
13. Schein W., Meryn S. Helicobacter pylori and the mouth cavity – overview and perspectives // Wien – Klin. – Wochenschr. 1994. 106(17): 547–9.

#### Рецензенты:

Иванов С.Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и имплантологии, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Нижний Новгород;

Лукиных Л.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 04.04.2013.

УДК 616.314-009.6-08:615.2(021)

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОПТИЧЕСКОЙ МИКРОСКОПИИ ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ ОШИБОК И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ЭНДОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ КАРИЕСА

Гажва С.И., Кучер В.А., Кулькова Д.А.

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород, e-mail: stomfpkv@mail.ru

Эндодонтическое лечение является одним из важнейших разделов современной стоматологии. В данной статье отражена важность и значимость техники эндодонтического лечения зубов с использованием оптического стоматологического микроскопа. Достаточно убедительно продемонстрированы распространенность и интенсивность осложнений кариеса, которые обусловлены различными причинами и этиологическими факторами. Кроме того, обозначены проблемы, связанные с механизмами их устранения. Обоснована целесообразность использования оптического стоматологического микроскопа для визуализации корневых каналов, а следовательно, для успешного эндодонтического лечения. Дана сравнительная оценка эффективности методов лечения осложнений кариеса стандартным способом и с использованием оптического стоматологического микроскопа. Представлена клинически и доказана рентгенологически клиническая эффективность оптического микроскопа. По результатам исследования сделаны выводы.

**Ключевые слова:** эндодонтическое лечение, оптический стоматологический микроскоп, осложненный кариес, корневые каналы

## THE USE OF OPTICAL MICROSCOPY TO FIX ERRORS AND ADVERSE OUTCOME OF ENDODONTIC TREATMENT OF COMPLICATED CARIES

Gazhva S.I., Kucher V.A., Kulkova D.A.

GBOU VPO «Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Public Health», Nizhny Novgorod, e-mail: stomfpkv@mail.ru

Endodontics is one of the most important areas of modern dentistry. This article reflects the importance and significance of art endodontic treatment of teeth with dental optical microscope. Convincingly demonstrated the prevalence and intensity of caries complications that are caused by various reasons and etiological factors. In addition, the marked problems with mechanisms to address them. The expediency of the use of an optical microscope for imaging of dental root canals, and therefore to the success of endodontic treatment. A comparative evaluation of the effectiveness of treatments for complications of caries in a standard way and using dental optical microscope. Presented clinically and radiologically proven clinical effectiveness of an optical microscope. The study draws conclusions.

**Keywords:** root canal treatment, dental optical microscope, complicated cavities, root canals

Несмотря на то, что за последние пятнадцать лет стоматология в целом и эндодонтия в частности сделала качественный скачок вперед, отечественная стоматология не достигла стопроцентного успеха при лечении эндодонтической патологии.

По данным Европейской ассоциации эндодонтистов, успех первичного лечения корневых каналов составляет 80%, по данным Американской ассоциации – от 53 до 80%. Е.А. Магид показал, что из общего числа пациентов, обратившихся по поводу лечения зубов с диагнозами «пульпит» и «периодонтит», через год за повторным лечением тех же зубов обратились 48% пациентов, леченных по поводу пульпита и 58% – по поводу периодонтита. С увеличением временного промежутка процент успеха снижается до 29% (Боровский Е.В., 2010) и даже 25% (Соловьева А.М., Пыжьякова М.М., 2009). А уровень качества эндодонтического лечения по результатам рентгенологического анализа не превышает

34% (Спицына В.И. с соавт., 2010). Поэтому проблема повышения качества эндодонтического лечения является не только актуальной, но и своевременной.

Чтобы еще раз выяснить, как обстоят дела с успехом эндодонтического лечения, мы взяли самые современные методы исследования, такие как оптический микроскоп, клинический, рентгенологический, аналитический методы и провели собственное исследование. Для работы использовался оптический микроскоп SOM 62 Carl Zeiss Jena Бинокляр f = 182 мм/WF12,5x, объектив Варио f = 200–400 мм, оптическое увеличение до 25 раз

Объектами исследования служили две группы пациентов в возрасте 25–55 лет, обоего пола.

1. Группа наблюдения – 50 человек, лечение проводилось с использованием оптического микроскопа (120 зубов).

2. Группа контроля – 50 человек, лечение осложнений кариеса проводилось стандартным методом (120 зубов).

Условия отбора пациентов были стандартизированы по количеству дефектов, виду дефектов, групповой принадлежности.

Наше исследование включало в себя повторное эндодонтическое лечение зубов у пациентов, которым было проведено лечение осложнений кариеса в различных стоматологических клиниках г. Нижнего Новгорода с отрицательным результатом. Анализ случаев направления пациентов за повторной эндодонтической помощью показал, что причинами неуспешного первичного и по-

вторного эндодонтического лечения являлись следующие ошибки и осложнения: неуспешная распломбировка корневого канала, клиническое отсутствие устья корневого канала при его визуализации на КТ и RVG, заклинивание отломка инструмента, перфорация, заклинивание штифта в корневом канале, лизис верхушки корня, деструкция костной ткани в области апекса.

Данные о структуре ошибок и осложнений, возникших во фронтальной группе зубов, представлены на рис. 1.

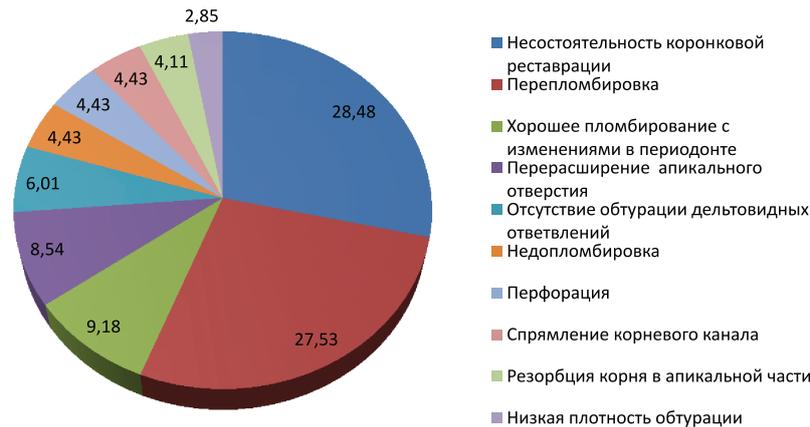


Рис. 1. Распределение ошибок и неблагоприятных исходов эндодонтического лечения во фронтальной группе зубов (%)

Данные о структуре ошибок и осложнений, возникших в боковой группе зубов, представлены на рис. 2.

В группе исследования использование оптического стоматологического микроскопа по-

зволило успешно распломбировать корневые каналы в 21 зубе. В 2 зубах причинами неудачной распломбировки стали: потеря направления корневого канала в 1 зубе (4,35%) и облитерация корневого канала в 1 зубе (4,35%).



Рис. 2. Структура ошибок и осложнений в боковой группе зубов (%)

Поиск устьев корневых каналов в группе исследования был успешным в 100% случаев.

В группе исследования успешно закрыта резорбция корня в 72,73% случаев (в 8 зубах из 11), причем в 3-х зу-

бах не удалось качественно устранить осложнения.

Добиться качественной obturации корневых каналов с последующим восстановлением костной ткани в области апекса удалось в 62,26% случаев.

Во второй группе контроля из 23 зубов удалось успешно распломбировать корневые каналы 12 зубов (52,17%). В 11 зубах полного удаления obtурирующего материала не было достигнуто. В 4 зубах причиной неудачной распломбировки явилась потеря направления корневого канала, что составило 17,39% от общего числа зубов, которые были направлены на распломбировку. В 1 зубе определялся плотный пломбировочный материал (возможно, цинк-фосфатный цемент), который нам не удалось извлечь стандартным методом. На данный случай приходится 4,35% от 23 зубов. В 2 зубах встретились склерозированные корневые каналы, которые мы не смогли распломбировать до апикального отверстия (8,7%). Распломбировка 1 зуба закончилась отломом инструмента в апикальной трети корневого канала, фрагмент которого нам не удалось извлечь без оптического стоматологического микроскопа (4,35%). Таким образом, 47,83% зубов мы не смогли распломбировать стандартным методом.

Из 8 зубов, направленных к нам для поиска корневых каналов, видимых на RVG и КТ, только в 4 зубах удалось сделать это без применения микроскопа. В половине случаев обнаружить устья корневых каналов не представилось возможным. Системный анализ нашего исследования позволил выявить следующие причины неудачного выявления корневых каналов: наличие ден-

тиля в области устья – 1 зуб, склерозированное устье – 1 зуб, неправильно сформированный доступ к корневному каналу – 1 зуб и незнание анатомо-морфологических особенностей строения системы корневых каналов – 1 зуб.

Успешное извлечение фрагмента эндодонтического инструмента из корневого канала в группе контроля составило лишь 37,5% (3 зуба из 8, в которых компьютерная томография показала инородное тело). Внутриканный штифт извлечен стандартным методом в 8 зубах из 10. Таким образом, эффективность устранения такого осложнения, как заклинивание штифта в корневом канале, в группе контроля составила 80%.

7 пациентов были направлены к нам с перфорацией корня. Из них только в 2 зубах нам удалось успешно закрыть ее (28,57%). Невозможность визуализации перфораций без стоматологического микроскопа явилась причиной неудачного повторного эндодонтического лечения в 3 зубах (42,86%). В 2 зубах (28,57%) перфорации были закрыты, но с выведением пломбировочного материала в ткани периодонта, что не является положительным результатом. Таким образом, неуспешное устранение перфораций составило 71,43%.

Сравнительная эффективность повторного эндодонтического лечения в группе исследования и в группе контроля представлена в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная эффективность устранения ошибок и осложнений эндодонтического лечения с применением микроскопа и стандартным методом

Проведенная манипуляция	Группа исследования		Группа контроля		Разница эффективностей	
	успех	неудача	успех	неудача	успех	неудача
Распломбировка корневого канала	91,30	8,70	52,17	47,83	39,13	-39,13
Поиск устья корневого канала	100,00	0,00	50,00	50,00	50,00	-50,00
Извлечение фрагмента инструмента из корневого канала	87,50	12,50	37,50	62,50	50,00	-50,00
Извлечение фрагмента штифта из корневого канала	100,00	0,00	20,00	80,00	20,00	-20,00
Закрытие перфорации корня	100,00	0,00	28,57	71,43	71,43	-71,43
Закрытие резорбции корня	72,73	27,27	45,45	54,55	27,27	-27,27
Восстановление костного рисунка	62,26	37,74	49,06	50,94	13,21	-13,21

По результатам нашей работы в группе исследования удалось распломбировать на 39,13% сложных корневых каналов больше, чем в группе контроля. Кроме того, визуализированы устья корневых каналов в 100% случаев при использовании стоматологического микроскопа и на 50% меньше без микроскопа. Полностью извлечены фрагменты инструментов в группе иссле-

дования в 87,50%, а в группе контроля в 50% случаев, что на 37,5% меньше. 100% извлечение корневых штифтов в первой группе в сравнении с результатом второй на 20,00% лучше. При использовании стоматологического микроскопа на 71,43% выше процент успеха по сравнению с стандартным методом. Результат закрытия резорбции корня в группе исследования так-

же выше на 27,21%. Процент успеха при эндодонтическом лечении с последующим положительным результатом в отдаленные сроки в виде восстановления костной ткани в первой группе выше на 13,21%.

В табл. 2 представлена клиническая эффективность использования оптического стоматологического микроскопа.

Расчет клинической эффективности использования оптического стоматологического микроскопа производили как отношение процента успеха устранения ошибки или осложнения стандартным методом к проценту успеха устранения ошибки или осложнения с использованием микроскопа.

**Таблица 2**

Клиническая эффективность использования стоматологического микроскопа

Проведенная манипуляция	Группа исследования	Группа контроля	Клиническая эффективность
	Успех %	Успех %	
Распломбировка корневого канала	91,30	52,17	1,75
Поиск устья корневого канала	100,00	50,00	2,00
Извлечение фрагмента инструмента из корневого канала	87,50	37,50	2,33
Извлечение фрагмента штифта из корневого канала	100,00	80,00	1,25
Закрытие перфорации корня	100,00	28,57	3,50
Закрытие резорбции корня	72,73	45,45	1,60
Восстановление костного рисунка	62,26	49,06	1,27
Средняя клиническая эффективность			1,96

Мы можем сделать вывод, что использование оптического стоматологического микроскопа при устранении ошибок и осложнений выше в 1,96 раза.

Таким образом, при распломбировке корневого канала клиническая эффективность оптического стоматологического микроскопа была выше в 1,75 раза. При поиске устьев – в 2 раза, при извлечении отломков инструментов – в 2,33 раза, при извлечении корневых штифтов – в 1,25 раза, при закрытии перфорации корня – в 3,5 раза, при закрытии резорбции корня – в 1,6 раза, при устранении деструкции костной ткани – в 1,27 раза эффективнее.

Таким образом, по результатам исследования мы можем сделать вывод, что оптический стоматологический микроскоп наиболее эффективен при закрытии перфораций корня зуба, при необходимости извлечь заклиненный фрагмент инструмента из корневого канала и при поиске устьев корневых каналов. В остальных случаях клиническая эффективность устранения ошибок и осложнений также выше, чем при лечении стандартными методами.

**Список литературы**

1. Алямовский В.В., Курочкин В.Н. Совершенствование потока направления пациентов на эндодонтическое лечение с использованием стоматологического микроскопа // Эндодонтия today. – 2010. – № 3. – С. 54–57.  
 2. Апрятин С.А., Митрофанов В.И. Эндодонтия today. – 2007. – № 2. – С. 64–68.  
 3. Особенности рентгенологического выявления и инструментальной обработки корневых каналов моляров / З.Р. Ахмедова, Ю.А. Винниченко, А.П. Аржанцев, С.А. Пер-

фильев, А.В. Винниченко // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 4. – С. 6–9.

4. Батюков Н.М., Чибисова М.А., Курганова И.М. Материалы VIII Ежегодного науч. форума «Стоматология 2006». – М., 2006. – С. 115–118.

5. Бауман М.А. Операционный микроскоп в эндодонтии // Клиническая стоматология. – 2001. – № 2. – С. 30–36.

6. Вещева Ю.Г. Экспертный анализ ошибок и осложнений эндодонтического лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.24 ; 14.00.21. – М.: МГМСУ, 2005. – 36 с.

7. Винниченко Ю.А., Винниченко А.В., Макаревич В.И. // Эндодонтия today. – 2004. – № 3–4. – С. 67–69.

8. Гасников В.К. Реальность и перспективы развития информационно – компьютерных технологий в здравоохранении региона. – 2010. – № 4 (13). – С. 14–18.

9. Гутман Дж.Л., Думша Т.С., Ловдэл П.Э. Решение проблем в эндодонтии // Профилактика, диагностика и лечение. – М., 2008.

10. Дартич Ж. Использование микроскопа в стоматологии // Клиническая стоматология. – 2001. – № 4. – С. 34–40.

11. Ермошина М.Ю. Экспертная оценка ошибок и осложнений в практике терапевтической стоматологии при лечении кариеса зубов и его осложнений (медико – правовые аспекты): автореф. дис. ... к.м.н. – М., 2006. – 24 с.

12. Cohen R., Burns R.C. Pathways of the Pulp. – 8-th Ed. – St. Louis, 2001.

13. Hess W. The Anatomy of the Root Canals of the Teeth of the Permanent Dentition. – New York, 1925.

14. Rodig T., Hulsmann M., Muhge M., Schaers F. // Int. Endod. J. – 2002. – Vol. 35. – P. 919–928.

15. Madison S., Wilcox L.R. An evaluation of coronal microleakage in endodontically treated teeth. Part III. In vivo study // J Endod. – 1988. – № 14. – P. 455–458.

16. Huang X., Ling J., Wei X., Gu L. Quantitative evaluation of debris extruded apically by using Protaper Universal Tulsa rotary system in endodontic retreatment // J Endod. – 2007. – № 33. – P. 1102–5.

17. Somma F., Cammarota G., Plotino G., Grande N.M., Pameijer C.H. The effectiveness of manual and mechanical instrumentation for the retreatment of three different root canal filling materials // J Endod. – 2008. – № 34. – P. 466–9.

18. Fabio G.M. Gorni and Massimo M. Gagliani. The Outcome of Endodontic Retreatment: A 2-yr Follow-up // Journal of Endodontics. – Vol. 30. – № 1, January 2004. – P. 1–4.

### References

1. Alyamovskij V.V., Kurochkin V.N. Sovershenstvovanie potokola napravleniya pacientov na e'ndodonticheskoe lechenie s ispol'zovaniem stomatologicheskogo mikroskopa. E'ndodontiya today. 2010. no. 3. pp. 54–57.
2. Apryatin S.A., Mitrofanov V.I. E'ndodontiya today. 2007. no. 2. pp. 64–68.
3. Axmedova Z.R., Vinnichenko Yu.A., Arzhancev A.P., Perfil'ev S.A., Vinnichenko A.V. Osobennosti rentgenologicheskogo vyavleniya i instrumental'noj obrabotki kornevyyx kanalov molyarov. – Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. 2008. no. 4. pp. 6–9.
4. Batyukov N.M., Chibisova M.A., Kurganova I.M. // Materialy VIII Ezhegodnogo nauch. foruma «Stomatologiya 2006». M., 2006. pp. 115–118.
5. Bauman M.A. Operacionnyj mikroskop v e'ndodontii. – Klinicheskaya stomatologiya. 2001. no. 2. pp. 30–36.
6. Veshheva Yu.G. E'kspertnyj analiz oshibok i oslozhnenij e'ndodonticheskogo lecheniya: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.24; 14.00.21 / Veshheva Yuliya Georgievna. M.: MGM-SU, 2005. 36 p.
7. Vinnichenko Yu.A., Vinnichenko A.V., Makarevich V.I. // E'ndodontiya today. 2004. no. 3–4. pp. 67–69.
8. Gasnikov V.K. Real'nost' i perspektivy razvitiya informacionno – komp'yuternyx tehnologij v zdravooxranenii regiona. 2010. no. 4 (13). pp. 14–18.
9. Gutman Dzh.L., Dumsha T.S., Lovde'l P.E'. Reshenie problem v e'ndodontii. Profilaktika, diagnostika i lechenie. M., 2008.
10. Dartich Zh. Ispol'zovanie mikroskopa v stomatologii. – Klinicheskaya stomatologiya. 2001. no. 4. pp. 34–40.
11. Ermoshina M.Yu. E'kspertnaya ocenka oshibok i oslozhnenij v praktike terapevticheskoy stomatologii pri lechenii

kariesa zubov i ego oslozhnenij (mediko – pravovye aspekty): avtoref. dis... k.m.n. M., 2006. 24 p.

12. Cohen R., Burns R.C. Pathways of the Pulp. 8-th Ed. St. Louis, 2001.
13. Hess W. The Anatomy of the Root Canals of the Teeth of the Permanent Dentition. – New York, 1925.
14. Rodig T., Hulsmann M., Muhge M., Schaers F. // Int. Endod. J. 2002. Vol. 35. pp. 919–928.
15. Madison S, Wilcox LR. An evaluation of coronal microleakage in endodontically treated teeth. Part III. In vivo study. J Endod. 1988;14:455-458.
16. Huang X, Ling J, Wei X, Gu L. Quantitative evaluation of debris extruded apically by using Protaper Universal Tulsa rotary system in endodontic retreatment. J Endod 2007;33:1102–5.
17. Somma F, Cammarota G, Plotino G, Grande NM, Pameijer CH. The effectiveness of manual and mechanical instrumentation for the retreatment of three different root canal filling materials. J Endod 2008;34:466–9.
18. Fabio G. M. Gorni and Massimo M. Gagliani. The Outcome of Endodontic Retreatment: A 2-yr Follow-up. Journal Of Endodontics. Vol. 30, no. 1, January 2004. pp. 1–4.

### Рецензенты:

Иванов С.Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и имплантологии, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Нижний Новгород;

Лукиных Л.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 04.04.2013.

УДК 611.4.013

## ОСОБЕННОСТИ ОПИСАТЕЛЬНОЙ ТОПОГРАФИИ СЕЛЕЗЕНКИ ПЛОДА ЧЕЛОВЕКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЛОСКОСТИ СРЕЗА

Галеева Э.Н.

*ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава РФ,  
Оренбург, e-mail: galeewa.elwira@yandex.ru*

Врожденные пороки развития селезенки, интерпретация которых затруднительна при УЗИ исследовании брюшной полости в ранние сроки пренатального онтогенеза зачастую ставят вопрос выбора одной из плоскостей 3-х стандартных направлений. Соответствие плоскостных изображений структур при УЗИ и секционных срезов является ключевым моментом для проведения работ в данном направлении. Объектом исследования послужили 80 плодов человека, полученных при искусственном прерывании беременности по социальным показаниям в возрасте от 16 до 22 недель гестации. В работе использован комплекс методик: макромикроскопическое препарирование, гистотопографический метод и планиметрия срезов. Получены новые данные по внутри- и внеорганный топографии селезенки человека в ранний плодный период онтогенеза в зависимости от уровня и плоскости среза торса плода. Полученные данные исследования дополняют информацию по морфологии селезенки плода человека и являются базовыми при проведении УЗИ исследования.

**Ключевые слова:** селезенка, плод, фетальная топографическая анатомия, медицина плода

## FEATURES OF THE NARRATIVE OF THE TOPOGRAPHY OF THE SPLEEN HUMAN FETAL DEPENDING ON THE CUT PLANE

Galeeva E.N.

*Orenburg State Medical Academy, Orenburg, e-mail: galeewa.elwira@yandex.ru*

Congenital malformations of the spleen, the meaning of which is difficult with ultrasound study of the abdomen in the early period of prenatal ontogenesis often raise the question of choice of one of the planes 3 standard direction. The compliance of the planar images structures in the us and sectional slices is a key moment for the conduct of works in this direction. The object of the study served as 80 of the fruit of man, received the artificial interruption of pregnancy for social reasons in the age of from 16 to 22 weeks of gestation. In the work of the used complex methods: макромикроскопическое dissection, гистотопографический method in geometry and slices. New data have been obtained on the inside and outside of the organ of the topography of the spleen man in the early fetal period of ontogenesis, depending on the level and the plane cut the trunk of a fetus. Findings from the investigation complement the information on the morphology of the spleen the human fetus and are basic in conducting ultrasound study.

**Keywords:** the spleen, the fetus, fetal topographic anatomy, medicine fetal

Учитывая многообразие врожденных пороков развития брюшной полости плода, интерпретация УЗ-изображения полости может быть весьма затруднительна. Ориентация и выбор плоскостей в 3-х стандартных направлениях в зависимости от поставленных задач исследования лежит в основе УЗ-сканирования внутренних органов брюшной полости плода [14, 15]. Подобные методы исследования требуют более расширенного представления о топографии и анатомии внутренних органов в ранний плодный период развития человека, что лежит в основе научного направления нашей кафедры на протяжении десятилетия. [7, 9, 10]. Кроме того, изучение топографо-анатомических особенностей внутренних органов брюшной полости связано с таким широко развивающимся направлением в медицине, как медицина плода и, следовательно, тесно связанные с этим методы инвазивного и неинвазивного исследования [12]. Разрабатываются новые хирургические доступы и методы хирургического лечения плода, такие как лапароскопия плода [1]. Многие заболевания иммунной системы плода со-

провожаются вовлечением в процесс как первичных, так и вторичных органов лимфоидной системы, в частности, селезенки плода, что приводит к изменению морфологии органа и, следовательно, его функции [3, 9, 11]. Селезенка человека – орган, малоисследованный в фетальный период развития, имеющий множество функций и особенное кровоснабжение [13]. Имеющиеся в литературе данные по топографии селезенки затрагивают более детальное представление о становлении ее топографии в эмбриональный период [6], у новорожденных и детей [5] в зрелом возрасте [4, 8]. Подобных данных по селезенке в ранний плодный период онтогенеза в отечественной и зарубежной литературе практически нет.

**Цель работы:** получить новые данные по макро- и микроскопической топографии селезенки человека в ранний плодный период онтогенеза.

### Материалы и методы исследования

*Материалы работы:* настоящее исследование выполнено на 80 плодах человека, обоего пола, в возрасте от 16 до 22 недель гестации, полученных

в результате прерывания нормально протекающей беременности по социальным показаниям, с соблюдением соответствующих этических и деонтологических норм. Этот возрастной диапазон практически полностью соответствует срокам второго триместра беременности и раннего плодного периода. В этот период формируются все внутренние структуры селезенки, и идет дальнейшее становление ее топографии [2]. *Методы работы:* в настоящем исследовании был использован комплекс морфологических методик:

- 1) метод фиксации материала;
- 2) метод распилов по Н.И. Пирогову (1852–1853) в модификации;
- 3) метод изготовления гистотопограмм;
- 4) макромикроскопическое препарирование;
- 5) изучение проекционной анатомии селезенки;
- 6) метод описания количественной топографии;
- 7) статистическая обработка полученных данных.

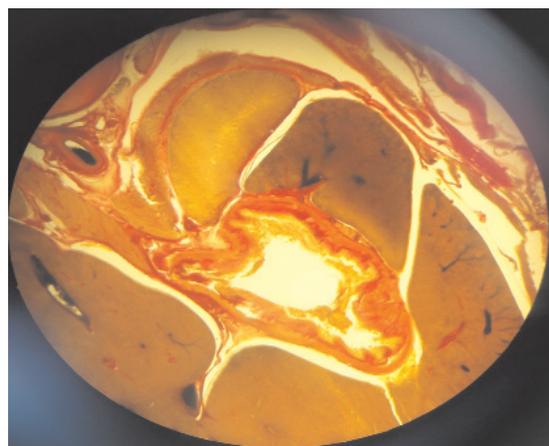
### Результата исследования и их обсуждение

Распилы торса плода в сагиттальной и фронтальной плоскостях в сочетании с планиметрией позволили получить информацию о пространственной организации селезенки и ее взаимоотношения с окружающими органами. На сагиттальных и фронтальных срезах торса плода человека селезенка в указанные возрастные периоды определяется между левой средне-подмышечной и левой околопозвоночными линиями. Проекция на поверхность тела плода – верхняя граница селезенки лежит на высоте нижнего края 8-го ребра (верхний край 9-го), а нижняя граница приходится на уровень нижнего края 10-го ребра, причем на более поздних сроках исследуемого периода нижняя граница может опускаться до уровня 11-го ребра. Поскольку на горизонтальных срезах с 16 по 22 неделю внутриутробного периода большая площадь среза, селезенка определяется с уровня нижнего края  $Th_8$  или верхнего края  $Th_9$  до нижнего края  $Th_{11}$  и тела (нижнего края)  $Th_{12}$ , для изучения нами были выбраны эти уровни горизонтальных срезов. Горизонтальный срез на уровне нижнего края  $Th_8$  – верхнего края  $Th_9$  и нижнего края  $Th_9$  – верхнего края  $Th_{10}$  в исследуемом периоде характеризуется появлением на данном уровне верхней поперечной трети (срез обозначили «выше ворот селезенки») селезенки. Форма органа треугольная. На срезе данного уровня отчетливо выделяются передний и задний полюса, а также промежуточный (внутренний) край селезенки. Для удобства описания горизонтального среза вся его поверхность была разделена на заднюю и переднебоковые области. Тело позвонка, верхняя треть селезенки, левого надпочечника, дно и тело по большой кривизне желудка, отверстие пищевода, полоса правого надпочечника, отверстие брюшной аорты занимают заднебо-

ковую область горизонтального среза данного уровня, а большая площадь переднебоковых областей среза занята долями печени плода. Посредством диафрагмы поверхность среза левого надпочечника отделена от диафрагмальной поверхности левого легкого. Задний полюс, надпочечниковая поверхность и промежуточный (внутренний) край селезенки располагаются близко к телу позвонка исследуемого уровня. Установленным фактом является то, что разноплоскостные срезы, полученные при МРТ и УЗ-сканировании брюшной полости, могут соответствовать анатомическим срезам торсов плода, полученным при макро-микроскопическом сечении, что помогает избегать ошибок при измерениях. Так, для определения уровня горизонтального среза необходимо определение постоянных структур и характерных отличительных черт. Горизонтальный срез уровня нижнего края  $Th_8$  – верхнего края  $Th_9$  и нижнего края  $Th_9$  – верхнего края  $Th_{10}$  характеризуется следующими особенностями: прилегание дна и тела желудка по большой кривизне с участком среза пищевода к верхней трети ворот селезенки плода. Срез селезенки проектируется в XV секторе между XV–XVI радиусами и занимает зоны В-С в начале исследуемого периода, а в конце наблюдений в XIV–XV секторах между XIV–XVI радиусами и занимает зоны С-F (G). Проведенное гистотопографическое исследование на данном уровне дополняет полученные данные по макро- и микроскопии селезенки плода человека (рис. 1). Исследование гистотопографических срезов на данном уровне в указанные возрастные периоды показало визуализацию следующей картины среза: треугольной формы срез селезенки, определение капсулы, трабекул и пульпы селезенки. Как в начале, так и в конце периода наблюдений капсула селезенки плода на данном уровне хорошо визуализируется. Толщина ее по ходу диафрагмальной поверхности практически не изменяется и составляет 0,05 мм, на висцеральной поверхности, возле ворот селезенки отмечается некоторое ее утолщение до 0,07 мм. От капсулы вглубь паренхимы селезенки уходят трабекулы, при этом периферия диафрагмальной и висцеральной поверхностей селезенки более интенсивно окрашена, отходящие трабекулы формируют волнообразность ее краев. В центре селезенки трабекулы расположены не плотно и интенсивность окраски менее выражена, переплетаясь между собой, они образуют сетчатость рисунка паренхимы. В области ворот селезенки, края по висцеральной поверхности расходятся и образуют тупой

угол, открытый в медиальную сторону равный  $120^\circ$ . При этом расстояние от переднего полюса до ворот селезенки в среднем составляет 0,6 мм, а от ворот до промежуточного (внутреннего) края – 0,4 мм. Практически по всей висцеральной поверхности и воротам селезенки плотно прилежит тело желудка и связки. В области ворот, визуализируется фрагмент желудочно-селезеночной связки, в которой определяются различной формы лимфатические узлы в количестве от 2 до 3, размер которых колеблется от 0,10 до 0,15 мм. Расстояние от промежуточного края селезенки до левого надпочечника составляет 0,4 мм, а расстояние от заднего полюса селезенки до левого надпочечника равно 0,6 мм. Левая доля печени ровно удалена от диафрагмальной поверхности и переднего полюса селезенки. Пульпа селезенки занимает большую площадь среза, отмечено преобладание красной пульпы и вкрапление единичных, лимфоидных фолликулов белой пульпы, без центров размножения. Красная пульпа пронизана кровеносными сосудами, где определяются ход и характер ветвления их от ворот селезенки. Преимущественно в центре паренхимы селезенки более темно окрашенными представляются пульпарные вены (см. рис. 1). На горизонтальном срезе, на уровне нижнего края  $Th_{10}$  – верхнего края  $Th_{11}$  и нижнего края  $Th_{11}$  появляется средняя поперечная треть (срез обозначили «на уровне ворот селезенки») селезенки. Данный срез характеризуется появлением средней поперечной трети (срез обозначили «на уровне ворот селезенки») селезенки. Форма органа вытянутого треугольника. На срезе выделяются передний, задний полюса, промежуточный (внутренний) край селезенки, ворота селезенки, хвост поджелудочной железы, нижняя треть тела желудка, правый и левый надпочечники, брюшная аорта, тело позвонка (занимают заднюю область среза), доли печени (занимают переднебоковую области среза). Горизонтальный срез уровня нижнего края  $Th_{10}$  – верхнего края  $Th_{11}$  и нижнего края  $Th_{11}$  представлен следующими характеристическими особенностями: прилегание хвоста поджелудочной железы к воротам селезенки и тела желудка по большой кривизне к переднему полюсу и промежуточному краю селезенки плода. Срез селезенки проецируется в XII секторе между XII–XIII радиусами и занимает зоны С-D в начале исследуемого периода, а в конце между XII–XIII секторами между XII–XIV радиусами и занимает зоны С-F (G). На гистотопограммах данного уровня на срезе селезенки определяются ворота селезенки, достаточно вдающиеся в паренхиму (рис. 2). Ворота ор-

гана в большинстве наблюдений отнесены ближе к желудочной поверхности, форма ворот приближена к полулунной. Длина ворот составляет 0,2 мм, ширина – 0,15 мм. В области ворот определяется сосудисто-нервный пучок, где более различима селезеночная артерия, диаметр которой составляет 0,12–0,13 мм. На горизонтальном срезе в пределах нижнего края  $Th_{11}$  – верхнего края и тела  $Th_{12}$  (нижнего края  $Th_{12}$ ) появляется нижняя поперечная треть селезенки (срез обозначили «на уровне ниже ворот селезенки»). Данный срез характеризуется появлением нижней поперечной трети (срез обозначили «на уровне ниже ворот») селезенки. На срезе определяется селезенка в виде полосы, где более отличимыми остаются передний и задний полюса органа. Площадь поперечного сечения селезенки на данном уровне составляет 0,5–0,75 см<sup>2</sup>. Достаточно хорошо определяется срез левого надпочечника и в ряду наблюдений определяются участки верхнего полюса левой почки. Срез селезенки проецируется в XII секторе между XII–XIII радиусами и занимает зоны С-D в начале исследуемого периода, а в конце между XII–XIII секторами между XII–XIV радиусами и занимает зоны С-F (G). На гистотопограммах данного уровня на срезе определяется хорошо выраженный участок тела и хвоста поджелудочной железы с сосудами, где хвост примыкает к воротам селезенки. Задний полюс селезенки и часть висцеральной поверхности плотно прилежат к верхней трети левой почки, передний полюс и передняя часть висцеральной поверхности прилежат к селезеночному изгибу ободочной кишки. Диафрагмальная поверхность близко прилежит к боковой стенке туловища плода (рис. 3).



*Рис. 1. Фото фрагмента гистотопограммы препарата под МБС-10. Горизонтальный срез тора плода человека на уровне нижнего края  $Th_9$  – верхнего края тела  $Th_{10}$ , вид сверху. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение: ок. 8, об. 2. Протокол № 105, 20 недель, пол – мужской*

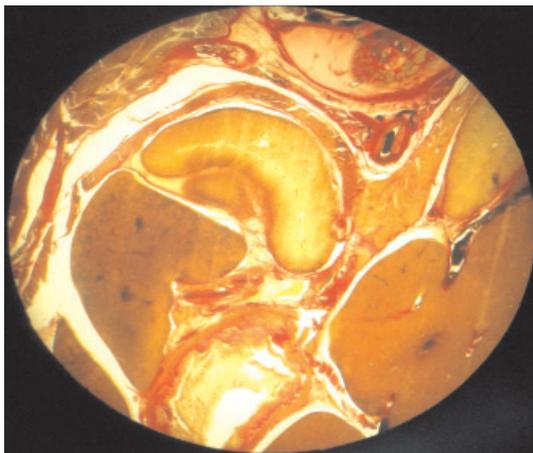


Рис. 2. Фото фрагмента гистотопограммы препарата под МБС-10. Горизонтальный распил торса плода человека на уровне нижнего края  $Th_{10}$  – верхнего края тела  $Th_{11}$  и нижнего края  $Th_{11}$ , вид снизу. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение: ок. 8, об. 2. Протокол № 105, 20 недель, пол – мужской

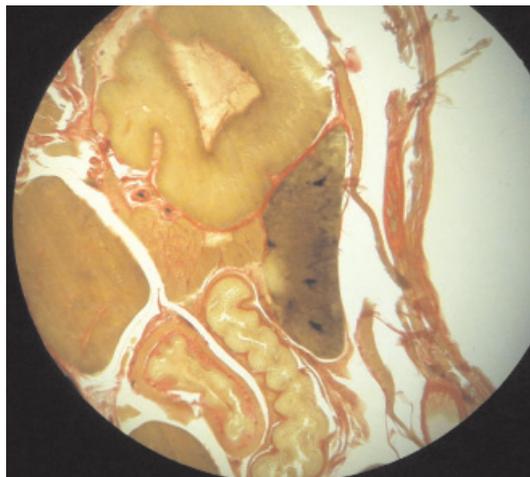


Рис. 3. Фото фрагмента гистотопограммы препарата под МБС-10. Горизонтальный распил торса плода человека на уровне тела и нижнего края  $Th_{12}$ , вид сверху. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение: ок. 8, об. 1. Протокол № 105, 20 недель, пол мужской

### Выводы

1) селезенка плода человека имеет различные формы и размеры в зависимости от срока наблюдения;

2) в ранний плодный период висцеральная поверхность селезенки имеет характерный рельеф и границы между желудочной, надпочечниковой и ободочной поверхностями, выражены отчетливо и зависят от формы и положения соответствующих органов;

3) селезенка на 16–18 неделях плодного онтогенеза проецируется с уровня  $Th_9$  либо верхнего края  $Th_{10}$  до нижнего края уровня  $Th_{11}$ , что соответствует высоте от нижнего края 8-го ребра (верхнего края 9-го) до нижнего края 10-го ребра;

4) в более поздние сроки исследуемого периода нижняя граница может опускаться до уровня 11-го ребра;

5) в указанные возрастные периоды присуща динамика изменений кратчайших расстояний от центра тела позвонка, исследуемого уровня горизонтального среза торса плода до заднего края селезенки в сторону увеличения.

### Заключение

Таким образом, при исследовании анатомического строения органов брюшной полости плода следует руководствоваться сегментным подходом каждой зоны полости в зависимости от плоскости и уровня сканирования среза, что не приведет к недооценке различных ее структур. Возрастные и индивидуальные анатомические особенности, данные по голо-, скелетотопии и синтопии селезенки, количественной

морфометрии в ранний плодный период онтогенеза должны приниматься во внимание при УЗИ и МРТ-исследованиях плода, что является неперенным аспектом современного скринингового наблюдения.

### Список литературы

1. Ахтемийчук Ю.Т. Лапароскоп для морфологических исследований плода человека / Ю.Т. Ахтемийчук, А.В. Цикало, П.М. Скорейко // Морфология. – 2006. – № 4. – С. 14.
2. Валькович Э.И. Общая и медицинская эмбриология. – СПб.: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2003. – С. 225–230.
3. Ивановская Т.Е., Гусман Б.С. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка / Т.Е. Ивановская, Б.С. Гусман. – М.: Медицина, 1981. – Т.2. – 288 с., ил.
4. Максименков А.Н. Хирургическая анатомия живота; под ред. чл.-кор. АМН СССР проф. А.Н. Максименкова. – Л.: Медицина, 1972. – 664 с.
5. Маргорин Е.М. Топографо-анатомические особенности новорожденного. – Л.: Медицина, 1977. – 280 с.
6. Молдавская А.А., Долин А.В. Селезенка человека в эмбриональном периоде развития // Современные научные технологии. – 2005. – № 7. – С. 21–22.
7. Становление топографии внутренних органов человека в раннем плодном периоде как отражение их структурных преобразований / Л.М. Железнов, Э.Н. Галеева, С.В. Лисицкая, Д.Н. Лященко, С.Н. Михайлов, Р.А. Попова, А.А. Тетерина, И.М. Яхина // Астраханский медицинский журнал. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 76.
8. Стаценко Е.А. Современные представления об анатомии селезенки человека // Украинский медицинский альманах. – 2009. – Т. 12, № 3. – С. 229–232.
9. Топографическая анатомия внутренних органов в пренатальном онтогенезе / Л.М. Железнов // Морфологические ведомости. – 2009. – № 3. – С. 56–58.
10. Фетальная топографическая анатомия – прикладное и теоретическое значение / Л.М. Железнов, Э.Н. Галеева, С.В. Лисицкая, Д.Н. Лященко, С.Н. Михайлов, Р.А. Попова // Морфология. – 2006. – № 4, Т.129. – С. 151.
11. Giacolia G.P. Transplacental transmitted autoimmune disorders of the fetus and newborn: pathogenic consideration // South Med – J. 1992. – Feb; 85 (2). – P. 139–145.

12. Gurevich P., Ben-Hur H., Czernobilisky B. et al. Pathology of lymphoid organs in low birth weight infants subject to antigen related diseases: a morphological and morfometric study // Pathology. – 1985 – Vol. 27, № 2. – P. 121–126.

13. Paries van J. Preservation of splenic function by autotransplantation of traumatized human spleen // Surgery. 1999. – Vol. 87. – № 6. – P. 123–129.

14. Prior C. Review on the ontogeny of the spleen // New Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 92, № 7. – P. 378–389.

15. Rosenberg H., Markowitz R., Kolbeg H. et al. Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements // American Journal of Radiology. – 1991. – Vol. 157. – P. 119–121.

### References

1. Axtemijchuk Yu.T. Laparoskop dlya morfologicheskix issledovanij ploda cheloveka / Yu.T. Axtemijchuk, A.V. Cikalo, P.M. Skorejko // Morfologiya. 2006. no. 4. pp. 14.

2. Val'kovich, E'.I. Obshhaya i medicinskaya e'mbriologiya / E'.I. Val'kovich.– SPb.: OOO «Izdatel'stvo FOLIANT», 2003. pp. 225–230.

3. Ivanovskaya T.E., Gusman B.S. Patologicheskaya anatomiya boleznej ploda i rebenka / T.E. Ivanovskaya B.S. Gusman. M.: Medicina, 1981. T.2. 288 p.

4. Maksimenkov A.N. Xirurgicheskaya anatomiya zhivota / A.N. Maksimenkov; pod redakciej chl.-kor. AMN SSSR prof. A.N. Maksimenkova. L.: Medicina, 1972. 664 p.

5. Margorin E.M. Topografo-anatomicheskie osobennosti novorozhdennoho. L.: Medicina, 1977. 280 p.

6. Moldavskaya A.A., Dolin A.V. Selezhenka cheloveka v e'mbrional'nom periode razvitiya // Sovremennye naukoemkie tehnologii. 2005. no. 7. pp. 21–22.

7. Stanovlenie topografii vnutrennix organov cheloveka v rannem plodnom periode kak otrazhenie ix strukturnyx preobrazovanij / L.M. Zheleznov, E'.N. Galeeva, S.V. Lisickaya, D.N. Lyashhenko, S.N. Mixajlov, R.A. Popova, A.A. Teterina, I.M. Yaxina // Astraxanskij medicinskij zhurnal. 2007. T.2, Stacenko E.A. Sovremennye predstavleniya ob anatomii selezenki

cheloveka // Ukrash'skii medichnii al'manax. 2009. Tom 12, no. 3. pp. 229–232.

9. Topograficheskaya anatomiya vnutrennix organov v prenatal'nom ontogeneze // Morfologicheskie vedomosti. 2009. no. 3. pp. 56–58.

10. Fetal'naya topograficheskaya anatomiya – prikladnoe i teoreticheskoe znachenie / L.M. Zheleznov, E'.N. Galeeva, S.V. Lisickaya, D.N. Lyashhenko, S.N. Mixajlov, R.A. Popova // Morfologiya. 2006. no. 4, T. 129. pp.151.

11. Giacolia G.P. Transplacental transmitted autoimmune disorders of the fetus and newborn: pathogenic consideration. // South Med J. 1992. Feb; 85 (2). pp. 139–145.

12. Gurevich P., Ben-Hur H., Czernobilisky B. et al. Pathology of lymphoid organs in low birth weight infants subject to antigen related diseases: a morphological and morfometric study // Pathology. 1985 Vol. 27, no. 2. pp. 121–126.

13. Paries van J. Preservation of splenic function by autotransplantation of traumatized human spleen // Surgery. 1999. Vol. 87, no. 6. pp. 123–129.

14. Prior C. Review on the ontogeny of the spleen // New Engl. J. Med. 1992. Vol. 92, no. 7. pp. 378–389.

15. Rosenberg H., Markowitz R., Kolbeg H. et al. Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements // American Journal of Radiology. 1991. Vol. 157. pp. 119–121.

### Рецензенты:

Гелашвили П.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой морфологии и патологии, НОУ ВПО «Медицинский институт РЕАВИЗ», г. Самара;

Чемезов С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии им. С.С. Михайлова, ГБОУ ВПО ОрГМА Минздрава России, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 08.04.2013.

УДК 611.013.85

## ОБ УЧАСТИИ КЛЕТОК КАЩЕНКО–ГОФБАУЭРА В ТКАНЕВОМ ОБМЕНЕ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА НА РАННИХ ЭТАПАХ БЕРЕМЕННОСТИ

<sup>1</sup>Груздев С.А., <sup>1</sup>Хайруллин Р.М., <sup>2</sup>Милованов А.П.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки РФ, Ульяновск, e-mail: khayrullin@list.ru;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека РАН», Москва, e-mail: a\_p\_milovanov@mail.ru

Клетки Кащенко–Гофбауэра являясь синцитиальными макрофагами ворсинчатого хориона, регулируют процессы прорастания ворсин хориона и развития сосудов плода в период развития хориального древа. На ранних стадиях развития беременности клетки Кащенко–Гофбауэра находятся в условиях высокой тканевой концентрации  $\beta$ -хорионического гонадотропина (далее –  $\beta$ -ХГЧ), который может поглощаться и утилизироваться ими. Целью исследования явилось определение сравнительной иммуногистохимической экспрессии  $\beta$ -ХГЧ в клетках Кащенко–Гофбауэра плаценты человека при физиологической и неразвивающейся беременности. Для этого были изучены образцы плацентарной ткани, полученные в ходе медицинских абортов от 5,5 до 10,5 недель гестации. Средний возраст пациенток составил  $27,8 \pm 1,2$  лет. Образцы плацентарной ткани фиксировали в 10% нейтральном забуференном растворе формалина 24–48 часов и обрабатывали приёмами стандартной гистологической техники. После удаления парафина на тонких срезах иммуногистохимически с помощью пероксидаза-авидин-биотинового метода была выявлена экспрессия рецепторов к человеческому  $\beta$ -ХГЧ. Иммуноэкспрессия  $\beta$ -ХГЧ в клетках Кащенко–Гофбауэра была выявлена только в 2-х случаях физиологической беременности, что составило 10% всех случаев, при неразвивающейся беременности случаев экспрессии  $\beta$ -ХГЧ обнаружено не было. Иммуногистохимические находки свидетельствуют об общей высокой (избыточной) концентрации  $\beta$ -ХГЧ в плацентарной ткани, который очевидно поглощается и утилизируется плацентарными макрофагами. Предполагается, что экспрессия  $\beta$ -ХГЧ в строме ворсин и в перикапиллярном пространстве при одновременном выявлении вакуолей с гормоном в цитоплазме клеток Кащенко–Гофбауэра при физиологической беременности не является случайной. Отсутствие клеток стромальных макрофагов в ворсинах плаценты при неразвивающейся беременности с ретрохориальной гематомой может косвенно свидетельствовать о патологически низком уровне  $\beta$ -ХГЧ и определённой роли этого явления в развитии гормональной плацентарной недостаточности на ранних этапах беременности.

**Ключевые слова:** клетки Кащенко–Гофбауэра,  $\beta$ -ХГЧ, трофобласт

## ABOUT INVOLVEMENT OF KASHCHENKO–HOFBAUER CELLS IN TISSUE METABOLISM OF CHORIONIC GONADOTROPIN IN EARLY PREGNANCY

<sup>1</sup>Gruzdev S.A., <sup>1</sup>Khayrullin R.M., <sup>2</sup>Milovanov A.P.

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: khayrullin@list.ru;

<sup>2</sup>Research Institute of Human Morphology, Moscow, e-mail: a\_p\_milovanov@mail.ru

The Kashchenko-Hofbauer cells known as syncytial macrophages chorionic villi, regulate the germination of chorionic villi and vascular development during formation of chorion tree. In the early stages of pregnancy Kashchenko-Hofbauer cells are in high tissular concentrations of  $\beta$ -human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) that may be involved in its absorption and utilization. The aim of the study was to determine the comparative immunohistochemical expression of  $\beta$ -hCG in the cells Kashchenko-Hofbauer cells of human placenta at physiological and non-developing pregnancy. For this were the placental tissue samples obtained during medical abortion from 5,5 to 10,5 weeks of gestation studied. The average age of the patients was  $27,8 \pm 1,2$  years. Placental tissue samples were fixed in 10% neutral buffered formalin solution 24–48 hours and processed with standard histological techniques of engineering. After removal of the wax on thin sections by immunohistochemistry using peroxidase-avidin-biotin method was revealed expression of receptors for the human  $\beta$ -hCG. Immunohistochemical expression  $\beta$ -hCG in Kashchenko-Hofbauer cells cells was found only in 2 cases of physiological pregnancies, which accounted for 10% of all cases. In cases of non-developing pregnancy expression of  $\beta$ -hCG were not found. Immunohistochemical findings indicate to generally high  $\beta$ -hCG concentrations in placental tissue, which apparently absorbed and utilized placental macrophages. It is assumed that the expression of  $\beta$ -hCG in the stroma of the villi, in the pericapillary space and in vacuoles in the cytoplasm of Kashchenko-Hofbauer cells in physiological pregnancy is not accidental. The absence of immunopositive stromal macrophages in placental villi of non-developing pregnancy with retro-chorionic hematoma may be indirect evidence of abnormally low level of  $\beta$ -hCG and the specific role of this phenomenon in the development of hormone placental insufficiency in the early stages of pregnancy.

**Keywords:** Kashchenko-Hofbauer cells,  $\beta$ -hCG, trophoblast

Клетки Кащенко–Гофбауэра, или синцитиальные макрофаги ворсинчатого хориона, происходят от мезенхимальных стволовых клеток и являются антиген-презентирующими клетками, играющими значительную роль в иммунной защите [3]. Эти плацентарные макрофаги также вносят вклад

в процессы дифференцировки трофобласта и ангиогенеза, вырабатывая различные факторы роста и цитокины (VEGF, FGF, васкулотропин, фактор пролиферации эндотелия, белки семейства Sprouty (Spry) и белок-белкового взаимодействия Spry-семейства с CBL-белками) [4]. Управляя процессами

прорастания ворсин и развития сосудов плода, они модулируют их рост и разветвление в процессе развития хориального древа [4, 7, 8, 10]. На ранних стадиях развития беременности клетки Кашенко–Гофбауэра находятся в условиях высокой тканевой концентрации  $\beta$ -хорионического гонадотропина  $\beta$ -ХГЧ.  $\beta$ -ХГЧ выполняет важные функции в ткани эндометрия и в трофобласте в периимплантационный период. Многие авторы показали его роль в дифференцировке [2, 11], эндокринных функциях [9] и регуляции инвазии цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий матки [5]. Описано 2 типа белка  $\beta$ -ХГЧ, которые имеют различия по трем аминокислотам: тип 1 (СGB7) и тип 2 (СGB3, -5, -8). Оба типа  $\beta$ -ХГЧ экспрессируются на 8–9 неделях беременности до того, как материнская кровь поступит в межворсинчатое пространство как в клеточном трофобласте, так и синцитиотрофобласте, а на 12–14 неделях только в синцитиотрофобласте [2, 6]. Уровень секреции культуральных клеток цитотрофобласта на 8–9 неделе в 4 раза превышает аналогичный уровень на 12–14 неделе [6]. Факт иммуноэкспрессии  $\beta$ -ХГЧ клетками Кашенко–Гофбауэра был описан нами в предыдущей работе в условиях физиологической беременности [1]. В зарубежной литературе имеется единственное исследование, достоверно свидетельствующее об участии синцитиальных макрофагов в обмене  $\beta$ -ХГЧ [12].

**Целью исследования** является определение сравнительной иммуногистохимической экспрессии  $\beta$ -ХГЧ в клетках Кашенко–Гофбауэра плаценты человека при физиологической и неразвивающейся беременности.

#### Материал и методы исследования

Для проведения исследования был осуществлён забор плацентарной ткани при проведении медицинских аборт на сроках гестации от 5,5 до 10,5 недель развития у 59 пациенток. У 20 пациенток аборт производился при физиологически протекающей беременности, у 39 пациенток – при неразвивающейся беременности с ретрохориальной гематомой. Срок гестации определялся по первому дню последней менструации. Для уточнения сроков гестации дополнительно использовали данные ультразвукографии матки с определением теменно-копчикового размера эмбриона. Все пациентки были соматически здоровы, их средний возраст составил  $27,8 \pm 1,2$  лет. Полученную плацентарную ткань тщательно промывали дистиллированной холодной водой с инструментальным выделением фрагментов хориального слоя плаценты и ворсин, при этом эмбриональные ткани из исследования исключались. Фрагменты плацентарной ткани фиксировались в 10%-м нейтральном буферном растворе формалина и обрабатывали по стандартной гистологической технике. После депарафинизации

на тонких срезах выявляли экспрессию рецепторов к человеческому хорионическому  $\beta$ -HCG с помощью первичных антител Universal iSH Detection Kit. Для этого депарафинированные в ксилоле срезы регидратировали путём проведения через спирты снижающейся концентрации и выдерживали в 1% растворе перекиси водорода и метанола в течение 10 минут для погашения активности эндогенной пероксидазы. Срезы промывали в 0,15 М трис-буфере. Маркёр был детектирован с помощью пероксидаза-авидин-биотин-нового метода. Конечный продукт реакции определяли с помощью 3,3'-диаминобензидина (DAB, Sigma Chemical Co), содержащего 0,01% перекиси водорода в течение 2–3 мин. Срезы контрастировали гематоксилином Майера в течение 30 с, дегидратировали, просветляли в ксилоле. Постоянный положительный и отрицательный контроли были включены в каждую серию исследования. Препараты исследовали и фотодokumentировали под световым микроскопом Leica DM500 и Leica DM4000 с использованием системы Leica Application Suite и цифровой фотокамеры высокого разрешения.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Иммуноэкспрессия  $\beta$ -ХГЧ в клетках Кашенко–Гофбауэра была нами выявлена только в 2-х случаях физиологической беременности, что составило 10% всех случаев, при неразвивающейся беременности случаев экспрессии  $\beta$ -ХГЧ в нашем исследовании обнаружено не было. Достоверность различий полученных результатов по критерию различия долей составило  $p < 0,0246$ .

Сравнительная частота случаев иммуноэкспрессии  $\beta$ -ХГЧ в клетках Кашенко–Гофбауэра в плаценте при физиологической и неразвивающейся беременности

Наименование группы пациенток	Число наблюдений	Число случаев положительной реакции на $\beta$ -ХГЧ
С физиологической беременностью	20	2 (10%)
С неразвивающейся беременностью	39	0 (0%)
Итого:	59	$p < 0,0246$

Как видно на рис. 1, основная масса продукта иммуноэкспрессии  $\beta$ -HCG сосредоточена в покрывающем поверхность развивающихся ворсин синцитиотрофобласте. Клетки Кашенко–Гофбауэра, экспрессирующие  $\beta$ -ХГЧ, выделяются в строме ворсин как крупного размера клетки, имеющие вакуолизированную цитоплазму. Вакуоли, содержащие продукт реакции, имеют резкие границы и чётко визуализируются даже на

небольших увеличениях. Следует отметить, что случаи иммуноэкспрессии  $\beta$ -ХГЧ в плацентарных макрофагах сочетались с явно выраженным неравномерным диффузным прокрашиванием стромальной ткани ворсин. Только в указанных выше двух случаях физиологической беременности вокруг адвентиции капилляров стромы ворсин наблюдались также мелкозернистые скопления продукта реакции, заметно выделяющиеся по интенсивности окраски на общем фоне стромы. Перикапиллярная зернистость продукта реакции выявляется только вокруг хорошо проницаемых стенок капилляров мелкого калибра, в то время как вокруг сосудов большего диаметра такая зернистость не определяется. Эти факты свидетельствуют об общей высокой (избыточной) концентрации  $\beta$ -ХГЧ в плацентарной ткани, который очевидно поглощается и утилизируется плацентарными макрофагами. Предполагаемым механизмом поглощения

$\beta$ -ХГЧ может быть неиммунный фагоцитоз. Yamaguchi с соавт. [12] в культуре обработанных фоболмеристилацетатом клеток линии острого моноцитарного лейкоза (ТНР-1) иммуноцитохимическим методом показали, что макрофаги, морфологически сходные с клетками Кашенко–Гофбауэра, включают в свою цитоплазму  $\beta$ -ХГЧ, но не лютеотропный или фолликулостимулирующий гормон. Косвенно авторы продемонстрировали, что увеличение концентрации  $\beta$ -ХГЧ в клетках по времени совпадает с вакуолизацией цитоплазмы. На основе обнаруженных явлений авторы высказали гипотезу о том, что стромальные макрофаги ворсин плаценты путём образования специфических вакуолей поглощают избыточное количество материнского  $\beta$ -ХГЧ, предотвращая тем самым нарушение дифференцировки гениталий развивающегося эмбриона и выравнивают гормональный баланс в системе мать-плацента-плод.

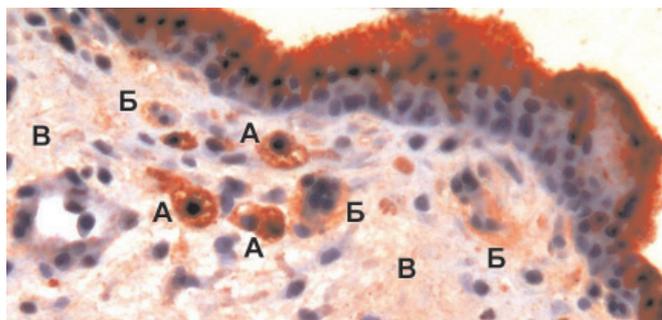


Рис. 1. Микрофото плаценты человека, 7 недель физиологической гестации. Иммуноэкспрессия  $\beta$ -НСГ (продукт реакции красного цвета): А – клетки Кашенко–Гофбауэра; Б – перикапиллярная зернистость продукта реакции; В – диффузное распределение продукта реакции в строме ворсины. Докраска ядер гематоксилином Майера. Ув.  $\times 600$

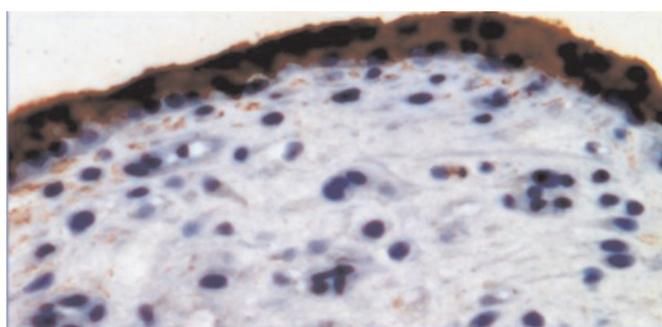


Рис. 2. Микрофото плаценты человека, 8 недель гестации. Случай неразвивающейся беременности с ретрохориальной гематомой. Иммуноэкспрессия  $\beta$ -НСГ (продукт реакции красного цвета). В стромальной ткани отсутствует диффузное распределение продукта реакции. Отдельные гранулы зернистости продукта реакции сосредоточены в субцитотрофобластической зоне. Докраска ядер гематоксилином Майера. Ув.  $\times 600$

При анализе случаев выявления клеток Кашенко–Гофбауэра, экспрессирующих  $\beta$ -ХГЧ, было установлено, что плацентарная ткань была получена при процедуре медицинского аборта физиологически про-

текающей первой дебютной беременности. В случаях получения плацентарной ткани при производстве медицинских абортов повторных физиологических и неразвивающихся беременностях иммуноэкспрессия

β-HCG была сосредоточена исключительно в зоне синцитиотрофобласта развивающихся ворсин (рис. 2). Морфологической картины, аналогичной той, которая представлена на рис. 1, не наблюдалось. Более высокая концентрация β-ХГЧ в плацентарной ткани при первой беременности, по-видимому, является биологически целесообразной реакцией обеспечения повышенного уровня надёжности функциональной системы «мать-плацента-плод», направленной на предотвращение возможной репродуктивной потери и установления в ней оптимального уровня гормонального фона для последующих повторных гестаций.

### Заключение

Таким образом, обнаруженные нами факты экспрессии β-ХГЧ в строме ворсин и в перикапиллярном пространстве при одновременном выявлении вакуолей с гормоном в цитоплазме клеток Кашенко-Гофбауэра не являются случайными. Они явно свидетельствуют о высокой концентрации гормона в плацентарной ткани. Вопрос о специфичности формирования вакуолей, содержащих β-ХГЧ является дискуссионным. Отсутствие клеток стромальных макрофагов в ворсинах плаценты при неразвивающейся беременности с ретрохориальной гематомой косвенно свидетельствует о патологически низком уровне β-ХГЧ и определённой роли этого явления в развитии хориальной недостаточности на ранних этапах беременности.

### Список литературы

1. Груздев С.А., Хайруллин Р.М., Милованов А.П. Иммуногистохимическая экспрессия некоторых маркеров синцитиотрофобласта на ранних стадиях развития плаценты человека // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 12. – Часть 1. – С. 52–58.
2. Сигнальные молекулы – маркеры зрелости плаценты / И.М. Кветной, Э.К. Айламазян, Е.А. Лапина, А.В. Колобов. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 96с.
3. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1999. – 448с.
4. Anteby E.Y., Natanson-Yaron S., Greenfield C., Goldman-Wohl D., Haimov-Kochman R., Holzer H., Yagel S. Human placental Hofbauer cells express sprouty proteins: a possible modulating mechanism of villous branching // *Placenta*. – 2005. – Vol. 26. – № 6. – P. 476–480.
5. Bischof P., Friedli E., Martelli M., Campana A. Expression of extracellular matrix-degrading metalloproteinases by cultured human cytotrophoblast cells: effects of cell adhesion and immunopurification // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol. 165. – P. 1791–1801.
6. Cocquebert M., Berndt S., Segond N., Guibourdenche J., Murthi P., Aldaz-Carroll L., Evain-Brion D., Fournier T. Comparative expression of hCGβ-genes in human trophoblast from early and late first-trimester placentas // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 303. – № 8. – P. 950–958.
7. Cooper J.C., Sharkey A.M., McLaren J., Charnock-Jones D.S., Smith S.K. Localization of vascular endothelial growth factor and its receptor, flt, in human placenta and decidua by immunohistochemistry // *J. Reprod. Fertil.* – 1995. – Vol. 105. – № 2. – P. 205–213.
8. Demir R., Kayisli U.A., Seval Y., Celik-Ozenci C., Korgun E.T., Demir-Weusten A.Y., Huppertz B. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis // *Placenta*. – 2004. – Vol. 25. – № 6. – P. 560–572.

9. Feinman M.A., Kliman H.J., Caltabiano S., Strauss J.F. 3rd 8-Bromo-3',5'-adenosine monophosphate stimulates the endocrine activity of human cytotrophoblasts in culture // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1986. – Vol. 63. – P. 1211–1217.
10. Khan S., Katabuchi H., Araki M., Nishimura R., Okamura H. Human villous macrophage-conditioned media enhance human trophoblast growth and differentiation in vitro // *Biol. Reprod.* – 2000. – Vol. 62. – № 4. – P. 1075–1083.
11. Shi Q.J., Lei Z.M., Rao C.V., Lin J. Novel role of human chorionic gonadotropin in differentiation of human cytotrophoblasts // *Endocrinology*. – 1993. – Vol. 132. – P. 1387–1395.
12. Yamaguchi M., Ohba T., Tashiro H., Yamada G., Katabuchi H. Human chorionic gonadotropin induces human macrophages to form intracytoplasmic vacuoles mimicking Hofbauer cells in human chorionic villi // *Cells Tissues Organs*. – 2013. – Vol. 197. – № 2. – P. 127–135.

### References

1. Gruzdev S.A., Khajrullin R.M., Milovanov A.P. Immunogistokhimicheskaya ehkspressiya nekotorykh markyrovov sintsitotrofoblasta na rannikh stadiyakh razvitiya platsenty cheloveka // *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012. no. 12. CHast' 1. pp. 52–58.
2. Kvetnoj I.M., Ajlamazyan, E.K., Lapina E.A., Kolobov A.V. Signal'nye molekuly – markery zrelosti platsenty. M.: MEDpress-inform, 2005. 96 p.
3. Milovanov A.P. Patologiya sistemy mat'-platsenta-plotd: Rukovodstvo dlya vrachej. M.: Meditsina, 1999. 448 p.
4. Anteby E.Y., Natanson-Yaron S., Greenfield C., Goldman-Wohl D., Haimov-Kochman R., Holzer H., Yagel S. Human placental Hofbauer cells express sprouty proteins: a possible modulating mechanism of villous branching // *Placenta*. 2005. Vol. 26. no. 6. pp. 476–480.
5. Bischof P., Friedli E., Martelli M., Campana A. Expression of extracellular matrix-degrading metalloproteinases by cultured human cytotrophoblast cells: effects of cell adhesion and immunopurification // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991. Vol. 165. pp. 1791–1801.
6. Cocquebert M., Berndt S., Segond N., Guibourdenche J., Murthi P., Aldaz-Carroll L., Evain-Brion D., Fournier T. Comparative expression of hCGβ-genes in human trophoblast from early and late first-trimester placentas // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 303. no. 8. pp. 950–958.
7. Cooper J.C., Sharkey A.M., McLaren J., Charnock-Jones D.S., Smith S.K. Localization of vascular endothelial growth factor and its receptor, flt, in human placenta and decidua by immunohistochemistry // *J. Reprod. Fertil.* 1995. Vol. 105. no. 2. pp. 205–213.
8. Demir R., Kayisli U.A., Seval Y., Celik-Ozenci C., Korgun E.T., Demir-Weusten A.Y., Huppertz B. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis // *Placenta*. 2004. Vol. 25. no. 6. pp. 560–572.
9. Feinman M.A., Kliman H.J., Caltabiano S., Strauss J.F. 3rd 8-Bromo-3',5'-adenosine monophosphate stimulates the endocrine activity of human cytotrophoblasts in culture // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986. Vol. 63. pp. 1211–1217.
10. Khan S., Katabuchi H., Araki M., Nishimura R., Okamura H. Human villous macrophage-conditioned media enhance human trophoblast growth and differentiation in vitro // *Biol. Reprod.* 2000. Vol. 62. no. 4. pp. 1075–1083.
11. Shi Q.J., Lei Z.M., Rao C.V., Lin J. Novel role of human chorionic gonadotropin in differentiation of human cytotrophoblasts // *Endocrinology*. 1993. Vol. 132. pp. 1387–1395.
12. Yamaguchi M., Ohba T., Tashiro H., Yamada G., Katabuchi H. Human chorionic gonadotropin induces human macrophages to form intracytoplasmic vacuoles mimicking Hofbauer cells in human chorionic villi // *Cells Tissues Organs*. 2013. Vol. 197. no. 2. pp. 127–135.

### Рецензенты:

Чарышкин А.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;  
Музурова Л.В., д.м.н., профессор кафедры анатомии человека ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 08.04.2013.

УДК 61:57

## ЭКСПРЕСС-МЕТОДИКА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ

<sup>1</sup>Есенбаева Г.Т., <sup>1</sup>Баширова Т.П., <sup>2</sup>Кадырова И.А.

<sup>1</sup>Центр первичной медико-санитарной помощи № 2, Караганда;

<sup>2</sup>Карагандинский государственный медицинский университет,  
Караганда, e-mail: Iriska441@yandex.ru

В статье приведен материал, посвященный скрининговому определению вероятности возникновения инсульта. Целью данного исследования являлась разработка экспресс-методики для прогнозирования вероятности возникновения инсульта на базе математической модели «инсульт–факторы риска» для быстрого и эффективного скрининга. Предметом исследования явилось изучение взаимосвязи между факторами риска и инсультом. Был проведен большой объем лабораторных исследований в одном из медучреждений г. Караганды. Затем были определены коэффициенты корреляции между событием «инсульт» и 35 факторами риска. Следующим этапом являлась разработка математической модели «инсульт–факторы риска» методом логистической регрессии. На базе этой математической модели была разработана экспресс-методика для уменьшения количества выполняемых лабораторных и аппаратных методов исследования. Достаточными показателями для определения вероятности возникновения инсульта явились: индекс массы тела (коэффициент корреляции  $r = 0,38$ ), систолическое артериальное давление ( $r = 0,38$ ), диастолическое артериальное давление ( $r = 0,31$ ), фибриноген ( $r = 0,44$ ), гликозилированный гемоглобин ( $r = 0,35$ ), холестерин ( $r = 0,25$ ) и степень стеноза сонной артерии (< 50% стеноза  $r = 0,26$ , 50–79% стеноза  $r = 0,41$ , стеноз 80–99%  $r = 0,83$ ). Данная методика удобна для проведения масштабных скрининговых исследований для выявления индивидов с высокими рисками возникновения инсульта.

**Ключевые слова:** инсульт, коэффициенты регрессии, вероятность

## EXPRESS METHOD FOR PREDICTING THE PROBABILITY OF STROKE IN PATIENTS

<sup>1</sup>Esenbaeva G.T., <sup>1</sup>Bashirova T.P., <sup>2</sup>Kadyrova I.A.

<sup>1</sup>Centre for Primary Health Care № 2, Karaganda;

<sup>2</sup>Karaganda State Medical University, Karaganda, e-mail: Iriska441@yandex.ru

The article contains material on the screening determination of the probability of having a stroke. The purpose of this study was to develop rapid methods to predict the probability of a stroke on the basis of a mathematical model of «stroke-risk factors» for quick and effective screening. The subject of the study was to examine the relationship between risk factors and stroke. A large body of laboratory research was held in one of the health facilities in Karaganda. Next, we determined the coefficients of correlation between the event «stroke» and 35 risk factors. The next step was to develop a mathematical model of the «stroke-risk factors» by method of logistic regression. On the basis of this mathematical model express method was developed for reducing the number of running laboratory and hardware methods. Sufficient indicators to determine the likelihood of stroke were: body mass index (correlation coefficient  $r = 0,38$ ), systolic blood pressure ( $r = 0,38$ ), diastolic blood pressure ( $r = 0,31$ ), fibrinogen ( $r = 0,44$ ), glycosylated hemoglobin ( $r = 0,35$ ), cholesterol ( $r = 0,25$ ) and the degree of carotid stenosis (< 50% stenosis,  $r = 0,26$ , 50–79% stenosis  $r = 0,41$ , 80 stenosis – 99%  $r = 0,83$ ). This technique is useful for large-scale screening to identify individuals with high risk of stroke.

**Keywords:** stroke, regression coefficients, probability

Смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы занимает лидирующее место среди неинфекционных причин смертности [3]. Одна из наиболее весомых патологий, относимая к сердечно-сосудистым заболеваниям, – инсульт. В Казахстане реализуется Государственная программа «СаламаттыҚазақстан» на 2011–2015 годы. В рамках данного проекта проводятся скрининговые исследования по выявлению социально значимых заболеваний, в том числе и инсульта. Ранее авторами была создана математическая модель «инсульт–факторы риска» [2, 5], позволяющая прогнозировать вероятность наступления инсульта. Но для применения этой математической модели необходимо проводить большой объем лабораторных и аппаратных методов исследо-

вания. Поэтому **целью данного исследования** явилась разработка экспресс-методики для прогнозирования вероятности возникновения инсульта на базе математической модели «инсульт–факторы риска» для быстрого и эффективного скрининга.

### Материалы и методы исследования

В исследование включено 153 участника в возрасте от 40 до 83 лет с равным включением мужчин и женщин.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу. Критериями включения в контрольную группу были возраст от 40–80 лет, нормальное артериальное давление, ИМТ в пределах 18,5–25,0, показатели биохимического анализа крови и аппаратных методов диагностики, соответствующих относительной норме.

У всех участников исследования проводилось анкетирование. В анкете представлены вопросы на выявление факторов риска.

Затем были проведены следующие измерения: индекс массы тела (ИМТ), систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), частота дыхательных движений (ЧДД) и частота сердечных сокращений (ЧСС). Определение уровня глюкозы крови (в этом и других анализах) утром натощак в стандартных условиях. Гликозилированный гемоглобин определялся иммунологическим методом при помощи реагентов Vital и спектрофотометра DR 2800 с длиной волны 443 нм. Исследования свертывающей системы крови (ПТИ, количество фибриногена, агрегация тромбоцитов, АПТВ) проводилось на одноканальном анализаторе параметров гемостаза Clot-1. Для определения биохимических показателей крови (холестерин, триглицериды, АЛАТ, АСАТ, общий билирубин, прямой билирубин, мочевины, креатинин, общий белок) использовались реагенты фирмы Vital с биохимическим анализатором BioSystemA-15. ЭКГ-исследование проводилось в 12 отведениях на электрокардиографе ВТL-088D, Великобритания 2011, а ЦДК б/ц ствола проводилось сканером MEDISON SONOACE X8. Линейный датчик 5–12 мГц.

Следующим этапом явилась статистическая обработка измерений, которую проводили согласно общепринятым методам в программе Statistica 6.1. Для получения коэффициентов корреляции была создана квадратная корреляционная матрица. Полученная зависимость подчинялась нормальному закону распределения [4].

Поскольку данные исследования включали как качественные, так и количественные признаки, появилась необходимость создания матрицы с закодированными значениями. Событие (инсульт) в матрице – зависимая переменная и кодировалось 1 и 0. При проведении ЦДК определяли степень стеноза сонной артерии. Для ЭКГ критериями выступили следующие данные: аритмия, тахикардия, экстрасистолия, нарушение проводимости, нарушение реполяризации, норма.

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ корреляционных связей показал, что наибольшие коэффициенты корреляции имеют следующие параметры: индекс массы тела, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, фибриноген, холестерин и степень стеноза сонной артерии. Длительность АГ тесно коррелирует с гликозилированным гемоглобином, поэтому он был включен в экспресс-методику (таблица).

Следующим этапом явилось определение коэффициентов регрессии методом логистической регрессии. Эти коэффициенты явились базой для разработки экспресс-методики для прогнозирования вероятности возникновения инсульта. Данная экспресс-методика позволяет: определить вероятность возникновения инсульта у отдельного пациента или в социальных группах, изучить характер изменения вероятности

появления инсульта при изменении действующих факторов, оценить степень влияния исследованных факторов на величину вероятности, прогнозирование инсульта для заданных уровней факторов, определение оптимальных уровней факторов для обозначения желаемых или требуемых значений показателей [6].

Таблица коэффициентов корреляции между параметрами и событием «инсульт»

Фактор	Коэффициенты корреляции
ИМТ	0,38
САД	0,38
ДАД	0,31
Холестерин	0,25
Фибриноген	0,44
Стеноз сонной артерии < 50	0, 26
Стеноз сонной артерии 50–79	0, 41
Стеноз сонной артерии 80–99	0, 83
Гликозилированный гемоглобин	0,35

Эта модель имеет вид:

$$y = \frac{\exp(b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_i \cdot x_i)}{1 + \exp(b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_i \cdot x_i)};$$

$$0 < y < 1,$$

где  $y$  – вероятность возникновения инсульта;  $b_0$  – свободный член;  $b_1, \dots, b_i$  – коэффициенты регрессии факторов  $x_1, \dots, x_i$ .

Критерии значимости составляли  $p = 0,02165$ , при  $X_2 = 53,981$ . Данные критерии значимости подтверждают работоспособность модели [1].

### Заключение

Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Установлены коэффициенты корреляции. Наибольшая теснота связи у события «инсульт» с факторами: повышенный индекс массы тела, повышение САД, ДАД, количество холестерина, количество фибриногена, стеноз сонной артерии. Во второй группе выявлена значимая теснота корреляции между событием «инсульт» и длительностью АГ, и САД. Длительность АГ тесно коррелирует с гликозилированным гемоглобином, поэтому он был включен в экспресс-методику.

2. Разработана экспресс-методика на основе логистической регрессии, позволяющая определять вероятность наступления

инсульта с минимальным использованием лабораторных и аппаратных методов исследования.

### Список литературы

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика учеб. для вузов. – М.: Практика, 1998. – С. 459.
2. Кадырова И.А. Математическая модель вероятности события «инсульт – факторы риска» // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. – URL: [www.science-education.ru/107-8189](http://www.science-education.ru/107-8189) (дата обращения: 25.02.2013).
3. Официальное периодическое издание: Всемирная организация здравоохранения: Десять ведущих причин смерти // Информационный бюллетень. – 2011. – № 310. – URL: [http://www.who.int/governance/eb/who\\_constitution\\_ru.pdf](http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_ru.pdf).
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: Медиа-Сфера, 2006. – 305 с.
5. Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права «Методика прогнозирования вероятности возникновения инсульта у различных групп пациентов» / Кадырова И.А., Оспанова К.Б., Жаутикова С.Б.
6. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.

### References

1. Glanc S. Mediko-biologicheskayastatistikaucheb.dlyavuzov. M.: Praktika, 1998. pp. 459.

2. Kadyrova I.A. Matematicheskaya model veroyatnostisobytiya «insult – faktory riska» // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2013. no. 1. URL: [www.science-education.ru/107-8189](http://www.science-education.ru/107-8189) (data obrashheniya: 25.02.2013).

3. Oficial'noe periodicheskoe izdanie: Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya: Desyat' vedushhix prichin smerti // Informacionnyj byulleten'. 2011. no. 310. URL: [http://www.who.int/governance/eb/who\\_constitution\\_ru.pdf](http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_ru.pdf).

4. Rebrova O.Yu. Statisticheskij analiz medicinskix dan-nux. M., Media-Sfera. 2006. 305 p.

5. Svidetel'stvo o gosudarstvennojregistraciipravnaobekt avtorskogoprava «Metodikaprognozirovaniyaverojatnostivozni knoveniyainsul'ta u razlichnyxgruppacientov», Kadyrova I.A., Ospanova K.B., Zhautikova S.B.

6. Yunkеров V.I., Grigor'ev S.G. Matimatiko-statisticheskaya obrabotka dannyx medicinskix issledovaniy. SPb.: VMedA, 2002. 266 p.

### Рецензенты:

Жаутикова С.Б., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии, Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда;

Оспанова К.Б., д.м.н., профессор кафедры непрерывного профессионального образования и организации медицины, Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда.

Работа поступила в редакцию 15.03.2013.

УДК 616.12-008

## ОЦЕНКА РОЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ СРЕДИ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЕМ РИТМОВ ТРУДА И ОТДЫХА

**Зарубина Е.Г., Асеева Е.В., Моисеева Т.В., Прохоренко И.О.**

*НОУ ВПО «Самарский медицинский институт РЕАВИЗ», Самара, e-mail: e-zarubina@yandex.ru*

В статье представлен анализ оценки функции эндотелия в развитии сосудистой патологии у лиц молодого возраста с нарушением режима труда и отдыха (работающих в ночную смену). С помощью ультразвукового неинвазивного метода по реакции плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией и прием нитроглицерина оценивалась сосудодвигательная функция эндотелия у лиц выбранной возрастной категории с различной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от продолжительности работы в ночное время суток. Выявлены особенности сосудодвигательной функции эндотелия у молодых людей, страдающих различными типами НЦД, гипертонической болезнью. Фактически доказано влияние нарушения режима труда и отдыха как фактора риска на возникновение эндотелиальной дисфункции, приводящей к нарушениям кровообращения на уровне микроциркуляторного русла, что лежит в основе развития сердечно-сосудистой патологии. Доказано, что степень выраженности эндотелиальной дисфункции коррелирует с продолжительностью работы в ночное время суток.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, нейроциркуляторная дистония, артериальная гипертензия, режим труда и отдыха, реактивная гиперемия, нитроглицерин-индуцированная вазодилатация, фракция дефицита прироста диаметра артерии, эндотелиальная дисфункция

## ASSESSMENT OF THE ROLE OF ENDOTHELIAL FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY AMONG THE YOUNG PERSONS WITH THE VIOLATION OF THE RHYTHMS OF WORK AND REST

**Zarubina E.G., Aseeva E.V., Moiseeva T.V., Prokhorenko I.O.**

*Samara Medical Institute REAVIZ, Samara, e-mail: e-zarubina@yandex.ru*

The analysis of assessment of endothelial function in the development of vascular disease in young adults in violation of work and rest (working the night shift). Using ultrasound for noninvasive brachial artery response to reactive hyperemia and nitroglycerin was assessed endothelial vasomotor function in young patients with various cardiovascular diseases, depending on the duration of the work at night. In fact, proved the influence violations of work and rest, as a risk factor for the emergence of endothelial dysfunction, leading to impaired circulation at the microvasculature, which underlies the development of cardiovascular disease. Demonstrated that the severity of endothelial dysfunction correlates with the duration of the work at night.

**Keywords:** cardiovascular diseases, cardio psychoneurosis, hypertension, work-rest cycle, reactive hyperemia, nitroglycerin-induced vasodilatation, increase the deficit fraction diameter artery, endothelial dysfunction

Общеизвестно, что **сердечно-сосудистые** заболевания являются серьезной проблемой для человечества в связи с их широкой распространенностью, нередко быстрым прогрессирующим течением, сокращением продолжительности и снижением качества жизни пациентов [7, 8, 12]. При этом патология сердечно-сосудистой системы все чаще встречается даже у лиц молодого возраста, что может быть связано с изменениями образа жизни, характера труда и другими факторами [9]. В настоящее время доказана патогенетическая роль дисфункции эндотелия в развитии основных сосудистых заболеваний [1, 5, 6, 10, 11]. Механизм участия эндотелия в формировании патологии сердечно-сосудистой системы связан с множеством выполняемых им функций: барьерные, иммунные, ферментативные, антикоагулянтные, регуляция сосудистого тонуса, защита целостности сосудистой стенки и т.д. В связи с этим изучение патогенетических механизмов изменения

микроциркуляции и функции эндотелия [3, 14] у людей с нарушением циркадных ритмов является необходимым для дальнейшей разработки методов своевременной диагностики и коррекции эндотелий-ассоциированных заболеваний.

**Цель исследования:** изучить особенности сосудодвигательной функции эндотелия у лиц молодого возраста, работающих в ночное время суток; выявить взаимосвязь развития сердечно-сосудистой патологии у лиц выбранной возрастной категории с нарушением ритмов труда и отдыха.

### Материалы и методы исследования

Нами в сравнительном аспекте было проведено изучение сосудодвигательной функции эндотелия у лиц молодого возраста (средний возраст женщин –  $28,1 \pm 1,4$  лет, мужчин –  $28,7 \pm 2,3$  лет) с нарушением ритмов труда и отдыха. В первую группу исследования вошли 296 человек со стажем работы в ночное время суток менее 5 лет (средняя продолжительность  $3,7 \pm 0,2$  года). Во вторую группу исследования было включено 296 человек той же возрастной

категории, но с более продолжительным сроком работы в ночную смену (средняя продолжительность  $8,4 \pm 0,8$  года). В группу контроля вошло 1480 человек, по возрастному и половому составу статистически сопоставимые с исследуемыми группами, но имеющие ежедневный полноценный ночной сон продолжительностью 7 и более часов.

На первом этапе нашей работы изучалась распространенность сердечно-сосудистой патологии среди выбранных категорий лиц. На следующем этапе проводилась оценка функции эндотелия в зависимости от выявленной патологии.

Сосудодвигательная функция эндотелия оценивалась ультразвуковым неинвазивным методом по реакции плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией (РГ) и прием нитроглицерина (НГ) [2, 4, 13, 15]. Для уточнения среднестатистической нормы реакции сосудов на обтурационную ишемию были обследованы не только лица, работающие в ночную смену, но и пациенты контрольной группы, имеющие ежедневный полноценный ночной сон.

### Результаты исследования и их обсуждение

В результате анализа распространенности различных сердечно-сосудистых заболеваний каждая группа исследования и группа контроля были разделены на подгруппы в зависимости от выявленной у них патологии. Среди исследуемых лиц I группы у 16,9% была выявлена нейроциркуляторная дистония (НЦД), у 11,5% выявлена артериальная гипертензия (АГ). Во II группе исследования распространенность НЦД и АГ выше – 21,6 и 15,5% соответственно. При этом соотношение типов НЦД в группах исследования различается. У лиц с меньшим стажем труда в ночное время преобладает гипотонический тип НЦД, у лиц с более продолжительным стажем преобладает гипертонический тип НЦД. В группе сравнения распространенность НЦД 5,9% (преобладает кардиальный тип), АГ – 4,7%. Количество здоровых лиц уменьшается в ряду «группа контроля – I группа – II группа» ( $89,3-71,6-62,8\%$ ).

Исследование сосудодвигательной функции эндотелия проводилось отдельно в каждой подгруппе лиц в зависимости от выявленной сердечно-сосудистой патологии.

Как показали проведенные исследования, в группе контроля, у всех пациентов, не страдающих сердечно-сосудистой патологией, после теста с имитацией гипоксии достоверно ( $p < 0,001$ ) возрастал диаметр плечевой артерии – с  $3,5 \pm 0,1$  до  $4,2 \pm 0,1$  мм – в среднем на 20,0%. РГ стабильно держалась в течение 2 минут после снятия жгута, после чего диаметр плечевой артерии к концу 5-й минуты после завершения исследования плавно возвращался к исходным значениям, что свидетельствовало о неизменной сосудодвигательной

функции эндотелия и нормальной реакции сосудистого русла на угрозу гипоксии тканей. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией, особенно со склонностью к АГ, отмечалось при сохранении общей динамики пробы снижение прироста диаметра артерии до  $14,8 \pm 1,1\%$ .

У пациентов с гипотоническим вариантом течения НЦД после теста с РГ отмечалась резкая вазодилатирующая реакция. При этом у лиц, работающих как менее, так и более 5 лет, к концу 5-й минуты диаметр сосуда не возвращался к исходному. Нами было отмечено, что исходный диаметр сосуда у пациентов с увеличением стажа работы также закономерно увеличивался:  $3,6 \pm 0,1$  мм у лиц со стажем работы в ночную смену менее 5 лет и  $3,8 \pm 0,1$  мм у лиц со стажем работы в ночную смену более 5 лет (на 5,5%). Максимальный прирост диаметра сосуда на фоне РГ был больше, чем в группе контроля на 7,1% у лиц I группы.

У пациентов с НЦД по гипертоническому типу и стажем работы менее 5 лет динамика изменения просвета плечевой артерии сохранялась, однако исходный диаметр сосуда был достоверно ниже, чем в группе контроля (на 8,6%,  $p < 0,05$ ). После снятия жгута просвет сосуда в течение 2-х минут динамически изменялся от состояния РГ до исходных значений, что свидетельствовало о повышении тонуса сосуда и снижении способности эндотелия к вазодилатации в условиях гипоксии. Вместе с тем к концу 5-й минуты наблюдения, как и в случае с группой контроля, диаметр сосуда возвращался к исходным значениям. При увеличении стажа работы свыше 5 лет исходный диаметр сосуда увеличивался после проведения теста не более чем на 10%, держался не более 2-х минут и к концу 5-й минуты диаметр сосуда даже уменьшался по сравнению с исходными значениями. В то время как в группе контроля прирост диаметра сосуда после теста с РГ составил почти 20% и держался около 4 минут.

У пациентов с ГБ в I группе диаметр сосуда увеличивался максимально на 9,4%, при этом его дилатация начиналась спустя 30 секунд – 1 минуту после прекращения ишемии и держалась не более 1–2 минут, после чего диаметр сосуда возвращался к исходным значениям. У обследованных из II группы после прекращения ишемии диаметр сосуда даже уменьшался, прирост диаметра не превышал 10% от исходного и держался около 1 мин. К концу 5-й минуты вновь возникала вазоспастическая реакция.

Сосудистая реакция на тест с РГ у пациентов I группы, не страдающих сердечно-сосудистой патологией и работающих в ноч-

ную смену, статистически не отличалась от таковой у пациентов группы контроля.

Сосудистая реакция на тест с РГ у пациентов II группы, не страдающих сердечно-сосудистой патологией и работающих в ночную смену, по своей динамике изменения диаметра сосуда после снятия жгута статистически не отличалась от таковой у пациентов группы контроля, однако к исходному диаметру сосуд возвращался не на 5-й, а на 4-й минуте после теста.

Проведенная проба с нитроглицерином и последующий расчет фракции дефицита прироста диаметра артерии (ФДП) показал, что в группе контроля у здоровых лиц ФДП не превышает 7,5% (была равна  $5,6 \pm 0,11\%$ ), что свидетельствует о нормальной сосудодвигательной функции эндотелия. Данные о значении ФДП у пациентов с ГБ и различными вариантами НЦД из групп исследования представлены в табл. 1 и 2.

**Таблица 1**

Показатели эндотелийзависимой вазодилатации у молодых людей с различной сердечно-сосудистой патологией со стажем работы в ночное время менее 5 лет

Группы наблюдения	Реактивная гиперемия, мм	Нитроглицерин-индуцированная вазодилатация, мм	Фракция дефицита прироста диаметра артерии, %
Группа контроля, $n = 1480$	$4,20 \pm 0,01$	$4,45 \pm 0,02$	$5,6 \pm 0,11$
Здоровы, $n = 212$	$4,21 \pm 0,02$	$4,49 \pm 0,01$	$6,2 \pm 0,12$
НЦД по гипотоническому типу, $n = 22$	$4,62 \pm 0,04$	$5,12 \pm 0,02$	$9,8 \pm 0,08$
НЦД по гипертоническому типу, $n = 12$	$3,52 \pm 0,03$	$3,94 \pm 0,01$	$10,7 \pm 0,05$
ГБ, $n = 34$	$3,20 \pm 0,07$	$3,69 \pm 0,02$	$13,3 \pm 0,12$
НЦД по кардиальному типу, $n = 16$	$4,25 \pm 0,01$	$4,63 \pm 0,03$	$8,2 \pm 0,07$

**Таблица 2**

Показатели эндотелийзависимой вазодилатации у молодых людей с различной сердечно-сосудистой патологией со стажем работы в ночное время более 5 лет

Группы наблюдения	Реактивная гиперемия, мм	Нитроглицерин-индуцированная вазодилатация, мм	Фракция дефицита прироста диаметра артерии, %
Группа контроля, $n = 1480$	$4,20 \pm 0,01$	$4,45 \pm 0,02$	$5,6 \pm 0,11$
Здоровы, $n = 186$	$4,24 \pm 0,03$	$4,55 \pm 0,01$	$6,8 \pm 0,07$
НЦД по гипотоническому типу, $n = 18$	$4,81 \pm 0,06$	$5,36 \pm 0,04$	$10,3 \pm 0,10$
НЦД по гипертоническому типу, $n = 28$	$3,33 \pm 0,01$	$3,79 \pm 0,02$	$12,1 \pm 0,08$
ГБ, $n = 46$	$3,0 \pm 0,02$	$3,52 \pm 0,01$	$14,8 \pm 0,12$
НЦД по кардиальному типу, $n = 18$	$4,13 \pm 0,03$	$4,54 \pm 0,01$	$9,0 \pm 0,14$

Таким образом, нами установлено, что нарушения сосудодвигательной функции эндотелия присутствуют у пациентов как со склонностью к АГ, так и на фоне гипотонического и кардиального вариантов течения НЦД. При этом степень их выраженности закономерно возрастает в ряду «НЦД по гипотоническому типу – НЦД по кардиальному типу – НЦД по гипертоническому типу – ГБ», независимо от группы наблюдения и по мере увеличения стажа работы в ночное время.

Таким образом, можно говорить о том, что, несмотря на молодой возраст, у лиц, работающих в ночное время, после 5 лет нарушения режима труда и отдыха возникают достоверные нарушения функции эндотелия, что приводит к нарушению кровообращения на уровне микроциркуляторного

русла, которое лежит в основе развития сердечно-сосудистой патологии.

На основе полученных данных можно сделать следующие выводы.

1. Работа в ночное время является неблагоприятным фактором, оказывающим непосредственное отрицательное влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста. Это проявляется в нарушении деятельности основного звена, регулирующего функционирование сосудистой системы, – эндотелия.

2. Степень выраженности эндотелиальной дисфункции коррелирует с продолжительностью работы в ночное время суток.

3. Нарушения на уровне сосудистой стенки (эндотелиальная дисфункция) лежат в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний и у лиц молодого возраста.

### Список литературы

1. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 1. – С. 22–25.

2. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией / Т.В. Балахонова, Г.Н. Соболева, О.Ю. Атьков, Ю.А. Карпов // Кардиология. – 1998. – Т.38. – № 3. – С. 37.

3. Состояние вазомоторной функции эндотелия у молодых лиц с отягощенным по артериальной гипертензии анамнезом / И.А. Гребенкина, С.Д. Маянская, А.А. Попова, Е.Б. Лукша // Практическая медицина. – 2011. – № 4.

4. Затеищикова А.А., Затеищиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 9. – С. 68–80.

5. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковская Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Харьков. – Форсинг, 2000. – С. 432.

6. Намаканов Б.А., Расулов М.М. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии – фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 6. – С. 98–101.

7. Оганов Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения в России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – № 3. – С. 4–8.

8. Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Врач. – 2001. – № 7. – С. 3–6.

9. Оганов Р.Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Качество жизни. – М.: Медицина, 2003. – № 2.

10. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия; под ред. Н.Н. Петрищева // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб.: Изд.-во СПбГМУ, 2003. – С. 4–37.

11. Соболева Г.Н., Федулов В.К., Карпов Ю.А. Дисфункция артериального эндотелия и ее значение для оценки прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 9 (2) – С. 69–73.

12. Anderson K.M. Cardiovascular disease risk profiles / P.M. Odel, P.W.Wilson, W.B. Kannel // Am. Heart. J. – 1991. – P. 293–298.

13. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 111–115.

14. Luscher T.F. Endothelium derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels // Lung. – 1990. – Vol. 168. – P. 27–34.

15. Yvonne-Tee G.B., Ghulam Rasool A.H., Sukari Halim A. et al. Noninvasive assessment of cutaneous vascular function in vivo using capillaroscopy, plethysmography and laser-Doppler instruments: Its strengths and weaknesses. // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 2006. – № 34 (2006). – P. 457.

### References

1. Ageev F.T. Rol' ehndotelial'noj disfunkcii v razviti i progressirovani serdechno-sosudistykh zabolevanij // Serdechnaya nedostatochnost'. 2003. no. 1. pp. 22–25.

2. Balakhonova T.V., Soboleva G.N., At'kov O.YU., Karpov YU.A. Opredelenie chuvstvitel'nosti plechevoj arterii k napyazheniyu sdviga na ehndotelij kak metod otsenki sostoyaniya ehndotelij-zavisimoy vazodilyatsii s pomoshh'yu ul'trazvuka vysokogo razresheniya u bol'nykh s arterial'noj gipertoniej // Kardiologiya. 1998. T. 38. no. 3. pp. 37.

3. Grebenkina I.A., Mayanskaya S.D., Popova A.A., Luksha E.B.. Sostoyanie vazomotornoj funktsii ehndotelii u molodykh lits s otyagoshhennym po arterial'noj gipertenzii anamnezom // Prakticheskaya meditsina. no. 4. 2011.

4. Zatejshhikova A.A., Zatejshhikov D.A. EHndotelial'naya regulyatsiya sosudistogo tonusa: metody issledovaniya i klinicheskoe znachenie // Kardiologiya. 1998. T. 38, no. 9. pp. 68–80.

5. Malaya L.T., Korzh A.N., Balkovaya L.B. EHndotelial'naya disfunktsiya pri patologii serdechno-sosudistoj sistemy / KHar'kov. Forsing. 2000. pp. 432.

6. Namakanov B.A., Rasulov M.M. EHndotelial'naya disfunktsiya pri arterial'noj gipertenzii – faktor riska serdechno-sosudistykh oslozhnenij // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2005. no. 6. pp. 98–101.

7. Oganov R.G. Smertnost' ot serdechno-sosudistykh i drugikh khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevanij sredi trudospobnogo naseleniya v Rossii / R.G.Oganov, G.YA. Maslennikova // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2002. no. 3. pp. 4–8.

8. Oganov R.G. Kontseptsiya faktorov riska kak osnova profilaktiki serdechno-sosudistykh zabolevanij // Vrach. 2001. no. 7. pp. 3–6.

9. Oganov R.G. Faktory riska i profilaktika serdechno-sosudistykh zabolevanij // Kachestvo zhizni. Meditsina, 2003. no. 2.

10. Petrishhev N.N., T.Vlasov T.D. Fiziologiya i patofiziologiya ehndotelija. Petrishhev N.N., red. Disfunktsiya ehndotelija. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korektsiya. Izd.-vo SPbGMU. 2003. pp. 4–37.

11. Soboleva G.N., Fedulov V.K., Karpov YU.A. Disfunktsiya arterial'nogo ehndotelija i eyo znachenie dlya ocenki prognoza u bol'ny'x serdechno-sosudisty'mi zabolevaniyami // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2010. no. 9 (2) pp. 69–73.

12. Anderson K.M. Cardiovascular disease risk profiles / P.M. Odel, P.W.Wilson, W.B. Kannel // Am. Heart. J. 1991. pp. 293–298.

13. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // lancet. 1992. Vol. 340. pp. 111–115.

14. Luscher T.F. Endothelium derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels // Lung. 1990. Vol. 168. pp. 27–34.

15. Yvonne-Tee G.B., Ghulam Rasool A.H., Sukari Halim A. et al. Noninvasive assessment of cutaneous vascular function in vivo using capillaroscopy, plethysmography and laser-Doppler instruments: Its strengths and weaknesses. // Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2006. no. 34 (2006). pp. 457.

### Рецензенты:

Качковский М.А., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара;

Симаков А.А., д.м.н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования, НОУ ВПО «Медицинский институт РЕАВИЗ», г. Самара.

Работа поступила в редакцию 15.03.2013.

УДК 616.12-008.331.1-053.7-08:615.847

## ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У СТУДЕНТОВ ВУЗОВ

**Каде А.Х., Ковальчук О.Д., Туровая А.Ю., Губарева Е.А.**

*ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравоохранения России, Краснодар, e-mail: princesspandora@rambler.ru*

Исследованы эффекты транскраниальной электростимуляции эндорфинных структур мозга у студентов вузов, страдающих стресс-индуцированной артериальной гипертензией. Помимо проведения непосредственно лечебных процедур – ТЭС-терапии, студентам производили регулярное измерение артериального давления, также им предлагалось пройти тестирование на уровень стресса и стрессоустойчивости; велось наблюдение за их поведением в стрессовых ситуациях. В конечном итоге выяснилось, что стимуляция эндогенных опиоидных структур головного мозга приводит к стойкой нормализации артериального давления, повышению стрессоустойчивости, снижению уровня стресса, повышению качества сна, снижению депрессивных и вегетативных расстройств, улучшению когнитивных функций, а также улучшению общего состояния испытуемых. Полученные данные позволяют говорить о возможности использования метода ТЭС-терапии для лечения такой разновидности артериальной гипертензии, как стресс-индуцированная.

**Ключевые слова:** стресс-индуцированная артериальная гипертензия, ТЭС-терапия, стресс, стрессоустойчивость

## POSSIBILITY OF TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION USE FOR TREATMENT OF STRESS-HYPERTENSION IN STUDENTS

**Kade A.K., Kovalchuk O.D., Turovaya A.Y., Gubareva E.A.**

*Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: princesspandora@rambler.ru*

In this investigation we studied transcranial electrostimulation of endorfine structures of a brain effects at students, suffering by stress-hypertension. Besides carrying out of directly medical procedures – TES-therapy, we regularly measured students blood pressure, also we offered them to pass stress level and stress resistance test; more over we observed their behavior in stressful situations. Finally it emerged that stimulation of the endogenic opioid brain structures results in blood pressure normalization, stress resistance increase, stress level decrease, sleep and functions improvement, depressive and vegetative disorders decrease and general condition improvement. The obtained data allows to speak about possibility of TES-therapy use for treatment of stress-hypertension.

**Keywords:** stress-hypertension, TES-therapy, stress, stress resistance

В свете современных представлений стрессовые нагрузки являются основной причиной, нарушающей механизмы саморегуляции сердечно-сосудистых функций и ведущей к развитию артериальной гипертензии. С каждым годом количество молодых людей, страдающих от стресс-индуцированной артериальной гипертензии, неуклонно растет.

Результаты многих исследований показали, что психологические факторы, в первую очередь, конкуренция и потеря поддержки семьи являются более универсальной причиной артериальной гипертензии, чем, например, ожирение или чрезмерное употребление поваренной соли.

Существуют несколько физиологических и личностных характеристик, способствующих повышению артериального давления и/или возникновению артериальной гипертензии. Эти личностные особенности, как правило, связаны с повышенной чувствительностью к эмоциональному стрессу. Наиболее характерны в этом плане враждебность и ощущение безнадежности с элементами депрессии.

В клинике сердечно-сосудистых заболеваний выделен даже так называемый поведенческий тип А, который в большинстве случаев приводит к развитию артериальной

гипертензии. Такой тип поведения имеет 3 характерных признака: враждебность (недоброжелательность), соревновательность, постоянный дефицит времени.

Изучая феномен враждебности, J. Vargfoot et al. (1983) подтвердили, что именно эта черта стабильна во времени и помогает прогнозировать сердечно-сосудистую и общую смертность, в том числе связанные с повышением артериального давления. Она приводит к повышению артериального давления, вазоконстрикции, а также повышению в плазме крови уровня тестостерона и кортизола.

Другой психологический фактор, относящийся к повышению артериального давления, – сильное желание доминировать и управлять другими – «властная мотивация». Несколько исследований подтвердили связь «властной мотивации» с высокой реактивностью сердечно-сосудистой системы и повышенным уровнем артериального давления.

Людей, склонных к гиперактивности и артериальной гипертензии, характеризует также стремление к активному преодолению трудностей. Такие люди отличаются верой в возможность личного контроля над ситуацией и в то, что тяжелая работа и пре-

одоление трудностей в будущем приведут к успеху. Теоретически такое преодолевающее поведение не приведет к увеличению активности симпатической нервной системы и повышению артериального давления, если внешние обстоятельства создают поддержку при наличии соответствующих ресурсов. Однако, если внешнее окружение индивидуума в чем-либо недостаточно, развивается гиперактивность симпатической нервной системы и артериальной гипертензии [5, 6].

Стоит отметить тот факт, что все эти признаки являются постоянными спутниками студентов, что автоматически включает их в группу риска по заболеваемости стресс-индуцированной артериальной гипертензией [6].

**Целью исследования** явилось изучение возможности применения транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии) – метода, предложенного проф. В.П. Лебедевым и соавт. (1983), для купирования стресс-индуцированной артериальной гипертензии у студентов вузов.

#### **Материалы и методы исследования**

Производилась оценка клинических показателей и субъективного состояния у 64 студентов старших курсов со стресс-индуцированной артериальной гипертензией. Правильность постановки диагноза подтверждалась общепринятыми критериями, включающими клинические признаки (артериальное давление 140–159/90–99 мм рт. ст., тошнота, головокружение, «мушки» перед глазами, сердцебиение, быстрая утомляемость, слабость) и данные лабораторных и инструментальных методов исследования, с целью исключения вторичной артериальной гипертензии (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, электрокардиография, эхо-кардиография, ультразвуковое исследование почек, надпочечников, почечных артерий, исследование глазного дна, определение липидного спектра (ЛПВП, ЛПНП, триглицериды), концентрации мочевой кислоты, гормонов) [4, 5].

С целью получения максимально достоверных данных использовались следующие параметры отбора: возраст от 20 до 25 лет (средний возраст 22 года), наличие стресс-индуцированной артериальной гипертензии, оцениваемой как артериальная гипертензия 1 степени (артериальное давление 140–159/90–99 мм рт. ст.), 1 стадии (без поражения органов-мишеней), развившейся не ранее 2006 г. остро, с эпизодами повышения артериального давления до 159/99 мм рт. ст., сопровождающихся слабостью, тошнотой, головокружением, сердцебиением, мельканием «мушек» перед глазами. Критерием отбора также являлось отсутствие аритмий, вживленных электрокардиостимуляторов, травм и опухолей головного мозга, психических заболеваний, тиреотоксикоза, так как все вышеперечисленные состояния являются противопоказаниями к проведению ТЭС-терапии [3].

Среди испытуемых женщин и мужчин было по 32 человека.

Испытуемые были разделены на 2 группы: 1 группу, куда входили студенты, получавшие лече-

ние методом ТЭС-терапии, и 2 группу, контрольную, куда входили студенты, получавшие симптоматическое лечение. Под симптоматическим лечением в данном случае подразумевается прием легких седативных средств (Валокордин, настойка валерианы, драже «Вечернее») в стрессовых ситуациях. Группы сопоставимы по возрасту, полу, длительности и выраженности артериальной гипертензии, уровню стресса и стрессоустойчивости [1, 4, 6].

До начала исследования студентам было предложено пройти несколько тестов (бостонский тест на стрессоустойчивость, шкала социальной адаптации по Холмсу и Раге, тест на уровень стресса, разработанный Институтом социальной психологии, г. Тюмень).

Каждому испытуемому разъяснены цели и задачи исследования и предоставлено «Информированное согласие» на подпись.

Студентам 1 группы проведены 10 сеансов ТЭС-терапии. ТЭС-терапия проводилась электростимулятором «Этранс – 2» с частотой  $74 \pm 1,5$  Гц и величиной суммарного тока 1,5–2,5 мА. Расположение электродов – фронто-мастоидальное (катод помещался на лоб в надбровной области, сдвоенный анод – на сосцевидные отростки). Под электроды подкладывали прокладки из 16 слоев белой фланели, смоченные водопроводной водой. Курс лечения составлял 10 сеансов. Длительность первого сеанса – 20 минут, всех последующих – 30 минут [1, 2].

Ежедневно всем исследуемым производилось измерение артериального давления (утром, вечером, при возникновении стрессовой ситуации), а на 5 и 10 сутки предлагалось повторно пройти тесты. Также производили наблюдение за реакцией студентов на стрессовые ситуации. Испытуемым было предложено в течение всего времени проведения исследования и месяца после него вести дневники, в которых они подробно описывали свое физическое и психическое состояние.

Для статистической обработки данных использовалась программа «Statistica 6.0».

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Согласно пройденным до начала исследования тестам (бостонский тест на стрессоустойчивость, шкала социальной адаптации по Холмсу и Раге, тест на уровень стресса, разработанный Институтом социальной психологии, г. Тюмень), студенты имели пониженный уровень стрессоустойчивости, пороговую степень сопротивляемости стрессу и высокий уровень стресса.

Уже после 1 процедуры студенты 1 группы отмечали прилив сил и улучшение настроения, сохраняющиеся в течение 3–4 часов.

После 3 процедуры имела место стойкая нормализация артериального давления при измерении как утром, так и вечером у 41% испытуемых (13 человек из 32). То есть их артериальное давление вне стрессовых ситуаций можно было оценивать как «высокое нормальное» (130–139/85–89 мм рт. ст.) [4].

Когда после 5 процедуры студенты 1 группы снова прошли тестирование, оказалось, что уровень стрессоустойчивости у 66% из них (21 человек) стал нормальным, а уровень стресса – средним, в то вре-

мя как студенты 2 группы все так же имели высокий уровень стресса и низкий уровень стрессоустойчивости.

После 7 процедуры у 75% студентов 1 группы (24 человека) артериальное давление стабилизировалось и даже при возникновении стрессовых ситуаций не выходило за границы нормы (менее 130/85 мм рт. ст.).

Интересна реакция студентов 1 группы на стрессовые ситуации. По их словам, несмотря на внутреннюю напряженность, они чувствовали спокойствие и способность быстро принять решение. В то же время студенты 2 группы в стрессовых ситуациях вели себя несдержанно, беспокойно, прибегая к помощи седативных средств (драже «Вечернее» по 2–3 драже, Валокордин по 15–20 капель).

Все студенты 1 группы отметили улучшение когнитивных функций, у них нормализовался сон, облегчились процессы засыпания и пробуждения. Испытуемые 1 группы, принимающие седативные средства, отметили, что во время терапии в них не нуждались, а после неё значительно снизили дозу.

К 10 процедуре стойкая нормализация артериального давления наблюдалась у 81% испытуемых 1 группы (26 человек). Уровень стресса и стрессоустойчивости стал нормальным у 94% студентов 1 группы (30 человек). У студентов 2 группы уровень стресса и стрессоустойчивости остался прежним.

Анализ дневников, которые вели испытуемые в течение всего времени исследования, также позволил сделать заключение о результативности применяемой методики. Абсолютно все студенты отмечали новое для себя (или порядком забытое) состояние спокойствия и уверенности в собственных силах. Отмечалось значительное улучшение когнитивных функций, испытуемые стали менее забывчивыми, легче усваивали новую информацию и без труда могли пользоваться уже полученными знаниями и умениями. Расстройства сна, которыми в той или иной степени страдали студенты, практически полностью купировались. Процесс засыпания стал более быстрым, сон – глубоким, а пробуждение – легким. Важное значение имело и избавление испытуемых от различного вида головных болей.

#### Заключение

Таким образом, стимуляция эндогенных опиоидных структур головного мозга методом ТЭС-терапии у студентов, страдающих стресс-индуцированной артериальной гипертензией, приводит к стойкой нормализации артериального давления, повышению стрессоустойчивости, снижению уровня стресса, повышению качества сна, снижению вегетативных расстройств, улучшению когнитивных функций, а также улучшению общего состояния испытуемых, что подразумевает возможность исполь-

зования ТЭС-терапии для лечения стресс-индуцированной артериальной гипертензии как у студентов вузов, так и в общем у людей, профессия или образ жизни которых связан с постоянным стрессом.

#### Список литературы

1. Александрова В.А., Лебедев В.П., Рычкова С.В. Стимуляция эндорфинных структур мозга – новый немедикаментозный способ лечения // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1996. – № 2. – С. 101–105.
2. Транскраниальная электростимуляция головного мозга в неврологии и психиатрии / В.А. Карев, В.И. Доценко, В.М. Волошин, Ю.К. Тавтин // Труды научно-практической конференции «Электростимуляция – 2002». – М., 2002. – С. 163–172.
3. Лебедев В.П., Ковалевский А.В., Сысоев В.Н. Влияние транскраниальной электростимуляции эндорфинных структур мозга на показатели психофизиологических состояния человека // Тез. докл. XXX Всероссийского Собрания по проблемам высшей нервной деятельности. – СПб., 2000. – Т.1. – С. 302–303.
4. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Мартынов А.И. Внутренние болезни: учебник в 2 т. – 2-е изд., исп. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – т.1. – С. 122–141.
5. Трошин В.Д. Стресс и стрессогенные расстройства: диагностика, лечение, профилактика. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – С. 425–432.
6. Щербатых Ю.В. Влияние личностных особенностей на величину артериального давления у студентов в норме и в условиях эмоционального стресса // Артериальная гипертензия. – 2000. – № 2. – С. 74–76.

#### References

1. Aleksandrova V.A., Lebedev V.P., Rychkova S.V. *Zhurnal neuropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 1996, no. 2, pp. 101–105.
2. Karev V.A., Docenko V.I., Voloshin V.M., Tavtin Yu.K. *Trudy nauchno-prakticheskoy konferencii «Elektrostimulyaciya – 2002»* (Proc. scientific and practical conf. «Electrostimulation – 2002») Moscow, 2002, pp. 163–172.
3. Lebedev V.P., Kovalevskiy A.V., Sysoev V.N. *Tezisy dokladov XXX Vserossiyskogo Soveschaniya po problemam vysshey nervnoy devyatelnosti* (Abstracts of All-Russian Higher Nervous Activity Conference) St. Petersburg, 2000, Vol. 1, pp. 302–303.
4. Mukhin N.A., Moiseev V.S., Martynov A.I. *Vnutrennie bolezni* [Internal diseases]. Moscow, GEOTAR-Media, 2006, Vol. 1, pp. 122–141.
5. Troshin V.D. *Stress i stressogennye rasstroystva: diagnostika, lechenie, profilaktika*. (Stress and stressful disorders: diagnosis, treatment, prevention). Moscow, ООО «МИА», 2007, pp. 425–432.
6. Scherbatykh Y.V. *Arterialnaya gipertenziya – Arterial hypertension*, 2000, no. 2, pp. 74–76.

#### Рецензенты:

Бердичевская Е.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой физиологии, ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», г. Краснодар;

Быков И.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Краснодар;

Щуковский В.В., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела инновационных проектов в нейрохирургии и вертебрологии, ФГБУ «СарНИИТО», г. Саратов;

Курзанов А.Н., д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и функциональной диагностики, ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 11.03.2013.

УДК 616.13/.14-02:615.849.112:546.172.6]-092/9(043.2)

## АНТИСТРЕССОРНЫЙ ЭФФЕКТ ВОЛН ТЕРАГЕРЦЕВОГО ДИАПАЗОНА НА ЧАСТОТАХ АТМОСФЕРНОГО КИСЛОРОДА НА ИЗМЕНЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИНЕЙНОЙ СКОРОСТИ КРОВОТОКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Великанов В.В., Великанова Т.С.**

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет  
им. В.И. Разумовского», Саратов, e-mail: tan7555@yandex.ru*

В настоящее время доказана роль стресса как главного этиологического фактора ишемической болезни сердца, атеросклероза, гипертонической болезни и многих других заболеваний. Устранение данного этиологического фактора сердечно-сосудистой патологии практически невозможно из-за роста интенсивности производственных процессов, что закономерно влечет за собой развитие «болезней адаптации». При этом наблюдается ряд неблагоприятных изменений, которые связаны с локальными и системными нарушениями гемодинамики. Медикаментозные способы коррекции и профилактики данных нарушений не всегда приводят к ожидаемым эффектам и нередко сопровождаются развитием нежелательных побочных эффектов. Изучено влияние превентивного режима облучения электромагнитными волнами терагерцевого диапазона на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода на показатели линейной скорости кровотока в магистральных артериях белых крыс. Показано, что терагерцевое воздействие на указанных частотах способно оказывать антистрессорный эффект, проявляющийся в отсутствии постстрессорных изменений в линейной скорости кровотока в магистральных сосудах у экспериментальных животных.

**Ключевые слова:** гемодинамика, линейная скорость кровотока, ТГц-волны, атмосферный кислород

## ANTI-STRESS EFFECT TERAHERTS WAVES AT A FREQUENCY OF ATMOSPHERIC OXYGEN ON THE CHANGE OF PARAMETERS OF LINEAR FLOW VELOCITY IN THE EXPERIMENT

**Kirichuck V.F., Antipova O.N., Velikanov V.V., Velikanova T.S.**

*Saratov State Medical University, Saratov, e-mail: tan7555@yandex.ru*

Today proved the role of stress as the main etiological factor of coronary heart disease, atherosclerosis, hypertension and many other diseases. Elimination of the etiological factor for cardiovascular disease is almost impossible because of the increase in the intensity of production processes, which naturally leads to the development of «diseases of adaptation». While there is a number of adverse changes that are associated with local and systemic hemodynamic disorders. Medicated ways of correcting and preventing data breaches do not always lead to the desired effect and is often accompanied by the development of unwanted side effects. The effect of the irradiation preventive terahertz electromagnetic waves at frequencies of molecular spectrum of emission and absorption of atmospheric oxygen on the performance of the linear velocity of blood flow in the arteries of the white rats. It is shown that these effects on terahertz frequencies can provide anti-stress effect, which manifests itself in the absence of changes in poststressor linear velocity of blood flow in the great vessels in experimental animals.

**Keywords:** hemodynamic, linear speed of a blood-groove, the THZ-wave, atmospheric oxygen

Одной из актуальных проблем современного здравоохранения по-прежнему остаются профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда в связи с высокой их распространенностью в структуре общей заболеваемости, инвалидности и смертности трудоспособного населения [11].

В настоящее время доказана роль стресса как главного этиологического фактора ишемической болезни сердца, атеросклероза, гипертонической болезни и многих других заболеваний. Устранение данного этиологического фактора сердечно-сосудистой патологии практически невозможно из-за роста интенсивности производственных процессов, что закономерно влечет за собой развитие «болезней адаптации». При этом наблюдается ряд неблагоприятных изменений, которые связаны с локальными

и системными нарушениями гемодинамики. Медикаментозные способы коррекции и профилактики данных нарушений не всегда приводят к ожидаемым эффектам и нередко сопровождаются развитием нежелательных побочных эффектов.

В литературе широко представлены работы по изучению влияния электромагнитного излучения терагерцевого диапазона на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150, 176–150–664 ГГц на нарушенную функциональную активность тромбоцитов [15], гемокоагуляционные и фибринолитические свойства крови [13], газовый и электролитный состав крови [7], процессы липопероксидации и антиоксидантные свойства крови [8], функциональное состояние щитовидной железы [9], основные показатели метаболического статуса [4], уровень кортикостерона в крови [5], рецепторный аппарат формен-

ных элементов крови [2], состояние эндотелия сосудов [6] и микроциркуляцию [3]. Поскольку недостаток кислорода в органах и тканях ведет к нарушению окислительных процессов, изменяя нормальное функционирование и жизнедеятельность всего организма в целом, обуславливая ишемию и гипоксию, важным является изучение влияния электромагнитных волн на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода. Так, показано влияние данного вида излучения на реологические свойства крови и структурно-функциональные особенности эритроцитов больных стабильной стенокардией в условиях *in vitro* [10].

Все вышеизложенное дает право говорить о терапевтическом влиянии волн терагерцевого диапазона на частоте молекулярного спектра атмосферного кислорода, однако в известной литературе отсутствуют данные о возможности использования терагерцевых волн частотой 129,0 ГГц в качестве метода профилактики гемодинамических нарушений, возникающих при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

**Целью исследования** явилось установить характер влияния предварительного режима облучения терагерцевыми волнами на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц на показатели линейной скорости кровотока в магистральных артериях у экспериментальных животных.

#### Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели проводили исследование линейной скорости кровотока в магистральных артериях: брюшной аорте и бедренной артерии у 75 белых нелинейных крыс-самцов массой 180–220 г. Моделью нарушения показателей линейной скорости кровотока в магистральных артериях являлся острый иммобилизационный стресс, который воспроизводили фиксацией животных на спине в течение 3-х часов однократно. Исследуемые животные составили 5 групп по 15 особей в каждой: 1 – контрольная (интактные животные), 2 – сравнительная, включала животных в состоянии острого иммобилизационного стресса, 3, 4, 5 – опытные, содержала животных, подвергшихся 5, 15, 30-минутному терагерцевому облучению на частоте атмосферного кислорода перед острым иммобилизационным стрессом.

Участок кожи площадью 3 см<sup>2</sup> над областью мечевидного отростка грудины животных облучали электромагнитными волнами на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода 129,0 ± 0,75 ГГц с помощью аппарата КВЧ-терапии «Орбита» [1]. Облучатель располагался на расстоянии 1,5 см над поверхностью тела животного. Мощность излучения аппарата – 0,7 мВт, а плотность мощности составляла 0,2 мВт/см<sup>2</sup>.

Исследование линейной скорости кровотока в брюшной аорте и бедренной артерии осуществляли с помощью ультразвукового портативного микропроцессорного доплерографа ММ-Д-Ф («Minimax»,

Россия). Использовали ультразвуковой доплероскопический преобразователь с рабочей частотой ультразвукового зондирования 10 МГц. Регистрировались следующие показатели гемодинамики: средняя линейная скорость кровотока (V<sub>am</sub>), средняя линейная систолическая скорость кровотока (V<sub>as</sub>), средняя линейная диастолическая скорость кровотока (V<sub>ad</sub>) и градиент давления (PG).

Полученные результаты обработаны с использованием программы Statistica for Windows (версия 6.0) с помощью общепринятых параметрических и непараметрических методов статистического анализа. Большинство полученных данных не соответствовало закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений использовали U-критерий Манна-Уитни, на основании которого рассчитывались Z-критерий Фишера и показатель достоверности *p*.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Показано, что в состоянии острого иммобилизационного стресса происходит изменение показателей линейной скорости кровотока, что сопровождается статистически достоверным по сравнению с группой контроля увеличением средней линейной, средней линейной систолической, средней линейной диастолической скоростей кровотока и градиента давления (табл. 1, 2). Так, в брюшной аорте линейная скорость кровотока увеличивается на 26 %, систолическая – на 15 %, диастолическая – на 77 %, градиент давления – на 34 %. В бедренной артерии происходит возрастание линейной скорости кровотока на 50 %, систолической – на 23 %, диастолической – на 25 %, градиент давления увеличивается на 67 %.

При облучении волнами терагерцевого диапазона на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода 129,0 ± 0,75 ГГц в течение 5 минут перед острым иммобилизационным стрессом в магистральных артериях экспериментальных животных брюшной аорте и бедренной артерии наблюдается отсутствие статистически значимых различий в значениях всех исследуемых показателей линейной скорости кровотока по сравнению с интактными животными. Дальнейшее увеличение времени воздействия электромагнитными волнами терагерцевого диапазона на частотах атмосферного кислорода до 15 и 30 минут вызывают эффект, аналогичный 5-минутному облучению (см. табл. 1, 2).

Следовательно, воздействие предварительного режима терагерцевого облучения на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода 129,0 ± 0,75 ГГц в течение 5, 15 и 30 минут на гемодинамику в магистральных артериях экспериментальных животных способно оказывать антистрессорный профилактический эффект.

Таблица 1

Линейная скорость кровотока в брюшной аорте крыс-самцов при острой стресс-реакции и различных временных режимах предварительного облучения ЭМИ ТГЧ на частотах МСИП атмосферного кислорода

Показатели		Vam (средняя линейная скорость кровотока), см/с	Vas (средняя линейная систолическая скорость кровотока), см/с	Vad (средняя линейная диастолическая скорость), см/с	PG (градиент давления) мм рт. ст
Группы животных					
Контроль		15,2 (14,04;15,8)	34,5 (32,93;37,64)	3,13 (0,78;4,7)	0,46 (0,4;0,54)
Иммобилизационный стресс		17,7 (17,17;20,6) $Z_1 = 4,33$ $p_1 = 0,000015$	40,56 (35,28;43,91) $Z_1 = 2,65$ $p_1 = 0,007941$	3,92 (3,13;6,27) $Z_1 = 2,07$ $p_1 = 0,038089$	0,64 (0,49;0,73) $Z_1 = 2,63$ $p_1 = 0,008443$
Предварительный режим терагерцевой облучения общей продолжительностью (мин)	5	15,35 (14,35;16,61) $Z_1 = 0,53$ $p_1 = 0,596702$ $Z_2 = 3,44$ $p_2 = 0,000583$	34,5 (32,93;36,07) $Z_1 = 0$ $p_1 = 1$ $Z_2 = 2,57$ $p_2 = 0,010166$	0,78 (-2,36;4,7) $Z_1 = 1,17$ $p_1 = 0,241322$ $Z_2 = 2,38$ $p_2 = 0,017258$	0,46 (0,4;0,51) $Z_1 = 0,076$ $p_1 = 0,939743$ $Z_2 = 2,49$ $p_2 = 0,012612$
	15	16,15 (14,35;16,87) $Z_1 = 0,53$ $p_1 = 0,596702$ $Z_2 = 3,36$ $p_2 = 0,000769$ $Z_3 = 0,19$ $P_3 = 0,850107$	36,78 (30,58;36,85) $Z_1 = 0,15$ $p_1 = 0,879829$ $Z_2 = 2,72$ $p_2 = 0,006502$ $Z_3 = 0,3$ $P_3 = 0,762369$	0,78 (0,1;2,35) $Z_1 = 1,55$ $p_1 = 0,121225$ $Z_2 = 2,99$ $p_2 = 0,002827$ $Z_3 = 0,11$ $P_3 = 0,909722$	0,5 (0,36;0,51) $Z_1 = 0,076$ $p_1 = 0,939743$ $Z_2 = 2,57$ $p_2 = 0,010166$ $Z_3 = 0,3$ $P_3 = 0,762369$
	30	16,5 (15,74;16,61) $Z_1 = 0,907$ $p_1 = 0,364347$ $Z_2 = 3,33$ $p_2 = 0,000881$ $Z_3 = 1,09$ $P_3 = 0,273037$ $Z_4 = 0,76$ $P_4 = 0,449692$	37,27 (32,93;39,2) $Z_1 = 0,98$ $p_1 = 0,325752$ $Z_2 = 1,74$ $p_2 = 0,0821$ $Z_3 = 1,02$ $P_3 = 0,30749$ $Z_4 = 1,32$ $P_4 = 0,185878$	1,56 (0,78;3,13) $Z_1 = 1,13$ $p_1 = 0,25684$ $Z_2 = 2,83$ $p_2 = 0,004587$ $Z_3 = 0,6$ $P_3 = 0,54535$ $Z_4 = 0,98$ $P_4 = 0,325752$	0,525 (0,4;0,6) $Z_1 = 0,907$ $p_1 = 0,364347$ $Z_2 = 1,59$ $p_2 = 0,112412$ $Z_3 = 0,94$ $P_3 = 0,344705$ $Z_4 = 1,17$ $P_4 = 0,241322$

Примечание: в каждом случае приведены средняя величина (медиана – Me), нижний и верхний квартили (25%;75%) из 15 измерений.

$Z_1, p_1$  – по сравнению с группой контроля;  $Z_2, p_2$  – по сравнению с группой животных в состоянии стресса;  $Z_3, p_3$  – по сравнению с группой животных, подвергнутых предварительному облучению терагерцевыми волнами общей продолжительностью 5 мин перед стрессом;  $Z_4, p_4$  – по сравнению с группой животных, подвергнутых предварительному облучению терагерцевыми волнами общей продолжительностью 15 мин перед стрессом.

Иммобилизация животных приводит к развитию общего адаптационного синдрома или стресса, в основе которого лежит активация стресс-реализующих систем, главным образом кортикотропин-рилизинг фактора, адренкортикотропного гормона, глюкокортикоидов и катехоламинов.

Катехоламины и глюкокортикостероиды являются мощными вазоконстрикторами, и вследствие их избыточного и длительного поступления в кровь происходит сужение сосудов, увеличивается общее периферическое сопротивление, что, несомненно, приводит к нарушению гемодинамики и адекватного кровоснабжения органов и тканей.

Таблица 2

Линейная скорость кровотока в бедренной артерии крыс-самцов при острой стресс-реакции и различных временных режимах предварительного облучения ЭМИ ТГЧ на частотах МСИП атмосферного кислорода

Показатели		Vam (средняя линейная скорость кровотока), см/с	Vas (средняя линейная систолическая скорость кровотока), см/с	Vad (средняя линейная диастолическая скорость), см/с	PG (градиент давления) мм рт. ст
Группы животных					
Контроль		9,67 (8,48;10,39)	21,17 (19,6;22,74)	-1,57 (-2,36;0,78)	0,17 (0,14;0,19)
Иммобилизационный стресс		13,13 (12,01;13,91) $Z_1 = 4,46$ $p_1 = 0,000008$	24,30 (23,52;28,23) $Z_1 = 3,86$ $p_1 = 0,000115$	1,56 (0,78;3,92) $Z_1 = 3,65$ $p_1 = 0,000262$	0,23 (0,21;0,33) $Z_1 = 3,795$ $p_1 = 0,000148$
Предварительный режим терагерцевого облучения общей продолжительностью (мин)	5	9,8 (9,33;10,86) $Z_1 = 0,76$ $p_1 = 0,449692$ $Z_2 = 3,78$ $p_2 = 0,00157$	19,99 (19,6;21,17) $Z_1 = 0,91$ $p_1 = 0,364347$ $Z_2 = 3,48$ $p_2 = 0,000507$	-0,395 (-1,57;0,1) $Z_1 = 0,87$ $p_1 = 0,384674$ $Z_2 = 2,53$ $p_2 = 0,01133$	0,15 (0,14;0,17) $Z_1 = 0,91$ $p_1 = 0,364347$ $Z_2 = 3,48$ $p_2 = 0,000507$
	15	9,79 (7,81;10,23) $Z_1 = 0,15$ $p_1 = 0,879829$ $Z_2 = 3,78$ $p_2 = 0,000157$ $Z_3 = 0,76$ $p_3 = 0,449692$	21,2 (20,38;23,52) $Z_1 = 0,83$ $p_1 = 0,40568$ $Z_2 = 2,49$ $p_2 = 0,012612$ $Z_3 = 1,55$ $p_3 = 0,121225$	-1,57 (-1,57;0,1) $Z_1 = 0,19$ $p_1 = 0,850107$ $Z_2 = 2,985$ $p_2 = 0,002827$ $Z_3 = 0,87$ $p_3 = 0,384674$	0,17 (0,16;0,21) $Z_1 = 0,91$ $p_1 = 0,364347$ $Z_2 = 2,49$ $p_2 = 0,012612$ $Z_3 = 1,66$ $p_3 = 0,096305$
	30	9,3 (9,07;9,96) $Z_1 = 0,075$ $p_1 = 0,939743$ $Z_2 = 3,78$ $p_2 = 0,000157$ $Z_3 = 1,13$ $p_3 = 0,25684$ $Z_4 = 0,15$ $p_4 = 0,879829$	22,4 (21,17;22,74) $Z_1 = 1,44$ $p_1 = 0,150928$ $Z_2 = 2,27$ $p_2 = 0,023343$ $Z_3 = 2,15$ $p_3 = 0,03121$ $Z_4 = 0,42$ $p_4 = 0,677585$	-1,57 (-2,36; -1,57) $Z_1 = 0,87$ $p_1 = 0,384674$ $Z_2 = 3,44$ $p_2 = 0,000583$ $Z_3 = 2,23$ $p_3 = 0,025749$ $Z_4 = 1,36$ $p_4 = 0,173618$	0,19 (0,17;0,19) $Z_1 = 1,74$ $p_1 = 0,0821$ $Z_2 = 2,27$ $p_2 = 0,023343$ $Z_3 = 2,65$ $p_3 = 0,008151$ $Z_4 = 0,64$ $p_4 = 0,520523$

Примечание: в каждом случае приведены средняя величина (медиана – Me), нижний и верхний квартили (25%;75%) из 15 измерений.

$Z_1, p_1$  – по сравнению с группой контроля;  $Z_2, p_2$  – по сравнению с группой животных в состоянии стресса;  $Z_3, p_3$  – по сравнению с группой животных, подвергнутых предварительному облучению терагерцевыми волнами общей продолжительностью 5 мин перед стрессом;  $Z_4, p_4$  – по сравнению с группой животных, подвергнутых предварительному облучению терагерцевыми волнами общей продолжительностью 15 мин перед стрессом.

Посредниками действия электромагнитного излучения терагерцевого диапазона на частотах атмосферного кислорода в клетках и биологических жидкостях являются активные формы кислорода (АФК) [12]. Они образуются ферментативно за счет изменения гидратации белковых молекул и повы-

шения до определенного уровня активности НАДФН оксидазы, циклооксигеназы, ксантинооксидазы, при этом их концентрация поддерживается на стационарном уровне. АФК, в свою очередь, с участием  $Ca^{2+}$  стимулируют растворимую гуанилатциклазу, накопление цГМФ в клетках эн-

дотелия сосудов и повышение активности NO-синтазы, что увеличивает продукцию NO. Это может быть одним из механизмов осуществления как антистрессорного, так и вазодилатирующего эффектов терагерцевых волн на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода  $129,0 \pm 0,75$  ГГц, так как синтезированный оксид азота способен связываться в комплексы и образовывать своеобразное депо в эндотелии сосудов, из которого при необходимости возможно его освобождение [14].

### Заключение

На экспериментальной модели нарушений линейной скорости кровотока в магистральных артериях при остром иммобилизационном стрессе доказано, что предварительный режим терагерцевого облучения на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода  $129,0 \pm 0,75$  ГГц в течение 5, 15 и 30 минут способен оказывать антистрессорный эффект. Это делает возможным использование данного вида излучения для профилактики гемодинамических нарушений, возникающих при ряде патологических состояний.

### Список литературы

1. Аппарат для лечения электромагнитными волнами крайних высоких частот / Бешкий О.В., Креницкий А.П., Майборodin А.В., Тупикин В.Д. – Патент «Роспатента» на полезную модель № 50835 от 27 января 2006.
2. Влияние электромагнитного излучения терагерцевого диапазона на частотах оксида азота на постстрессорные нарушения состава углеводного компонента и активности гликопротеидных рецепторов тромбоцитов / В.Ф. Киричук, А.Н. Иванов, Е.В. Андронов // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2010. – № 5. – С. 39–46.
3. Восстановление микроциркуляторных нарушений электромагнитным излучением терагерцевого диапазона на частотах оксида азота у белых крыс при остром стрессе / В.Ф. Киричук, А.Н. Иванов, Т.С. Кириязи // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т.151. – № 3. – С. 259–262.
4. Восстановление основных показателей метаболического статуса терагерцевыми волнами на частотах оксида азота 150,176–150,664 ГГц в условиях эксперимента / В.Ф. Киричук, А.А. Цымбал, А.П. Креницкий и др. // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2011. – № 1. – С. 30–35.
5. Изменения уровня кортикостерона в крови у экспериментальных животных при воздействии терагерцевыми волнами на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц на фоне острого и длительного стресса / В.Ф. Киричук, А.А. Цымбал, О.Н. Антипова // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2011. – № 8. – С. 23–29.
6. Изменение функционального состояния эндотелия и периферической перфузии под влиянием электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах оксида азота у белых крыс в состоянии острого иммобилизационного стресса / В.Ф. Киричук, А.Н. Иванов, Т.С. Кириязи // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2010. – № 12. – С. 30–37.

7. Киричук В.Ф., Цымбал А.А. Изменения газового и электролитного состава крови под влиянием терагерцевого излучения на частотах оксида азота 150,176–150,664 ГГц в условиях стресса // В.Ф. Киричук, А.А. Цымбал // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011. – № 1. – С. 49–51.

8. Киричук В.Ф., Цымбал А.А. Влияние терагерцевого излучения на частотах оксида азота на интенсивность процессов липопероксидации и антиоксидантные свойства крови в условиях стресса / В.Ф. Киричук, А.А. Цымбал // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – № 8. – С. 166–169.

9. Киричук В.Ф., Цымбал А.А. Использование электромагнитного излучения терагерцевого диапазона на частотах оксида азота для коррекции функционального состояния шитовидной железы при стрессе / В.Ф. Киричук, А.А. Цымбал // Вестник РАМН. – 2010. – № 4. – С. 37–40.

10. Киричук В.Ф. Гемореология и электромагнитное излучение КВЧ-диапазона / В.Ф. Киричук, Л.И. Малинова, А.П. Креницкий и др. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2003.

11. Оганов Р.Г. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиология. – 2007. – Т.6, № 8. – С. 7–14.

12. Поцелуева М.М. Образование реактивных форм кислорода в водных растворах под действием электромагнитного излучения КВЧ-диапазона / М.М. Поцелуева, А.В. Пустовидко, Ю.В. Евтодиенко // Доклады академии наук. – 1998. – № 3. – С. 415–418.

13. Применение терагерцевого излучения на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц для коррекции гемокоагуляционных и фибринолитических расстройств / В.Ф. Киричук, А.А. Цымбал, А.П. Креницкий и др. // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2009. – № 9. – С. 11–16.

14. Пшенникова М.Г. Депонирование оксида азота у крыс различных генетических линий и его роль в антистрессорном эффекте адаптации к гипоксии / Пшенникова М.Г., Смирин Б.В., Бондаренко О.Н. // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86 № 2. – С. 174–181.

15. Электромагнитное излучение терагерцевого диапазона на частотах оксида азота в коррекции и профилактике нарушений функциональной активности тромбоцитов у белых крыс при длительном стрессе / В.Ф. Киричук, А.Н. Иванов, О.Н. Антипова и др. // Цитология. – 2007. – Т.49. – № 6. – С. 484–490.

### References

1. *Apparatus for the treatment of electromagnetic waves of extremely high frequency* O.V. Betsky, Krenitsky AP Mayborodin AV Tupikin VD – Patent «Rospatent» a useful model № 50835 of 27 January 2006.
2. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Andronov E.V. *Influence of Terahertz Electromagnetic Waves with Frequencies of Nitrogen Oxide on Post Stress Disorders of Carbohydrate Component and Activity of Platelet Glycoprotein Receptors – Biomedical Radioelectronics*, 2010, no. 5, pp. 39–46.
3. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Kiriyazi T.S. *Correction of microcirculatory disturbances with terahertz electromagnetic radiation at nitric oxide frequencies in albino rats under conditions of acute stress – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2011, Vol. 151, no. 3, pp. 259–262.
4. Kirichuk V.F., Tsymbal A.A., Krenitsky A.P. *Recovery of Primary Indices of Metabolic Status by Exposure to Terahertz Electromagnetic Waves with Frequencies of Nitrogen Oxide (150.176 – 150.64 GHz) as a Result of Expiration – Biomedical Radioelectronics*, 2011, no. 1, pp. 30–35.
5. Tsymbal A.A., Kirichuk V.F., Antipova O.N. *Changes of Concentration of Adrenocorticotrophic Hormone in Blood of Experimental Animals as a Result of Exposure to Terahertz Elec-*

*tromagnetic Waves with 129.0 GHz Frequency of Atmospheric Oxygen During Acute and Continuous Stress – Biomedical Radioelectronics*, 2011, no. 8, pp. 23–29.

6. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Kiriya T.S. *Changes in Functional State of Endothelium and Peripheral Perfusion of Albino Rats with Acute Immobilization Stress as a Result of Exposure to Terahertz Electromagnetic Waves with Frequencies of Nitrogen Oxide – Biomedical Radioelectronics*, 2010, no. 12, pp. 30–37.

7. Tsymbal A.A., Kirichuk V.F. *Changes in Blood Gas and Electrolyte Concentration Caused by Exposure to Terahertz Radiation with Frequencies of 150.176 – 150.64 GHz During Stress – Pathologic Physiology and Experimental Therapy*, 2011, no. 1, pp. 49–51.

8. Kirichuk V.F., Tsymbal A.A. *Effects of terahertz irradiation at nitric oxide frequencies on intensity of lipoperoxidation and antioxidant properties of the blood under stress conditions – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2009, Volume 148, no 2, pp. 200–3.

9. Kirichuk V.F., Tsymbal A.A. *Application of Terahertz Electromagnetic Waves with Frequencies of Nitrogen Oxide for Correction of Functional Status of Thyroid Body During Stress – Bulletin of Russian Academy of Medical Sciences*, 2010, no. 4, pp. 37–40.

10. Kirichuk V.F. *Hemorheology and electromagnetic radiation EHF Saratov: Saratov State Medical University in 2003*.

11. Oganov R.G. *Demographics and cardiovascular disease in Russia: Cardiology*. 2007. T.6, no. 8. pp. 7–14.

12. Potselueva M.M., Pustovidko A.V., Evtodienko Yu.V. *The formation of reactive oxygen species in aqueous solution under the influence of electromagnetic radiation EHF – Doklady Akademii Nauk*, 1998, no. 3, pp. 415–418.

13. Kirichuk V.F., Tsymbal A.A., Krenitsky A.P. *Application of Terahertz Electromagnetic Waves with 129.0 GHz Frequency of Atmospheric Oxygen for Blood Clotting and Fibrinolytic Disorder Treatment – Biomedical Radioelectronics*, 2009, no. 9, pp. 11–16.

14. Pshennikova M.G., Smirin B.V., Bondarenko O.N. *Deposition of nitrogen oxide in rats of different genetic lines and its role in the anti-stress effect of adaptation to hypoxia – Russian Journal of Physiology named after N.M. Sechenov*, 2000, Volume 86, no. 2, pp. 174–181.

15. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Antipova O.N. *Electromagnetic radiation of the terahertz range at the nitric oxide frequency in correction and prophylaxis of functional activity disorders in thrombocytes of white rats under long-term stress – Cytology*, 2007, Vol. 49, no. 6, pp. 484–490.

#### Рецензенты:

Андронов Е.В., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии им. И.А. Чувевского, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Токаева Л.К., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии им. И.А. Чувевского, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 04.04.2013.

УДК 616-001.17:616-092.9:6.16-0.92.19

## ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА

<sup>1</sup>Костина О.В., <sup>1</sup>Перетягин С.П., <sup>2</sup>Фишкин А.О., <sup>1</sup>Ларионова К.Д.

<sup>1</sup>ФГБУ «ННИИТО» Минздрава России, Нижний Новгород,  
e-mail: olkosta@rambler.ru;

<sup>2</sup>ФГБУ «Нижегородский государственный университет  
им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород

Работа посвящена изучению особенностей перекисного окисления липидов в различных тканях в условиях экспериментального термического ожога. Показатели про- и антиоксидантного статуса исследовались в печени, легких, сердце и почках крыс на 3, 7 и 10 сутки после ожога. Установлена органоспецифичность реакций на ожоговую травму в виде разной степени выраженности изменений перекисных процессов и активности антиоксидантной системы защиты. В наибольшей степени подверженным травматическому стрессу оказались легкие, что проявилось в развитии в них окислительного стресса. В печени обожженных животных отмечалась компенсаторная активация антиоксидантной защиты, не позволяющая развиваться окислительному стрессу. В сердце наблюдалась тенденция к гипометаболизму. Выявлено, что почки более устойчивы к процессам липопероксидации за счет роста антиоксидантной активности.

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность, ожог, органоспецифичность

## SPECIFIC FEATURES OF LIPID PEROXIDATION IN DIFFERENT ORGANS IN THE CONDITIONS OF AN EXPERIMENTAL THERMAL BURN

<sup>1</sup>Kostina O.V., <sup>1</sup>Peretyagin S.P., <sup>2</sup>Fishkin A.O., <sup>1</sup>Larionova K.D.

<sup>1</sup>Research Institute of Traumatology and Orthopedics of the Russian Federation Ministry  
of Health, Nizhny Novgorod, e-mail: olkosta@rambler.ru;

<sup>2</sup>Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod

This work is devoted to studying of features of lipid peroxidation in various tissues in the conditions of an experimental thermal burn. Parameters of the pro- and antioxidant status were investigated in rats liver, lungs, heart and kidneys. The specificity of reactions to a burn trauma in the form of different degree of expressiveness of lipid peroxidation changes process and changes of antioxidant activity in various organs is established. In the most affected traumatic stress were the lungs, which manifested itself in the development of oxidative stress. There was observed the compensatory activation of antioxidant protection in the liver of burned animals, not allowing to develop oxidative stress. The tendency to hypometabolism was observed in the heart. It is revealed, that the kidneys are more resistant to the processes of lipid peroxidation due to the growth of antioxidant activity.

**Keywords:** lipid peroxidation, antioxidant activity, burn, specificity reactions in various organs

Термическая травма является тяжелой формой патологии и проявляется не только развитием локальных стереотипных сосудисто-тканевых изменений, но и формированием синдрома системного воспалительного ответа, сопровождающегося усилением образования активных форм кислорода. Вначале этот процесс носит защитный характер, поскольку направлен против патогенных микроорганизмов [3]. В числе последствий активации свободнорадикальных механизмов – перекисное окисление липидов (ПОЛ) биологических мембран, направленное на адаптивное в условиях гиперметаболизма повышение клеточной проницаемости. Однако в связи с безудержной самоподдерживаемой инициацией ПОЛ может происходить не только модификация клеточной стенки, но и ее альтерация, приводящая к повышению микроваскулярной проницаемости и системному поражению органов и тканей [5]. В связи с этим актуальна проблема изучения механизмов сво-

боднорадикальных процессов при нарушении функций организма человека. **Цель данной работы** – изучить развитие окислительного стресса в различных органах в условиях экспериментального ожога.

### Материалы и методы исследования

Объектом исследования являлись 30 крыс линии Vistar мужского пола массой 200–250 г, которые содержались на общем рационе вивария. Животные были разделены на следующие группы: 1 группа – контрольная ( $n = 15$ ), 2 группа – опытная ( $n = 15$ ). Животным опытной группы в условиях общей анестезии эфиром наносили ожог II–II степени кипятком на эпилированных от шерсти 20% поверхности тела. Печень, почки, сердце и легкие извлекали под эфирным наркозом на третьи, седьмые, десятые сутки после ожога, перфузировали физиологическим раствором, гомогенизировали. Полученные гомогенаты органов использовали для дальнейших исследований.

Активность процессов свободнорадикального окисления (СРО) изучали с помощью метода индуцированной биофлюоресценции [2] на биолюминометре БХЛ-07 (Н. Новгород). Оценивались следующие параметры хемилюминограммы:

$tg\ 2\alpha$  – показатель, характеризующий скорость спада процессов свободнорадикального окисления в плазме и свидетельствующий об антиоксидантном потенциале.

S – светосумма хемилюминесценции за 30 с – отражает потенциальную способность биологического объекта к свободнорадикальному окислению.

Уровень малонового диальдегида (МДА) в гомогенате органов оценивался по методу Uchiyama M. и Mihara M. [7].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica. Достоверность различий между группами оценивали с использованием критерия Ньюмана–Кейлса.

### Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования в гомогенате легких животных опытной группы показали изменения светосуммы хемилюминесценции, характеризующей способность к генерации свободных радикалов: на 3-и сутки после моделирования ожоговой травмы зафиксировано незначитель-

ное возрастание светосуммы по сравнению с показателем интактных животных, на 7-е сутки показатель увеличился на 35%, на 10-е сутки – на 38% (табл. 1). Повышение концентрации свободных радикалов (в том числе активных форм кислорода) вызывает вазоконстрикцию капилляров легких, которая сопровождается явлениями развивающегося травматического стресса, ведет к гипоксемии и усугубляет нарушения свободнорадикальных процессов [6]. Активацию СРО подтверждает выявленное нами резкое увеличение промежуточного продукта липопероксидации – МДА, максимально выраженное на 7-е сутки после травмы до 153% ( $p < 0,05$ ) по отношению к контролю. К 10-м суткам данный показатель превышал значения, полученные у интактных животных на 87% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, дезадаптивно повышенный уровень МДА может быть дополнительным маркером острого паренхиматозного поражения легких [5].

Таблица 1

Динамика показателей перекисного окисления липидов в гомогенате легких обожженных крыс

Сутки после ожога	$I_{\max}$ , усл. ед	S, усл. ед	$tg\ 2\alpha$ , усл. ед.	МДА, ед. опт. пл.
Контроль	111,38 ± 5,13	880,56 ± 45,75	33,28 ± 1,83	3,44 ± 0,004
3 сут.	102,80 ± 7,01	891,20 ± 75,69	22,50 ± 0,63*	7,3 ± 0,33*
7 сут.	166,30 ± 3,67	1191,00 ± 59,64	47,10 ± 1,28*	8,7 ± 0,83*
10 сут.	198,60 ± 6,46	1218,40 ± 76,89	66,95 ± 3,11*	6,43 ± 0,48*

Примечание. \* – различия статистически значимы по сравнению с контролем.

По данным индуцированной биохемилюминесценции антиоксидантный потенциал ( $tg\ 2\alpha$ ) в легких был снижен на 3-и сутки после травмы на 32% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Наблюдаемое нами усиление перекисных процессов в этот период (увеличение количества МДА на 114%, тенденция к возрастанию светосуммы хемилюминесценции) на фоне значимого угнетения антиоксидантной системы свидетельствовало о развитии окислительного стресса. В дальнейшем показатель общей АОА увеличился на 42% ( $p < 0,05$ ) на 7-е сутки. На 10-е сутки исследуемый показатель возрос на 101% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем интактных животных, что связано с адекватными адаптационными перестройками в метаболизме, свидетельством чему является снижение к 10-м суткам уровня МДА.

В опытной группе животных интенсивность индуцированной хемилюминесценции в гомогенате печени – основного органа детоксикации – осталась без значительных изменений. В то же время зарегистрировано

значительное повышение уровня МДА на 7-е сутки после травмы – на 57% ( $p < 0,05$ ) с возвращением к исходному уровню на 10-е сутки. Активация процессов ПОЛ в печени сдерживалась адаптивным увеличением системы аниоксидантной защиты: на 3-и сутки  $tg\ 2\alpha$  достигал 124% ( $p < 0,05$ ), на 7-е сутки – 118%, на 10-е сутки – 136% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с интактными животными.

Наблюдаемые явления можно объяснить следующим образом. Основной причиной свободнорадикального поражения клеточных мембран, как гепатоцитов, так и других тканей организма, являются нарушения центральной и периферической гемодинамики, реологических свойств крови, вследствие чего происходит блок печеночной циркуляции и ишемия [6]. Значительную роль в развитии этих процессов играет массивное поступление в кровеносное русло токсинов, влияющих на процессы ПОЛ [1]. В печени обожженных животных отмечалось достаточно быстрое включение (на 3-и сутки после травмы) адаптационной

перестройки в метаболизме, проявляющиеся в компенсаторной активации антиоксидантной защиты, не дающей развиться окислительному стрессу. Рост АОА имеет

большое значение еще и по той причине, что в случае её недостаточности в печени может происходить срыв всей системы детоксикации [4].

**Таблица 2**

Динамика показателей хемилюминесценции в гомогенате печени обожженных животных

Сутки после ожога	$I_{\max}$ , усл. ед	$S$ , усл. ед	$\text{tg } 2\alpha$ , усл. ед.	МДА, ед. опт. пл.
Контроль	418,51 ± 41,24	1935,37 ± 83,73	124,63 ± 8,10	8,37 ± 0,52
3 сут.	414,40 ± 6,20	1839,80 ± 129,24	154,10 ± 5,41*	7,53 ± 0,79
7 сут.	380,56 ± 14,60	1712,60 ± 46,65	146,50 ± 8,15	13,15 ± 0,69*
10 сут.	432,90 ± 13,90	1907,40 ± 23,63	169,10 ± 8,59*	8,32 ± 0,52

Примечание. \* – различия статистически значимы по сравнению с контролем.

В результате проведенных исследований интенсивности липопероксидации в гомогенате почек получены следующие результаты. Значения светосуммы хемилюминесценции снижались одновременно с продуктами ПОЛ, МДА на 7-е сутки составлял 60% от исходной величины ( $p < 0,05$ ). Значение  $\text{tg } 2\alpha$ , харак-

теризующее антиоксидантный потенциал, к 3-м и 7-м суткам увеличилось в среднем на 18%, к 10-м суткам – на 44% ( $p < 0,05$ ) по отношению к контролю (табл. 3). Таким образом, в почках, как и в печени, наблюдалось превалирование антиоксидантного потенциала над процессами липопероксидации.

**Таблица 3**

Динамика показателей хемилюминесценции в гомогенате почках обожженных животных

Сутки после ожога	$I_{\max}$ , усл. ед	$S$ , усл. ед	$\text{tg } 2\alpha$ , усл. ед.	МДА, ед. опт. пл.
Контроль	230,78 ± 23,78	1414,44 ± 122,02	52,67 ± 5,06	10,02 ± 1,06
3 сут.	207,20 ± 9,23	1277,40 ± 40,87	62,38 ± 1,39	8,18 ± 0,79
7 сут.	221,20 ± 15,75	1291,50 ± 70,78	62,13 ± 3,15	5,96 ± 0,51*
10 сут.	244,80 ± 5,58	1297,40 ± 42,00	75,70 ± 1,45*	8,18 ± 0,50

Примечание. \* – различия статистически значимы по сравнению с контролем.

В результате проведенных исследований в гомогенате сердца нами было выявлено, что у обожженных животных светосумма хемилюминесценции снижалась

по сравнению с интактной группой крыс. Наиболее выражено это происходило на 7-е сутки после травмы (снижение на 36%) (табл. 4).

**Таблица 4**

Динамика показателей хемилюминесценции в гомогенате сердца обожженных животных

Сутки после ожога	$I_{\max}$ , усл. ед	$S$ , усл. ед	$\text{tg } 2\alpha$ , усл. ед.	МДА, ед. опт. пл.
Контроль	110,90 ± 3,82	827,80 ± 36,05	31,00 ± 1,78	6,82 ± 0,79
3 сут.	107,70 ± 3,37	661,60 ± 27,62*	31,70 ± 1,24	4,00 ± 0,60*
7 сут.	88,80 ± 2,49*	545,84 ± 20,40*	25,45 ± 0,90	6,93 ± 0,27
10 сут.	91,60 ± 5,45*	610,60 ± 37,10*	27,00 ± 1,64	6,17 ± 0,50

Примечание. \* – различия статистически значимы по сравнению с контролем.

На 10-е сутки показатель светосуммы был снижен на 26%. Параллельные изменения происходили и с другим параметром хемилюминограммы –  $I_{\max}$ , характеризующим интенсивность перекисных процессов. Концентрация малонового диальдегида на третьи сутки после травмы статистически значимо снижалась на 59% ( $p < 0,05$ ) по

сравнению с интактными животными, что в совокупности может свидетельствовать о недостаточности системы биологического окисления. К седьмым суткам этот показатель возрос, что свидетельствовало об усилении перекисных процессов, не превышающих, однако, значений контрольной группы. На 10-е сутки произошло

незначительное снижение концентрации исследуемого метаболита (на 9,5% относительно контроля). Общая антиоксидантная активность в исследуемом органе имела тенденцию к снижению на 7-е и 10-е сутки в среднем на 15% и наряду с падением интенсивности процессов пероксидации свидетельствовала о напряжении окислительно-восстановительных процессов миокарда, несущего максимальные энергетические затраты по жизнеобеспечению организма в период формирования полиорганной недостаточности.

### Заключение

Таким образом, проведенные исследования на модели термического поражения показали активацию свободнорадикальных процессов в клетках различной морфофункциональной значимости, которая безусловно, вносит вклад в прогрессирование патологического состояния. Также выявлена органоспецифичность реакций на травму в виде разнонаправленности изменений перекисных процессов и активности антиоксидантной системы защиты в легких, печени, почках и сердце обожженных крыс. В наибольшей степени подверженным травматическому стрессу оказались легкие, что проявилось в развитии в них окислительного стресса. В печени обожженных животных отмечалась компенсаторная активация антиоксидантной защиты, не позволяющая развиваться окислительному стрессу. В сердце наблюдалась тенденция к гипометаболизму, которая может способствовать дисфункции этого органа. Выявлено, что почки более устойчивы к процессам липопероксидации за счет роста антиоксидантной активности. Увеличение уровня АФК и продуктов ПОЛ у пострадавших с обширными ожогами кожи способствует нарушению функционирования всех без исключения систем и должно учитываться в лечении больных.

### Список литературы

1. Козинец Г.П., Слесаренко С.В., Радзиховский А.П. Ожоговая интоксикация. Патогенез клиника, принципы лечения. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 23 с.
2. Кузьмина Е.И., Нелубин А.С., Щенникова М.К. Применение индуцированной хемилюминесценции для оценок свободнорадикальных реакций в биологических субстра-

тах. Биохимия и биофизика микроорганизмов. – Горький, 1983. – С. 41–48.

3. Полотова Н.В., Чеснокова Н.П., Островский Н.В. Активация свободнорадикального окисления – эфферентное звено реализации цитопатогенных эффектов ожоговой травмы // Вестник новых мед.технологий – 2009 – № 2. – С. 68–71.

4. Тиунов Л.А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты // Вестник РАМН – 1995. – № 3. – С. 9–13

5. Ушакова Т.А. Адаптивные реакции у тяжелообожженных в условиях интенсивной терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 59 с.

6. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике (теоретическое обоснование и стратегия поведения). – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 128 с.

7. Uchiyama M., Mihara M. *Analit. biochem.* – 1978. – Vol. 86. – P. 271.

### References

1. Kozinets G.P., Slesarenko S.V., Radzikhovskiy A.P. *Ozhogovaya intoksikatsiya. Patogenez, klinika, printsipy lecheniya* [Birn intoxication. Pathogenesis, clinic, principles of treatment]. Moscow, MEDpress-inform, 2005. 23 p.

2. Kuzmina E.I., Nelubin A.S., Schennikova M.K. *Bookhimiya i biofizika mikroorganizmov* [Biochemistry and biophysics of microorganisms]. Gorky, 1983. pp. 41–48.

3. Polutova N.V., Chesnokova H.P., Ostrovskiy N.V. *Vestnik novykh med.tekhnologiy.* 2009, no. 2, pp. 68–71.

4. Tiunov L.A. *Vestnik RAMN.* 1995, no. 3, pp. 9–13.

5. Ushakova T.A. *Adaptivnye reaksii u tyazheleobozhennykh v usloviyakh intensivnoy terapii* [Adaptive reactions in severely burned patients in the context of intensive therapy]. Abstract of dissertation, Moscow, 2008. 59 p.

6. Shanin Yu.N., Shanin V.Yu., Zinovev E.V. *Antioksidantnaya terapiya v klinicheskoy praktike* [Antioxidant therapy in clinical practice]. Saint-Petersburg, ELBI-SPb, 2003. 128 p.

7. Uchiyama M., Mihara M. *Analit.biochem.* 1978. Vol. 86. pp. 271.

### Рецензенты:

Мушина И.В., д.б.н., профессор, заведующая ЦНИЛ НИИ ПФМ НижГМА, заведующая кафедрой нормальной физиологии им. Н.Ю. Беленкова, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород;

Крылов В.Н., д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой физиологии и биохимии, ФБГОУ «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 04.04.2013.

УДК 616-08-035

## МЕТОДОЛОГИЯ И АЛГОРИТМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ЭКСТРЕННОГО ДРЕНИРОВАНИЯ ЧАШЕЧНО-ЛОХАНОЧНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧКИ ПРИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

<sup>1</sup>Коцарь А.Г., <sup>2</sup>Криковцов С.И.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Юго-Западный государственный университет», Курск;

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Шебекинская ЦРБ», Белгородская область, Шебекино, e-mail: litoklast@mail.ru

В работе описывается метод выбора способа экстренного дренирования верхних мочевых путей почек при мочекаменной болезни с использованием аппарата нечеткой логики принятия решений. Сформирован словарь информативных признаков и алфавит классов. Разработаны формулы расчета функций принадлежности по данным признакам, по значениям которых с помощью итерационного правила логического вывода рассчитываются коэффициенты уверенности в принадлежности обследуемого объекта к искомому классу. На основании сравнения полученных значений с пороговыми коэффициентами уверенности производится дефазификация вывода. На основании полученных решающих правил разработан алгоритм управления выбором метода дренирования почки при уролитиазе. Для проверки эффективности «срабатывания» синтезированных решающих правил отобрано 61 законченные случаи мочекаменной болезни пациентов, у которых проводилось экстренное дренирование, и 61 пациент без дренирования верхних мочевых путей. На основании синтезированных решающих правил сформированы выводы автоматизированной системы по целесообразности дренирования у данных пациентов. Проверка сравнения врачебного и автоматизированного оценивания свидетельствует о высокой диагностической эффективности (0,95) синтезированных решающих правил.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, дренирование, нечеткая логика, экспертная система

## METHODOLOGY AND ALGORITHMIZATION EMERGENCY DRAINAGE OF PYELOCALICEAL RENAL SYSTEM IN UROLITHIASIS WITH USING FUZZY LOGIC

<sup>1</sup>Kotsar A.G., <sup>2</sup>Krikovtsov S.I.

<sup>1</sup>Southwest State University, Kursk;

<sup>2</sup>Central Regional Hospital of Shebekino, Shebekino, e-mail: litoklast@mail.ru

The article describes a method of fuzzy logic for selecting the type of urgent drainage the upper urinary tract in urolithiasis. Formed dictionary informative features and alphabet of classes. Developed the formula for calculating the membership functions according to the features, and using an iterative rule, calculate the coefficient of confidence in the examined object belonging to the desired class. By comparing the values obtained with the threshold values of the coefficients of confidence is defuzzification conclusion. Based on these decision rules, we developed an algorithm for selecting the method of drainage the kidney in urolithiasis. The research of the effectiveness the synthesized decision rules was conducted. We made a retrospective analysis of the evidence obtained on 61 patients with urgent drainage the upper urinary tract and 61 – without drainage treated for urolithiasis in the urological department of the Kursk Emergency Hospital in 2010. Using decision rules were calculated curative conclusions for these patients. Comparison of medical and automated decision demonstrates the high diagnostic efficiency (0.95) synthesized decision rules.

**Keywords:** urolithiasis, drainage, fuzzy logic, expert system

Мочекаменная болезнь (МКБ) – распространенное, социально значимое заболевание, поражающее 1–5% населения планеты [7]. Больные МКБ составляют 30–40% урологических больных в стационаре [2]. У 60–70% больных течение болезни осложняется присоединением инфекции [4]. На фоне ретенционных изменений, развивающихся при нарушении пассажа мочи, у больных с камнями мочеточника складываются предпосылки для развития тяжелых гемодинамических нарушений в почке, которые способствуют активизации и прогрессированию воспаления [5] и требуют экстренного дренирования верхних мочевых путей.

На сегодняшний день существует довольно широкий арсенал методов восстановления пассажа мочи из почек: ка-

тетеризация, стентирование мочеточника, чрескожная пункционная нефростомия, экстренные методы дезинтеграции и элиминации конкремента, транслюмботомическая «открытая» нефростомия. До настоящего времени отсутствуют четкие показания к выбору способа дренирования верхних мочевых путей при обструктивных осложнениях мочекаменной болезни, которые зачастую базируется на предпочтениях врача и не всегда определяются клинико-лабораторными показателями и влиянием на качество жизни пациента [6]. Необоснованный выбор метода дренирования может приводить к увеличению сроков и стоимости лечения, прогрессии обструктивно-воспалительных и развитию ятрогенных осложнений. В этой связи возникает необходимость в разработке методов и средств персонали-

кации показаний к дренированию верхних мочевых путей при уретеролитиазе путем использования современных математических методов и информационных технологий. Повысить качество принятия решений по выбору адекватной комбинации лечебных методов можно путем внедрения в практику врача-уролога автоматизированной системы поддержки принятия решений. Медицинские экспертные системы позволяют врачу не только проверить собственные диагностические предположения, но и обратиться к компьютеру за консультацией в трудных диагностических случаях, и применяются для решения неформализованных проблем, к числу которых относятся и медицинские задачи [3].

**Цель исследования** – разработка методов и средств определения целесообразности и метода экстренного дренирования верхних мочевых путей при мочекаменной болезни, управляемых автоматизированной системой поддержки принятия решений врача-уролога, обеспечивающей высокое качество оказания медицинских услуг в условиях неопределенности и неполноты представления данных при пересекающихся структурах классов.

### Материал и методы исследования

Автоматизация принятия решения о дренировании чашечно-лоханочной системы почки предполагает ответы на 2 вопроса:

1. Показано ли экстренное дренирование? Если показано, то возможны ли альтернативные радикальные варианты, обеспечивающие восстановление пассажа мочи и элиминацию конкремента?

2. Какой метод дренирования является оптимальным: (катетеризация мочеточника, чрескожная пункционная нефростомия (ЧПНС), стентирование мочеточника, операция – нефростомия, декапсуляция, ревизия почки)?

Результатом работы системы являются варианты логических выводов:

на вопрос № 1:

- Дренирование не показано.
- Показано экстренное дренирование.
- Показано экстренное дренирование, как альтернатива возможна экстренная контактная уретеролитотрипсия/уретеролитоэкстракция.
- Дренирование показано, как альтернатива возможна экстренная дистанционная уретеролитотрипсия.

На вопрос № 2:

- Показана катетеризация.
- Показано стентирование.
- Показана катетеризация мочеточника.
- Показана ревизия почки.
- Показана ЧПНС.
- Показана ЧПНС, но с высоким риском осложнений.

Учитывая многообразие и нечеткую природу признаков, определяющих отнесение объекта (пациента) к одному из классов (возможных лечебных

групп), возможность одновременного присутствия объекта со сходными значениями одного и того же признака в различных классах, четкая логика неприменима для однозначного вывода в принятии решений по лечебной тактике. Поэтому в качестве основного математического аппарата выбрана нечеткая логика принятия решений, которая хорошо зарекомендовала себя в решении широкого класса медицинских задач [1].

Для решения указанной задачи сформирован алфавит классов (таблица).

$w_{др+}$ – дренирование ЧЛС показано	$w_{др-}$ – дренирование ЧЛС не показано
$w_{кат+}$ – показана катетеризация мочеточника	$w_{кат-}$ – противопоказана катетеризация мочеточника
$w_{чпнс+}$ – показана ЧПНС	$w_{чпнс-}$ – противопоказана ЧПНС

Путем экспертной оценки определены диагностически значимые признаки, влияющие на принятие решения о целесообразности и методе деривации мочи при МКБ:

$x_1$  – острый серозный обструктивный пиелонефрит;  $x_2$  – острый гнойный обструктивный пиелонефрит;  $x_3$  – некупирующийся болевой синдром;  $x_4$  – часто рецидивирующая почечная колика, необходимость вводить инъекционные анальгетики более 4 раз в сутки;  $x_5$  – локализация камня;  $x_6$  – размер камня;  $x_7$  – сократительная способность мочеточника по данным экскреторной урографии;  $x_8$  – нижележащий камень мочеточника (множественная обструкция);  $x_9$  – аденома простаты с субтригональным ростом с девиацией нижних отделов мочеточников;  $x_{10}$  – опухоль почки;  $x_{11}$  – степень развития подкожно-жировой клетчатки;  $x_{12}$  – количество функционирующих почек;  $x_{13}$  – нарушения свертывающей системы крови;  $x_{14}$  – нейрогенные контрактуры, анкилозы тазобедренных суставов;  $x_{15}$  – невозможность визуализации устья;  $x_{16}$  – пол пациента;  $x_{17}$  – степень анестезиологического риска ASA.

По диагностически значимым признакам экспертами определены функции принадлежности к перечисленным выше классам. На основании полученных значений функций принадлежности рассчитываются коэффициенты уверенности в отнесении объекта к одному из классов.

Коэффициент уверенности по целесообразности дренирования  $KY_{др+}$  рассчитывается по максимально значению функций принадлежности по формуле:

$$KY_{др} = \max_i \{ \mu_{xi}^{др+} \}, \quad (1)$$

где  $i = 1, 2, 3, 4$ .

Частные коэффициенты уверенности по выбору метода дренирования  $KY_{кат+}$ ,  $KY_{кат-}$ ,  $KY_{чпнс+}$ ,  $KY_{чпнс-}$  рассчитываются с помощью итерационного правила логического вывода вида:

$$KY_{\omega_y}(r+1) = KY_{\omega_y}(r) + \mu_{\omega_y}(x_{i+1}) [1 - KY_{\omega_y}(r)], \quad (2)$$

где  $KY_{\omega_y}(r)$  – коэффициент уверенности в классе  $\omega_y$  на  $r$ -м шаге итерации; причем  $KY_{\omega_y}(r) = \mu_{\omega_y}(x_i)$ ;  $\mu_{\omega_y}(x_{i+1})$  – функция принадлежности для вновь вводимого признака с номером  $i+1$ ,  $i = 5, \dots, 16$ .

Получаемые результаты нечетких решающих правил являются исходными данными для работы ал-

горитма управления принятием решения о дренировании почки при МКБ.

Блок-схема алгоритма приведена на рисунке.

Словесный алгоритм управления диагностическими и лечебными мероприятиями, предлагаемый в работе, состоит из следующих пунктов:

1. В результате обследования больного выясняется наличие и выраженность диагностических признаков  $x_1-x_{17}$ .

2. По значению этих факторов на основании выражения 1 рассчитывается частный коэффициент уверенности  $KU_{др}$ .

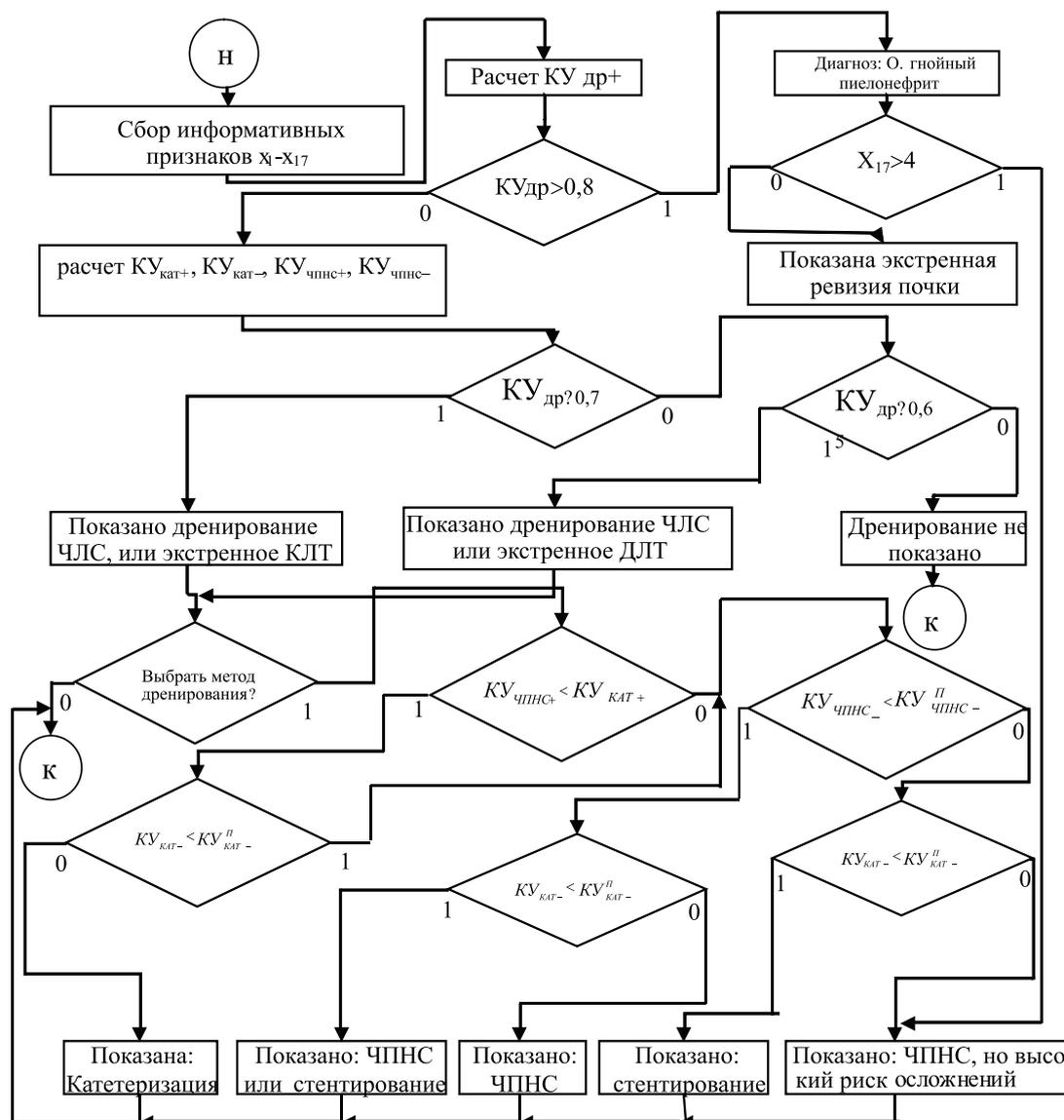
3. На основании сравнения  $KU_{др}$  с пороговыми значениями определяется целесообразность экстренного дренирования чашечно-лоханочной системы почки согласно условиям:

ЕСЛИ ( $KU_{др} < 0,65$ ), ТО [дренирование не показано]

ЕСЛИ ( $0,65 \leq KU_{др} < 0,7$ ), ТО [дренирование показано, как альтернатива возможно экстренное ДЛТ]

ЕСЛИ ( $0,7 \leq KU_{др} \leq 0,8$ ), ТО [дренирование показано, как альтернатива возможно экстренное КЛТ]

ИНАЧЕ [Диагноз: О. гнойный пиелонефрит].



Алгоритм управления процессом принятия решения по экстренному дренированию при мочекаменной болезни

В последнем случае уточняется степень анестезиологического риска по ASA: ЕСЛИ  $x_{17} \leq 4$ , ТО [Требуется экстренное оперативное вмешательство – ревизия почки, с интраоперационным решением вопроса об объеме операции: нефрэктомия или нефростомия, литотомия, декапсуляция, иссечение карбункулов] ИНАЧЕ [показана ЧПНС, однако с высоким риском осложнений] (у умирающих пациен-

тов, у которых не ожидается выживание в течение 24 часов).

5. Если  $KU_{др} > 0,65$ , то на основании выражения 2 рассчитываются частные коэффициенты уверенности к классам  $KU_{кат+}$ ,  $KU_{кат-}$ ,  $KU_{чпнс+}$ ,  $KU_{чпнс-}$  (блок 4) и определяется оптимальный способ дренирования ЧЛС путем сопоставления значений  $KU_{кат+}$  с  $KU_{чпнс+}$  и  $KU_{кат-}$ ,  $KU_{чпнс-}$  с пороговыми:

ЕСЛИ ( $KU_{кат+} < KU_{чпнс+}$  И  $KU_{чпнс-} \geq 0,5$  И  $KU_{кат-} < 0,5$ ), ТО [Показано стентирование],  
 ЕСЛИ ( $KU_{кат+} < KU_{чпнс+}$  И  $KU_{чпнс-} < 0,5$  И  $KU_{кат-} < 0,5$ ), ТО [Показано ЧПНС или стентирование],  
 ЕСЛИ ( $KU_{кат+} < KU_{чпнс+}$  И  $KU_{чпнс-} < 0,5$  И  $KU_{кат-} \geq 0,5$ ), ТО [Показано ЧПНС],  
 ЕСЛИ ( $KU_{кат+} < KU_{чпнс+}$  И  $KU_{чпнс-} \geq 0,5$  И  $KU_{кат-} < 0,5$ ), ТО [Показано ЧПНС с высоким риском осложнений],  
 ИНАЧЕ [показана катетеризация].

### Результаты исследования и их обсуждение

Для проверки качества «срабатывания» синтезированных решающих правил проведен ретроспективный анализ законченных случаев лечения больных мочекаменной болезнью, находившихся на стационарном лечении в урологическом отделении № 2 ОБУЗ КГ КБ СМП г. Курска за 2010 год. Отобрано 144 истории болезни. Из них: 72 пациента, которым выполнялось экстренное дренирование ЧЛС почки и 72 пациента, которым не выполнялось дренирования (24 человек – проведена литокинетическая терапия, 24 – дистанционная литотрипсия, 24 – контактная литотрипсия). На основании синтезированных решающих правил по значениям информативных признаков рассчитаны коэффициенты уверенности по целесообразности и методу дренирования. По результатам совпадения врачебного и автоматизированного оценивания определено количество истинно-положительных и истинно-ложных результатов, которое составило 137 ответов. Таким образом, диагностическая эффективность синтезированных решающих правил составила 0,95.

### Выводы

Полученные показатели качества позволяют рекомендовать описанный метод определения целесообразности и выбора способа экстренного дренирования чашечно-лоханочной системы почки для широкого использования в медицинской практике.

### Список литературы

1. Автоматизированная система поддержки принятия решений врача-уролога по прогнозированию и профилактике мочекаменной болезни / А.Г. Коцарь [и др.]. – Курск: Изд-во Курск. гос. с.-х. ак., 2011. – 86 с.
2. Дзеранов Н.К. Лечение мочекаменной болезни: комплексная медицинская проблема // Лечащий врач. – 2002. – № 11 – С. 4–9.
3. Дюк В., Эммануэль В. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. – СПб.: Питер, 2003. – 528 с.

4. Лопаткин Н.А., Яненко Э.К. Мочекаменная болезнь. // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 3. – С. 117–120.

5. Роль уровня обструкции в нарушении уродинамики верхних мочевых путей при осложнениях мочекаменной болезни (клинико-экспериментальное исследование) / В.И. Кирпатовский [и др.] // Урология. – 2004. – № 3. – С. 3–5.

6. Трапезникова М.Ф., Дорончук Д.Н., Дутов В.В. Качество жизни пациентов с мочекаменной болезнью: стент или нефростома // Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. – 2010. – № 15–16. – URL: [http://www.gemclinic.ru/jorn2010\\_06.php](http://www.gemclinic.ru/jorn2010_06.php) (дата обращения 19.03.13).

7. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis // EurUrol Suppl. – 2010. – Vol. 9. – P. 802–806.

### References

1. Kotsar A.G., Seregin S.P., Starodubtseva L.V. Korenevskiy N.A. *Avtomatizirovannaya sistema podderzhki prinyatiya resheniy vracha-urologa po prognozirovaniyu i profilaktike mochekamennoy bolezni* [Automated decision support system urologist for forecasting and prevention of urolithiasis]. Kursk. 2011. 86 p.

2. Dyuk V., Emmanuel V. *Informatsionnyye tekhnologii v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh*. [Information technology in medical and biological research]. SPb: Piter. 2003. 528 p.

3. Dzeranov N.K. *Lechash chiyvrach*, 2002, no.11, pp. 4–9.

4. Lopatkin N.A., Yanenko E.K. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, 2000, Vol. 8, no. 3, pp. 117–120.

5. Kirpatovskiy V.I., Yanenko E.K., Safarov R.M., Mudraya I.S., Stupak N.V. *Urologiya*, 2004, no. 3, pp. 3–5.

6. Trapeznikova M.F., Doronchuk D.N., Dutov V.V., *Vestnik Mezhnatsionalnogo tsentra issledovaniya kachestva zhizni*, 2010, no. 15–16, available at: [http://www.gemclinic.ru/jorn2010\\_06.php](http://www.gemclinic.ru/jorn2010_06.php) (19.03.13).

7. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis // EurUrol Suppl. 2010. Vol. 9. pp. 802–806.

### Рецензенты:

Серегин С.П., д.м.н., зав. урологическим отделением № 2 ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Курск;

Сиплиный Г.В., д.м.н., профессор кафедры урологии, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 08.04.2013.

УДК 616.345-006.6-089

## ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ХИРУРГИИ РАКА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Мидленко В.И., Баринов Д.В., Зайцев А.В., Смолькина А.В.,  
Зайцева О.Б., Дойко М.И., Казыханов Р.И.

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»,  
Ульяновск, e-mail: zavbsmp@rambler.ru

Рак толстого кишечника в последние годы привлекает особое внимание ученых и клиницистов в связи с неуклонным ростом заболеваемости данной патологией. Целью данного ретроспективного исследования явился анализ осложнений в периоперационном периоде хирургического лечения больных раком толстого кишечника. Представлены результаты обследования и оперативного лечения 196 пациентов с раком толстого кишечника, находившихся в клинике кафедры госпитальной хирургии Ульяновского государственного университета. По нашим данным, у большинства оперированных пациентов – 123 (62,7%) – выявлена III стадия, у 54 (27,5%) – IV стадия рака ободочной кишки и лишь у 19 (9,8%) – II стадия. Острая обтурационная толстокишечная непроходимость являлась самой частой формой осложнений рака ободочной кишки: в 50% случаев. Клинически у всех были отмечены анемия, интоксикация, гипопропротеинемия и нарушение водно-электролитного баланса. При обследовании выявлены осложнения: перифокальное воспаление, перфорация опухоли в свободную брюшную полость с развитием разлитого перитонита, пенетрация опухоли в брыжейку тонкой кишки с развитием абсцесса и у 12,7% пациентов выявлено кишечное кровотечение. Объем операции зависел от локализации опухоли, степени непроходимости, состояния толстой кишки, характера метастазирования, тяжести общего состояния и наличия сопутствующих заболеваний. У 166 (84,7%) пациентов удалось выполнить радикальную операцию, и послеоперационная летальность составила 13,3%. Наибольшее количество осложнений в послеоперационном периоде выявлено у больных с перфорацией опухоли и развитием перитонита.

**Ключевые слова:** рак толстого кишечника, острая кишечная непроходимость опухолевого генеза, радикальная операция, периоперационные осложнения

## PERIOPERATIONNYE OF COMPLICATION IN SURGERY OF THE CANCER OF THICK INTESTINES

Midlenko V.I., Barinov D.V., Zaytsev A.V., Smolkina A.V.,  
Zaytseva O.B., Doiko M.I., Kazykhanov R.I.

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: zavbsmp@rambler.ru

The cancer of thick intestines draws in recent years special attention of scientists and clinical physicians in connection with the steady growth of incidence of this pathology. The purpose of this retrospective research was the analysis of complications in the perioperatsionny period of surgical treatment of patients with cancer of thick intestines. Results of inspection and expeditious treatment of 196 patients with a cancer of the thick intestines, being in clinic of chair of hospital surgery of the Ulyanovsk state university are presented. According to our data, at the majority of the operated patients – 123 (62,7%) the III stage, at 54 (27,5%) – IV a stage of a cancer of an obodochny gut, and only at 19 (9,8%) – the II stage is revealed. Sharp obturatsionny tolstokishechny impassability was the most frequent form of complications of a cancer of an obodochny gut: in 50% of cases. Clinically at all anemia, intoxication, a gipoproteinemiya and violation of water and electrolytic balance were noted. At inspection complications are revealed: the perifokalny inflammation, tumor perforation in a free abdominal cavity and development of the poured peritonitis, a tumor penetration in a bryzheyka of a small intestine with development of abscess and in 12,7% of patients is revealed intestinal bleeding. The volume of operation depended on localization of a tumor, degree of impassability, a condition of a thick gut, character of a metastazirovaniye, weight of the general condition and existence of accompanying diseases. At 166 (84,7%) patients were succeeded to execute radical operation, and the postoperative lethality made 13,3%. The greatest number of complications in the postoperative period is revealed at patients with perforation of a tumor and peritonitis development.

**Keywords:** tumor colon, acute colon obstruction by tumor genesis, firstly complete surgical operation, perioperatsionny complications

Рак толстого кишечника в последние годы привлекает особое внимание ученых и клиницистов в связи с неуклонным ростом заболеваемости данной патологией, прежде всего в социально-экономических развитых странах. Каждый год на планете диагностируется более 800 тыс. вновь выявленных пациентов с колоректальным раком и 440 тыс. смертей от него, при этом общее количество больных составляет 3,5 млн человек [2, 3, 6]. Несмотря на внедрение новых медицинских технологий и значительные

достижения в онкологии и хирургии, по-прежнему продолжается рост числа больных с осложненными формами колоректального рака. Так, в 2001 г. было зарегистрировано 24 849 вновь заболевших раком ободочной и 20 541 – раком прямой кишки. В 2003 году (10 лет назад) в России выявлено 50 689 новых случаев заболевания, на данный момент имеется тенденция роста данной нозологической единицы [1, 5].

В 2003 году в России от данной патологии умерло 36 036 человек [1, 5]. Прирост

стандартизированных показателей смертности за последнее десятилетие наиболее выражен при раке ободочной кишки за счет осложнений в послеоперационном периоде – 13,3% [5, 6]. Основной причиной летальности при данной патологии является отсутствие раннего выявления злокачественных заболеваний толстой кишки и развившихся осложнений [4, 7].

**Цель исследования:** анализ осложнений в периоперационном периоде хирургического лечения больных раком толстого кишечника.

#### Материал и методы исследования

С 2010 по 2012 годы в клинике кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Ульяновского государственного университета г. Ульяновска пролечено 196 больных по поводу осложненных форм рака толстой кишки. Мужчин было 101 человек (51,5%), женщин – 95 (48,5%) в возрасте от 36 до 86 лет. Анализ возрастного состава больных показал, что 138 (70,4%) пациентов были пожилого и старческого возраста, опухолевый процесс у которых был отягощен сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и мочевыделительной системы, а также нарушениями обменных процессов. И 58 (29,6%) пациентов были молодого и среднего возраста. Диагностика распространенности рака ободочной кишки, выявление осложнений опухолевого процесса, а также сопутствующих заболеваний основывались на комплексе клинико-инструментальных

обследований, который включал лабораторные, рентгенологические, ультразвуковые, эндоскопические и морфологические методы диагностики.

Наиболее информативными в диагностике острой кишечной непроходимости оказались рентгенологические и эндоскопические методы исследования. Патогномичным рентгенологическим признаком явились наличие горизонтальных уровней жидкости и скопление газа в кишечнике в виде «чаш Клойбера». Они наблюдались у 95% больных как в ободочной, так и в тонкой кишке. Проведение и интерпретация ультразвуковой диагностики (УЗИ) при вздутии живота и переполнении кишечника были затруднительны, что позволило лишь в 23% случаев подтвердить диагноз непроходимости кишечника с локализацией опухолевого процесса. В диагностике формирования внутрибрюшного абсцесса вследствие перфорации опухоли или параканкрозного воспаления у 15 (7,6%) пациентов наиболее ценной явилась УЗИ-диагностика. Экстренное эндоскопическое исследование, выполненное 10 (5,1%) больным, позволило установить факт наличия опухоли и ее локализацию лишь в 50% случаев из-за невозможности адекватной подготовки кишечника к исследованию.

В зависимости от осложнений злокачественных опухолей толстой кишки было выделено четыре группы пациентов, представленные в таблице, в клинической картине которых преобладали основные симптомы: первая группа – острая толстокишечная непроходимость – 98 (50,0%), вторая группа – воспалительные параканкрозные осложнения с элементами абсцедирования – 45 (23,0%), третья группа – перфорация опухоли с развитием перитонита различной распространенности – 28 (14,3%), четвертая группа – профузное кишечное кровотечение – 25 (12,7%).

#### Группы пациентов, распределённые по клиническим проявлениям

Симптомы рака толстого кишечника	<i>n</i> больных	%
Острая толстокишечная непроходимость	98	50,0%
Воспалительные параканкрозные осложнения с элементами абсцедирования	45	23,0%
Перфорация опухоли с развитием перитонита	28	14,3%
Профузное кишечное кровотечение	25	12,7%
Всего	196	100

Большая часть выявленных осложнений отмечена у пациентов с раком сигмовидной и слепой кишок – 78%. Осложненные опухоли в 36% случаев (*n* = 70) локализовались в правой половине ободочной кишки, в 59% (*n* = 116) – в левой, в поперечной ободочной кишке у 5% (*n* = 10) больных.

Наибольшее количество больных с вновь диагностированным колоректальным раком приходится на 3–4 стадию заболевания [1, 2]. По нашим данным, у большинства оперированных пациентов – 123 (62,7%) – выявлена III стадия, у 54 (27,5%) – IV стадия рака ободочной кишки и лишь у 19 (9,8%) – II стадия.

При анализе данных обследования и клинической картины, изучении операционных находок и морфологического материала не было обнаружено зависимости распространения процесса от пола и возраста больных. Во всех группах больных по данным гистологического исследования основное место занимали аденокарциномы различной степени дифференциации – 80,8%, гораздо реже встречались

перстневидно-клеточные и недифференцированные формы рака (7,1 и 12,1% соответственно).

В 45% наблюдений во время оперативного вмешательства было обнаружено метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, отдаленные метастазы выявлены у 27% обследованных с наиболее частой локализацией в печени (62%), легких (12%), канцероматоз брюшины выявлен в 18% наблюдений.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Острая обтурационная толстокишечная непроходимость (*n* = 98 (50%)) являлась самой частой формой осложнений рака ободочной кишки. Причем в 75% это были больные старше 60 лет. Преобладающее число пациентов с этим осложнением составили больные с опухолями сигмовидной (*n* = 54 (53,3%)) и слепой (*n* = 29 (31%))

кишок. В эту группу вошли больные с декомпенсированным нарушением проходимости ободочной кишки и при отсутствии эффекта от консервативных мероприятий, направленных на разрешение непроходимости кишечника. Клинически у всех были отмечены анемия, интоксикация, гипопроотеинемия и нарушение водно-электролитного баланса. В 59% наблюдений отмечены проявления токсико-анемичного синдрома преимущественно у пациентов с локализацией опухоли в правых отделах ободочной кишки. Неблагоприятным явился тот факт, что у 21 (22%) больного обтурационная непроходимость сочеталась с опухолевым перифокальным воспалением, у 12 (11%) – имела место перфорация опухоли в свободную брюшную полость с развитием разлитого перитонита, у 4 (4%) – с пенетрацией опухоли в брыжейку тонкой кишки с развитием абсцесса. Предоперационная подготовка заключалась в проведении лечебных мероприятий, направленных на коррекцию водного и белково-электролитного баланса, кислотно-щелочного состояния, купирования интоксикации.

Объем операции при обтурационной непроходимости ободочной кишки зависел от локализации опухоли, степени непроходимости, состояния толстой кишки, характера метастазирования, тяжести общего состояния и наличия сопутствующих заболеваний. Из 70 оперированных пациентов с локализацией опухоли в правых отделах ободочной кишки в 21,2% ( $n = 15$ ) случаев выполнили правостороннюю гемиколэктомию с наложением илеотрансверзанастомоза и интраоперационную декомпрессию тонкой кишки. Восьми (11,4%) пациентам с локализацией нерезектабельной опухоли в печеночном изгибе и восходящем отделе ободочной кишки были выполнены паллиативные симптоматические операции – наложение илеотрансверзанастомоза с обязательной зондовой назоинтестинальной декомпрессией, пятерым пациентам (7,1%) этой группы при наличии тяжелой сопутствующей патологии наложена разгрузочная цекостома. При IV стадии онкологического процесса с наличием отдаленных метастазов, но при технически возможной резектабельности опухоли считали правомочным выполнение паллиативной санационной правосторонней гемиколэктомии с первичным наложением анастомоза.

При раке левой половины и поперечно-ободочной кишок, осложненных кишечной непроходимостью, у 71 (61,2%) пациента выполнены резекции сегмента кишки со стенозирующей опухолью с последующим ушиванием дистального отрезка кишки

и выведением проксимального конца в виде одноствольной колостомы на переднюю брюшную стенку по типу операции Гартамана. При неоперабельности опухоли 45 (38,7%) пациентам были наложены разгрузочные трансверзо- и сигмостомы.

Умерли после операции 12 (12,2%) пациентов от прогрессирующей раковой интоксикации и декомпенсации сопутствующей патологии.

Параканкротные воспалительные процессы осложняют клиническое течение рака ободочной кишки. По нашим данным, воспалительные изменения в опухоли, выходящие за пределы кишечной стенки, составили 22,9% ( $n = 45$ ). У большинства пациентов ( $n = 38$  (84%)) опухоль с перифокальным воспалением локализовалась в правой половине ободочной кишки, что клинически проявлялось токсико-анемичным синдромом. И только у 7 (16%) пациентов воспалительный процесс локализовался при опухолях селезеночного изгиба и сигмовидной кишки.

Клинические проявления в этой группе зависели от степени выраженности и характера воспалительной реакции тканей вокруг опухоли (стадии развития опухолевого процесса, локализации опухоли, реактивности организма больного). В 87% случаев эти больные поступали по неотложным показаниям с симптоматикой острых хирургических заболеваний органов брюшной полости или забрюшинного пространства. Сложность дифференцировки перифокального воспаления, обусловленного опухолью или доброкачественной воспалительной инфильтрацией стенки ободочной кишки (при дивертикулите, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите), позволяла разрешить эндоскопическое исследование. При ирригоскопии определялся суженный участок ободочной кишки, неровность рельефа слизистой, выход контрастного вещества за пределы кишечной стенки, что не позволяло отдифференцировать опухолевое поражение от доброкачественного воспалительного процесса. В сомнительных случаях при наличии положительных симптомов раздражения брюшины, а также в связи с дифференциальной диагностикой острой хирургической патологии органов брюшной полости у 8 (17,7%) пациентов была выполнена диагностическая лапароскопия, которая позволила определить характер воспалительного процесса и его распространенность. У 22 больных (51,1%) этой группы при отсутствии симптомов перитонита и прогрессирования воспалительного процесса предпринята выжидательная тактика, позволяющая выполнить операцию

в плановом порядке после купирования воспалительного процесса путем проведения курса антибактериальной и детоксикационной терапии. Однако у 15 (33,3%) из 45 больных с клиникой прогрессирования перитонита и кишечной непроходимости пришлось выполнить экстренные оперативные вмешательства.

При локализации опухоли в правых отделах, печеночном изгибе, правой трети поперечной ободочной кишки с распространением воспалительной инфильтрации на брыжейку у 25 (55,5%) больных была выполнена расширенная правосторонняя гемиколэктомия с адекватным дренированием забрюшинной клетчатки и брюшной полости в зоне оперативного пособия. При левосторонней локализации ( $n = 8$  (16%)) выполняли операцию типа Гартмана, так как наличие даже умеренного перифокального воспаления тканей в зоне оперативного вмешательства не создают условия для безопасного наложения первичного толстокишечного анастомоза, тем более при наличии параканкротических абсцессов.

Тяжелым осложнением при раке ободочной кишки является перфорация кишечной стенки. Перфорацию кишечной стенки в зоне опухоли и диастатическую перфорацию проксимальнее опухоли мы наблюдали у 28 (14,2%) больных. Значительно чаще это осложнение развивалось при поражении левых отделов ободочной кишки ( $n = 26$  (92,8%)) с перфорацией опухоли вследствие ее распада. Перфорация вне зоны опухоли от пролежня каловым камнем или перерастяжения кишечной стенки при обтурационной непроходимости выявлена у 2 (7,2%) больных. Обнаруженные осложнения позволяют предполагать, что ведущим этиологическим фактором при диастатической перфорации кишки являются сосудистые расстройства и дистрофические изменения стенки кишки, тогда как основной причиной перфорации самой опухоли явились нарушения кровоснабжения с последующей ишемией и некрозом. Во всех случаях перфорации обнаружены при III и IV стадии заболевания преимущественно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Все пациенты этой группы были оперированы в экстренном порядке. При перфорации самой опухоли, располагающейся в левой половине ободочной кишки, 24 пациентам (85,7%) выполнили обструктивные резекции типа операции Гартмана. «Прикрытые» перфорации опухоли и ограниченный характер перитонита при правосторонней локализации позволили у двух (4,4%) пациентов выполнить правостороннюю гемиколэктомию.

Исходы лечения в этой группе пациентов характеризовались наибольшим количеством осложнений и летальных исходов ( $n = 12$ , что составило 42,8%).

Кишечные кровотечения являются нередким осложнением рака ободочной кишки. Мы наблюдали 25 (12,7%) больных с профузными ( $n = 7$ , то есть 28%) и рецидивирующими ( $n = 18$  соответственно 72%) кровотечениями из опухолей толстой кишки. Локализация опухолей, явившихся источником профузного кровотечения, по нашим данным была преимущественно в левой половине ободочной кишки (92%), тогда как для рецидивирующих кровотечений более характерна правосторонняя локализация опухоли (8%). Как правило, возникновение обильных кровотечений связано с аррозией сосудов при распаде опухолевой ткани.

Клиническая картина кишечного кровотечения проявляется значительной слабостью пациентов, анемией и кровянистыми выделениями или кратковременными периодическими кровотечениями из прямой кишки. Длительность существования этих признаков у 20 пациентов (80%) превышала несколько месяцев. Эти больные длительно лечились и обследовались по поводу анемии, которая в определенной степени была связана не только с кровотечением, но и с раковой интоксикацией. Половина пациентов этой группы ( $n = 13$ , что составило 52%) поступила в стационар с анемией тяжелой степени и требовала заместительных гемотрансфузий.

В диагностический алгоритм этой группы пациентов нами включены эндоскопия и ультразвуковая диагностика, которые в 72% случаев помогли поставить правильный диагноз. Проведение экстренной диагностической фиброколоноскопии у 5 (20%) больных было затруднительным вследствие невозможности адекватной подготовки кишечника к исследованию из-за наличия сгустков крови и поступления её из проксимальных отделов кишки, затрудняющих визуализацию и идентификацию источника кровотечения.

В связи с отсутствием эффекта от гемостатической терапии и невозможностью выполнения эндоскопического гемостаза 2 пациента с профузным кишечным кровотечением опухолевого генеза были оперированы по жизненным показаниям в ургентном порядке, выполнена правосторонняя гемиколэктомия. Крайне тяжелое состояние двух пациентов старческого возраста с анемией тяжелой степени позволило выполнить только паллиативные резекции сигмовидной кишки с кровоточащей опухолью по

типу операции Гартмана. Эта группа пациентов с геморрагическими осложнениями опухолей ободочной кишки характеризовалась наименьшим количеством послеоперационных осложнений и двумя летальными исходами.

У 166 (84,7%) пациентов удалось выполнить радикальную операцию. Умерло 26 пациентов, следовательно, послеоперационная летальность составила 13,3%. Наибольшее количество осложнений в послеоперационном периоде выявлено у больных с перфорацией опухоли и развитием перитонита.

### Заключение

Таким образом, непосредственные результаты хирургического лечения больных осложненным течением рака ободочной кишки находятся в прямой зависимости от своевременной диагностики основного заболевания и его осложнения, обоснованной хирургической тактики, выбора способа и техники выполнения оперативного вмешательства, а также от полноценной профилактики и терапии послеоперационных осложнений.

Несмотря на современный уровень организации и оснащенность медицинской помощи, ранняя диагностика рака толстого кишечника остается на низком уровне, и выявление данной патологии происходит на поздних стадиях, что способствует увеличению периоперационных осложнений.

### Список литературы

1. Бочкарева Н.А., Напольских В.М., Камашев В.М. Анализ результатов лечения больных колоректальным раком по данным республиканского клинического онкологического диспансера г. Ижевска // Медицинский альманах. – 2009. – № 3(8). – С. 73–76.
2. Гатауллин И.Г., Аглуллин И.Р., Шакиров Р.К. Фундаментальные и прикладные аспекты первичной профилактики, ранней диагностики и совершенствования методов лечения колоректального рака // Онкология сегодня: пациент, государство, медицинское сообщество: материалы VII Росс. конф. – Ульяновск, 2011. – С. 69–73.
3. Городнов С.В., Набегаев А.И., Мальченко С.А. Анализ хирургического лечения больных колоректальным раком // Онкология сегодня: пациент, государство, медицинское сообщество: материалы VII Росс. конф. – Ульяновск, 2011. – С. 80–82.

4. Измайлов С.Г., Лукоянычев Е.Е., Орлинская Н.Ю. Алгоритм коррекции высокого внутрибрюшного давления при острой кишечной непроходимости // Медицинский альманах. – 2012. – № 2(21). – С. 171–174.

5. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2003 году // В.И. Чиссов, В.В. Старинский. – М., 2005. – 264 с.

6. Шойхен Я.Н. Рак толстой кишки в Алтайском крае // Я.Н. Шойхен, А.Ф. Лазарев, К.Г. Мамонтов. – Барнаул, 2006. – 211 с.

7. Malbrain M.L.N.G., I.E. De Laet, De Waele J.J. IAH/ACS: the rationale for surveillance. // World J. Of Surg. – 2009. – Vol. 33, № 6. – P. 1110–1115.

### References

1. Botchkarev N.A. Napolsky B.M., Kamashev V.M. The analysis of results of treatment of patients with a colorectal cancer according to a republican clinical oncological clinic of Izhevsk. Medical almanac, 2009, no. 3(8), pp. 73–76.
2. Gataullin I.G. Agullin I.R. Shakirov R.K. Fundamental and applied aspects of primary prevention, early diagnostics and improvement of methods of treatment of a colorectal cancer. Oncology today: patient, state, medical community: materials VII Ross. confer., Ulyanovsk, 2011, pp. 69–73.
3. Gorodnov S.V., Nabegayev A.I. Malchenko S.A. Analysis of surgical treatment of patients with a colorectal cancer. Oncology today: patient, state, medical community: materials VII Ross. confer., Ulyanovsk, 2011, pp. 80–82.
4. Izmaylov S.G., Lukoyanychev E.E., Orlynsky N.Yu. Algorithm of correction of high intra belly pressure at sharp intestinal impassability. Medical almanac, 2012, no 2(21), pp. 171–174.
5. Chissov V.I. Malignant new growths in Russia in 2003. I. Chissov, V.V. Starinsky. Moscow, 2005. 264 p.
6. Shoykhen YA.N. Cancer of a thick gut in the Altai territory // Ya.N. Shoykhen, A.F. Lazarev, K.G. Mamontov. Barnaul, 2006. 211 p.
7. Malbrain M.L.N.G., I.E. De Laet, De Waele J.J. IAH/ACS: the rationale for surveillance. World J. Of Surg, 2009. Vol. 33, no. 6, pp. 1110–1115.

### Рецензенты:

Кукош М.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Нижний Новгород;

Островский В.К., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 11.03.2013.

УДК 612.438.017.1.086:616-006.6

## ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТИМОПОЭЗА ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ В УСЛОВИЯХ ВТОРИЧНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Москвичев Е.В.**

*ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»,  
Чебоксары, e-mail: anatomy@chuvsu.ru*

Исследованы некоторые показатели тимопоэза у животных с экспериментальной опухолью толстой кишки на фоне вторичного иммунодефицита после спленэктомии. С использованием моноклональных антител к CD3, p-53, bcl-2 и Ki-67 изучены количественные характеристики тимоцитов, экспрессия белков-регуляторов апоптоза и клеточной пролиферации в структурах коркового и мозгового вещества тимической доли. Установлено, что введение канцерогена животным со спленэктомией изменяет клеточную пролиферацию и экспрессию антиапоптотического белка bcl-2 в структурах долек тимуса уже через один месяц после воздействия. Через три месяца после введения канцерогена в тимусе спленэктомизированных крыс снижается число CD3<sup>+</sup> тимоцитов мозгового вещества, а также экспрессия антиапоптотического белка p-53 и белка клеточной пролиферации Ki-67. Изменения в тимусе крыс с канцерогенезом на фоне спленэктомии через пять месяцев характеризуются признаками угнетения тимопоэза на фоне атрофии большей части тимической паренхимы.

**Ключевые слова:** канцерогенез, спленэктомия, инволюция тимуса, тимопоэз, вторичный иммунодефицит

## IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF SOME INDICATORS OF THYMOPOIESIS AT CARCINOGENESIS IN CONDITION OF SECONDARY IMMUNODEFICIENCY

**Moskvicev E.V.**

*Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, e-mail: anatomy@chuvsu.ru*

We investigated some indicators of thymopoiesis of animals with experimental colon tumors in the background of secondary immunodeficiency after splenectomy. We studied the quantitative characteristics and the correlation of thymocytes of the cortex and medulla, as well as the expression of protein regulators of apoptosis and cell proliferation in the structures of the thymic lobules with the use of monoclonal antibodies to CD3, p-53, bcl-2, Ki-67. It was found that the injection of carcinogen to animal with splenectomy changes cell proliferation and expression of anti-apoptotic protein bcl-2 in the structures of the thymus lobes within one month after treatment. Three months after the injection of a carcinogen in the thymus of splenectomized rats reduced the number of CD3<sup>+</sup> thymocytes of the medulla, as well as the expression of anti-apoptotic protein p-53 and protein of cell proliferation Ki-67. Changes in the thymus of rats with carcinogenesis against splenectomy in five months are characterized by oppression of thymopoiesis against atrophy of the parts of the thymic parenchyma.

**Keywords:** carcinogenesis, splenectomy, thymic involution, thymopoiesis, secondary immunodeficiency

Растущее злокачественное новообразование и иммунная система находятся в сложных многоуровневых перекрестных взаимодействиях, изучение которых открывает новые возможности для иммунотерапии опухолей, однако ее эффективность находится в прямой зависимости от сохранности иммунной реактивности организма [8]. Рост злокачественной опухоли сопровождается продукцией веществ, способных снижать или полностью блокировать противоопухолевый иммунный ответ. Опухоль при этом перестает распознаваться иммунными клетками и становится биологически более агрессивной [13].

В настоящее время известно, что один из ключевых механизмов иммуносупрессии при канцерогенезе опосредован через стимуляцию опухолью дендритных клеток и клеток-регуляторов (T-reg cells), которые способны оказывать как местное, так и системное угнетение иммунного ответа [7]. Другим важным условием формирования

иммунной реакции организма на рост опухоли имеет направленность иммунного ответа. Известно, что в зависимости от преобладания в зоне иммунной реакции Т-хелперов 1 или 2 типа опухоль либо распространяется и уничтожается иммунными клетками, либо ускользает от иммунного надзора [2]. Среди возможных механизмов иммуносупрессивного влияния опухоли на тимус также различают недостаточное поступление в железу костномозговых предшественников, нарушение дифференцировки тимоцитов и усиление апоптоза, а также повышенную миграцию клеток на периферию [3].

Немаловажное значение в прогрессии злокачественных новообразований принадлежит иммунодефицитам. Хронические иммунодефициты могут способствовать недостаточному иммунному ответу на рост опухоли, а также формированию клинически агрессивных опухолей, что, в частности, наблюдается у больных ВИЧ-инфекцией [9]. Известно, что спленэктомия

вызывает комплекс патологических сдвигов со стойким нарушением гуморального и клеточного иммунитета, получивший обозначение «постспленэктомический гипоспленизм» [1, 6, 12].

В наших предыдущих работах описана динамика изменений морфологии и молекулярного фенотипа тимуса в моделях с канцерогенезом, возрастной инволюцией и спленэктомией [4, 6]. Однако в доступной литературе по-прежнему отсутствуют работы по исследованию изменений иммуногистохимического фенотипа тимуса при канцерогенезе на фоне вторичной иммунной недостаточности после спленэктомии.

**Цель исследования** – оценка молекулярных характеристик тимопоэза у животных с экспериментальным канцерогенезом на фоне вторичной иммунной недостаточности после спленэктомии.

#### Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 60 белых нелинейных крысах-самцах 4 и 5 месяцев массой 180–220 г. Уход и содержание животных проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Крысы были разделены на две группы. Первой группе животных (30 крыс) внутрибрюшинно вводили 1,2-диметилгидразин из расчета 20 мг/кг массы 1 раз в неделю в течение 5 недель в соответствии с экспериментальной моделью [10]. Животным второй группы (30 крыс) предварительно выполнялась спленэктомия. Операцию проводили с соблюдением правил асептики и антисептики под местной анестезией. Через 30 суток после спленэктомии крысам вводили 1,2-диметилгидразин в дозе и схеме, указанной выше. Выведение животных обеих групп из эксперимента проводилось через 30, 90 и 150 суток после окончания введения канцерогена путем декапитации. Объектом исследования служил тимус. В работе применялись следующие методы:

1. Иммуногистохимический метод с использованием четырех коммерческих моноклональных антител (МКАТ) производства Novo Castra (Великобритания):

- МКАТ к кластеру дифференцировки лимфоцитов 3 типа;
- МКАТ к антиапоптотическому белку bcl-2;
- МКАТ к белку-регулятору апоптоза p-53;
- МКАТ к белку клеточной пролиферации Ki-67.

Материал для исследования методом иммуногистохимии фиксировали 10% нейтральным забуференным формалином в течение 24 ч, выполняли стандартную спиртово-ксилоловую проводку. Подготовленные образцы тканей заливали в парафин, готовили срезы толщиной 4 мкм, которые наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали при температуре 37°C в течение 18 ч. Демаскировка и иммуногистохимическая окраска проводилась ручным способом с использованием системы визуализации NovoLink polymer (Novo Castra, Великобритания). Контролем иммуногистохимической реакции служила неиммунизированная сыворотка.

2. Окраска срезов тимуса гематоксилином и эозином для изучения общегистологической картины микропрепаратов.

3. Компьютерная морфометрия. Линейные морфометрические измерения выполнены с использованием лицензионной программы Leica Application Suite 3.6.0. Количественные измерения интенсивности мембранных и цитоплазматических иммуногистохимических реакций выполнены с применением лицензионной программы «Микро-Анализ» (Россия), а также демо-версии программы Sigma Scan Pro (Япония). Интенсивность мембранной иммуногистохимической реакции оценена методом автоматического выделения и подсчета площади интересующего цветового спектра, окрашенного диаминобензидином (DAB), по отношению к площади снимка с переводом числовых значений в проценты. Для каждого среза выполнены измерения не менее чем в 10 интересующих полях зрения. При малом количестве окрашенных клеток проводили визуальный подсчет их количества в 10 интересующих полях зрения. Результат ядерной реакции оценивали путем подсчета позитивно окрашенных ядер на 100 клеток в десяти полях зрения при увеличении  $\times 400$ , выражая результаты в процентах.

4. Статистическая обработка с использованием лицензионного пакета программ MS Office 2003, достоверность определялась t-критерием Стьюдента.

#### Результаты исследований и их обсуждение

Через месяц после окончания введения канцерогена в слизистую оболочку толстой кишки крыс обеих групп формируются очаговые пролифераты крипт без признаков клеточной атипичности. Морфологических отличий в строении тимуса при обработке гематоксилином и эозином у животных обеих групп не выявляется. При окраске тимуса антителами к CD 3 отмечается положительная реакция в многочисленных клетках коркового и мозгового вещества, число которых достоверно не отличается. Обработка препаратов тимуса антителами к белкам-регуляторам апоптоза bcl-2 и p-53 выявляет немногочисленные клетки, локализованные в корковом и мозговом веществе. Установлено, что у животных с изолированным введением канцерогена число bcl-2<sup>+</sup> не превышает  $2,43 \pm 0,18$  в поле зрения, тогда как у крыс с введением канцерогена на фоне спленэктомии их число значительно возрастает до  $6,67 \pm 0,16$  ( $P < 0,001$ ). Количество клеток, позитивных к p-53, достоверно не изменяется. Исследование маркера клеточной пролиферации выявляет небольшое, но достоверное снижение ( $P < 0,01$ ) количества пролиферирующих клеток в структурах коркового и мозгового вещества у животных с введением канцерогена на фоне спленэктомии.

Через три месяца после окончания введения канцерогена в толстой кишке крыс регистрируются признаки предопухолевых изменений. Обработка препаратов тимуса животных обеих групп гематоксилином и эозином демонстрирует начальные признаки инволюции в виде расширения меж-

дольковых септ и уменьшения размеров долек. Окраска препаратов тимуса животных со спленэктомией антителами к CD 3 выявляет значительное снижение ( $P < 0,001$ ) CD 3<sup>+</sup> клеток в мозговом веществе, тогда как в корковом веществе достоверные изменения отсутствовали. Обработка антителами к белку-регулятору апоптоза p-53 выявляет более чем двукратное уменьшение p-53<sup>+</sup> клеток ( $P < 0,001$ ) в структурах дольки спленэктомированных животных, тогда как экспрессия bcl-2 не имеет достоверных отличий в двух экспериментальных группах. При исследовании маркера клеточной пролиферации Ki-67 отмечено небольшое, но достоверное уменьшение ( $P < 0,01$ ) экспрессии этого антигена в структурах коркового вещества (до 23,2%) у животных со спленэктомией и введением канцерогена, тогда как экспрессия Ki-67 в структурах мозгового вещества достоверно не изменяется.

Через пять месяцев после окончания введения канцерогена в толстой кишке животных обеих групп формируется опухоль, имеющая морфологию дифференцированной аденокарциномы. У спленэктомирован-

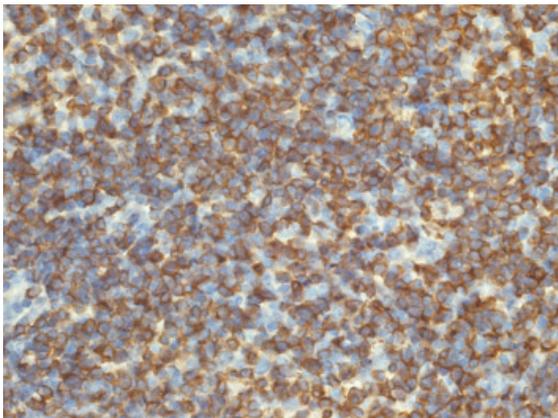


Рис. 1. Тимус крысы через 5 месяцев после введения канцерогена. Экспрессия CD3 в тимоцитах мозгового вещества. Иммуногистохимическая реакция с CD3, ув. 400

ных крыс на этом сроке тимус значительно уменьшен в размерах, дряблый, желтоватого цвета. Большая часть паренхимы железы подвержена атрофии и замещена жировой тканью. Сохранившиеся дольки значительно уменьшены в размерах, граница коркового и мозгового вещества едва различима. Иммуногистохимическое исследование тимуса у крыс этой группы выявляет достоверные и существенные отличия экспрессии антигенов во всех исследуемых структурах. Обработка препаратов тимуса антителами к CD 3 выявляет значительное ( $P < 0,001$ ) снижение количества зрелых тимоцитов в корковом (до 22,3%) и мозговом (до 15,59%) веществе (рис. 1, 2). Исследование маркеров апоптоза выявляет двукратное снижение ( $P < 0,001$ ) экспрессии bcl-2 и более чем двукратное повышение ( $P < 0,001$ ) экспрессии p-53 в структурах тимуса спленэктомированных крыс. Обработка препаратов антителами к Ki-67 выявляет двукратное ( $P < 0,001$ ) снижение экспрессии этого маркера в корковом веществе и более чем пятикратное ( $P < 0,001$ ) снижение в мозговой зоне (рис. 3, 4).

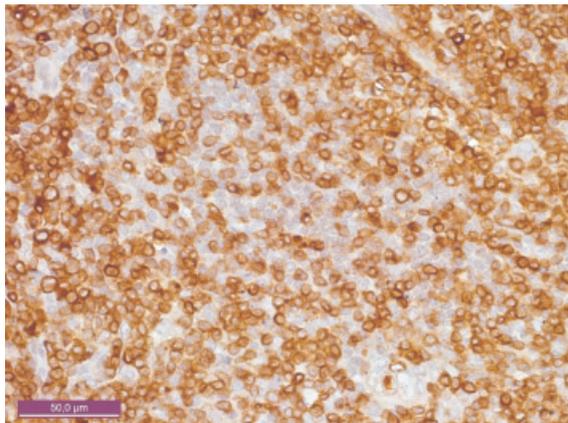


Рис. 2. Тимус спленэктомированной крысы через 5 месяцев после введения канцерогена. Уменьшение CD3<sup>+</sup> тимоцитов в мозговом веществе. Иммуногистохимическая реакция с CD3, ув. 400

Наши исследования показали, что через один месяц после введения канцерогена достоверные отличия морфологии тимуса у животных двух групп отсутствуют. Однако в молекулярном фенотипе тимуса отмечаются небольшие, но достоверные отличия. Раньше других изменяются показатели клеточной пролиферации, а также экспрессия антиапоптотического белка bcl-2. Вероятно, эти изменения следует расценивать как последствия спленэктомии.

Существенные отличия молекулярного фенотипа тимуса в двух группах регистрируются через три месяца после введения канце-

рогена и проявляются в снижении количества CD3<sup>+</sup> тимоцитов мозгового вещества, экспрессии белка p-53 и Ki-67 в структурах дольки у животных со спленэктомией. На стадии формирования карциномы через пять месяцев достоверные отличия морфологии и молекулярного фенотипа вилочковой железы у животных двух групп регистрируются во всех исследуемых структурах. При этом у спленэктомированных крыс отмечается снижение числа зрелых тимоцитов, которое сочетается со снижением клеточной пролиферации и изменением соотношения белков апоптоза, что может указывать на угнетение тимопоэза.

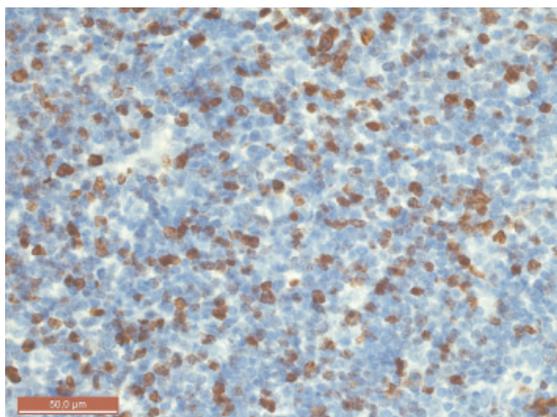


Рис. 3. Тимус крысы через 5 месяцев после введения канцерогена. Экспрессия Ki-67 в клетках мозгового вещества. Иммуногистохимическая реакция с Ki-67, ув. 400

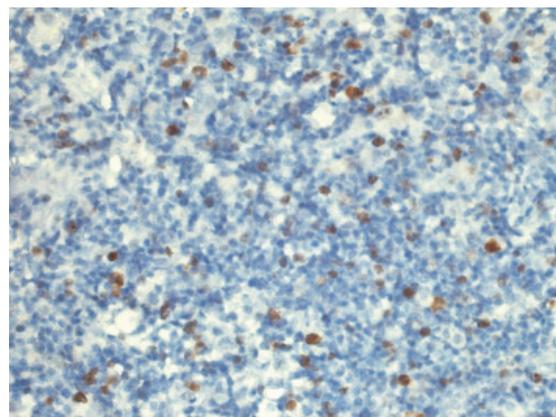


Рис. 4. Тимус спленэктомированной крысы через 5 месяцев после введения канцерогена. Снижение экспрессии Ki-67 в клетках мозгового вещества доли. Иммуногистохимическая реакция с Ki-67, ув. 400

По данным литературы удаление селезенки сопровождается активацией пучковой зоны надпочечников и повышением уровня глюкокортикоидов в крови [5, 6]. Известно, что глюкокортикоидные гормоны способны угнетать продукцию клеток костным мозгом, и, следовательно, поступление предшественников тимопоэза в тимус [11]. Мы считаем, что регистрируемое угнетение тимопоэза у животных с канцерогенезом на фоне спленэктомии может быть обусловлено как токсическим влиянием самой опухоли, так и нарушением поступления клеток-предшественников в железу вследствие влияния повышенного уровня глюкокортикоидов.

Таким образом, наши исследования показали, что развитие экспериментальной злокачественной опухоли толстой кишки на фоне вторичной иммунной недостаточности после спленэктомии изменяет и усугубляет течение инволютивных изменений в тимусе по сравнению с изолированным введением канцерогена. При этом в железу на фоне атрофии большей части паренхимы регистрируются признаки выраженного угнетения тимопоэза.

#### Список литературы

1. Апарцин К.А. Аутотрансплантация ткани селезенки при вынужденной спленэктомии в условиях хирургической инфекции живота / Апарцин К.А., Григорьев Е.Г., Коган А.С. // Хирургия тяжелых гнойных процессов. – Новосибирск: Наука, 2000. – С. 193–209.
2. Барышников Ю.А. Взаимодействие опухоли и иммунной системы // Практическая онкология. – 2003. – Т.4, № 3. – С. 127–130.
3. Киселева Е.П. Механизмы инволюции тимуса при опухолевом росте // Успехи современной биологии. – 2004. – Т. 124. – С. 589–601.

4. Москвичев Е.В. Иммуногистохимическая характеристика некоторых показателей тимопоэза при экспериментальном канцерогенезе / Москвичев Е.В. Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – С. 367–371.

5. Стоменская И.С. Влияние спленэктомии на морфофункциональное состояние надпочечников / И.С. Стоменская, Л.М. Меркулова, Г.Ю. Стручко // Аллергология и иммунология: материалы V съезда иммунологов и аллергологов СНГ. – 2003. – т. 4. – № 2.

6. Стручко Г.Ю. Морфофункциональное исследование тимуса и иммунобиохимических показателей крови после спленэктомии и иммунокоррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Саранск, 2003. – 23 с.

7. Clarke S.L. CD4 + CD25 + FOXP3 + regulatory T cells suppress anti-tumor immune responses in patients with colorectal cancer / S.L. Clarke, G.J. Betts, A. Plant // PLoS One. 2006 – Vol.1. – № 27. – P. 129.

8. De Souza AP. The immune system: endogenous anticancer mechanism / De Souza AP, Bonorino C. // Front Biosci. – 2012 Jun. – Vol. 1. – № 4. – P. 2354–2364.

9. Furco A. Metastatic cancer of the prostate in a young 40 year-old HIV-infected male patient / A. Furco, F. Bani-Sadr, S. Guymar // Presse Med. – 2003 Jun 7. – Vol. 32. – № 20. – P. 930–931.

10. Jacoby R.F. Mutations in the K-ras oncogene induced by 1,2-dimethylhydrazine in preneoplastic and neoplastic rat colonic mucosa / R.F. Jacoby, X. Llor, B.B. Teng // J Clin Invest. – 1991. – Vol. 87. – № 2. – P. 624–630.

11. Jeklova E. Dexamethasone-induced immunosuppression: a rabbit model / E. Jeklova, L. Leva, Z. Jaglic // Vet Immunol Immunopathol. – 2008 Apr. – Vol. 122. – № 3–4. – P. 231–240.

12. Morgan T.L. Overwhelming Post-splenectomy Infection (OPSI): A Case Report and Review of the Literature / Morgan T.L., Tomich E.B. // J Emerg Med. – 2012 Oct. – Vol. 43. – № 4. – P. 758–763.

13. Whiteside T.L. The role of immune cells in the tumor microenvironment // Cancer Treat Res. – 2006. – Vol. 130. – P. 103–124.

#### References

1. Aparcin K.A. Autotransplantation of spleen tissue in forced splenectomy in conditions of surgical infection

zhivota / Aparcin K.A., Grigor'ev E.G., Kogan A.S. // Hirurgija tjazhelyh gnojnyh processov.- Novosibirsk: Nauka, 2000. Gl. 8. pp. 193–209.

2. Baryshnikov Ju.A. Vzaimodejstvie opuholi i immunnoj sistemy // Prakticheskaja onkologija 2003, T.4, no. 3. pp. 127–130.

3. Kiseleva E.P. Mehanizmy involjucii timusa pri opuholevom roste // Uspehi sovremennoj biologii 2004 tom 124, pp. 589–601.

4. Moskvichev E.V. Immunogistohimicheskaja harakteristika nekotoryh pokazatelej timopojeza pri jeksperimental'nom kancerogeneze / Moskvichev E.V. Merkulova L.M., Struchko G.Ju. // Fundamental'nye issledovanija, 2012 no. 8 pp. 367–371.

5. Stomenskaja I.S. Vlijanie splenektomii na morfofunkcional'noe sostojanie nadpochechnikov / Stomenskaja I.S., Merkulova L.M., Struchko G.Ju. // Allergologija i immunologija, 2003 tom 4 no. 2: Mat. V sezda immunologov i allergologov SNG.

6. Struchko G.Ju. Morfofunkcional'noe issledovanie timusa i immunobiohimicheskikh pokazatelej krovi posle splenektomii i immunokorrekcii // Avtoref. dis... dokt. med. nauk. Saransk, 2003. 23 p.

7. Clarke S.L. CD4 + CD25 + FOXP3 + regulatory T cells suppress anti-tumor immune responses in patients with colorectal cancer / Clarke S.L., Betts G.J., Plant A // PLoS One. 2006 Vol.1. no. 27. pp. 129.

8. De Souza AP. The immune system: endogenous anticancer mechanism / De Souza AP, Bonorino C. // Front Biosci, 2012 Jun Vol. 1 no. 4. pp. 2354–2364.

9. Furco A. Metastatic cancer of the prostate in a young 40 year-old HIV-infected male patient / Furco A.,

Bani-Sadr F., Guymar S. // Presse Med., 2003 Jun 7. Vol. 32. no. 20. P. 930–931.

10. Jacoby R.F. Mutations in the K-ras oncogene induced by 1,2-dimethylhydrazine in preneoplastic and neoplastic rat colonic mucosa / Jacoby R.F., Llor X., Teng B.B. // J Clin Invest., 1991. Vol. 87. no. 2 pp. 624–630

11. Jeklova E. Dexamethasone-induced immunosuppression: a rabbit model / Jeklova E., Leva L., Jaglic Z. // Vet Immunol Immunopathol., 2008 Apr. Vol. 122. no. 3–4. pp. 231–240.

12. Morgan T.L. Overwhelming Post-splenectomy Infection (OPSI): A Case Report and Review of the Literature / Morgan T.L., Tomich E.B. // J Emerg Med., 2012 Oct. Vol. 43. no. 4. pp. 758–763.

13. Whiteside T.L. The role of immune cells in the tumor microenvironment // Cancer Treat Res. 2006. Vol. 130. P.103–124.

**Рецензенты:**

Валькович Э.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии и эмбриологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург;

Ямщиков Н.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии и эмбриологии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 04.04.2013.

УДК 615.835:611.018.25/621:616.62-002

## ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ НА СТРУКТУРНУЮ РЕОРГАНИЗАЦИЮ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЦИСТИТЕ

**Неймарк А.И., Лушникова Е.Л., Молодых О.П., Бакарев М.А., Сизов К.А.,  
Лапий Г.А., Колдышева Е.В., Абдуллаев Н.А., Непомнящих Л.М.**  
*ФГБУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, Новосибирск,  
e-mail: pathol@soramn.ru*

Изучены особенности структурной реорганизации слизистой оболочки мочевого пузыря при хроническом цистите и его коррекции методами озонотерапии. Фенотип слизистой оболочки при хроническом цистите определяется сочетанием деструктивных и компенсаторно-приспособительных реакций. Выявлена взаимосвязь между различными перестройками эпителиального пласта (дистрофия, метаплазия, атрофия), уровнем клеточной пролиферации (по экспрессии Ki-67) и ультраструктурной организацией уротелиоцитов. Установлено, что положительная динамика структурных изменений наиболее выражена при использовании в лечебном комплексе внутривезикулярной озонотерапии и в меньшей степени парентеральной озонотерапии, что проявляется в ослаблении признаков воспаления и альтерации при одновременном усилении репаративных реакций слизистой оболочки. Наблюдается редукция явлений дистрофии и десквамации уротелия, уменьшение воспалительноклеточной инфильтрации, приобретение ею мононуклеарного характера. Выявлено достоверное повышение индекса пролиферации уротелиоцитов, признаки лимфангио- и неоангиогенеза, почти трехкратное увеличение относительной площади микрососудов собственной пластинки. Отмечено, что при всех методах терапии регресс патоморфологических изменений слизистой оболочки мочевого пузыря по окончании 10-дневного курса лечения носит незавершенный характер.

**Ключевые слова:** хронический цистит, озонотерапия, клеточная пролиферация, морфология, ультраструктура

## EFFECT OF OZONE THERAPY ON THE STRUCTURAL REORGANIZATION OF BLADDER MUCOSA IN CHRONIC CYSTITIS

**Neymark A.I., Lushnikova E.L., Molodykh O.P., Bakarev M.A., Sizov K.A.,  
Lapii G.A., Koldysheva E.V., Abdullayev N.A., Nepomnyashchikh L.M.**  
*Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS,  
Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru*

Bladder mucosa structural reorganization and its modulations by ozone therapy were studied in patients with chronic cystitis. The mucosal phenotype in chronic cystitis was determined by a combination of destructive, compensatory and adaptive reactions. Correlations were found between structural modifications (dystrophy, metaplasia, and atrophy), cell proliferation indices (assessed by Ki-67 expression) and ultrastructural changes of urothelium. The use of intravesical and, to a lesser degree, parenteral ozone therapy in treatment protocols was associated with the most prominent positive dynamics of mucosal rearrangements resulting in attenuation of inflammation and simultaneous induction of reparative reactions. The signs of urothelial dystrophy and desquamation were markedly reduced, as was inflammatory infiltration, which took on mononuclear character. These processes were paralleled by significant increase in urotheliocyte proliferation indices and almost 3-fold expansion of the relative area occupied by lamina propria microvessels with signs of lymphangi- and neoangiogenesis. It is noteworthy that, regardless of treatment modality, the regress of pathomorphological changes in bladder mucosa following the 10-day course of therapy was incomplete.

**Keywords:** chronic cystitis, ozone therapy, cell proliferation, morphology, ultrastructure

Хронический цистит относится к сложным проблемам современной урологии. Наиболее часто он встречается у женщин молодого и среднего возраста, характеризуется длительным упорным течением и может приводить к продолжительной и повторной нетрудоспособности [4]. Несмотря на повышенный интерес исследователей к этой патологии, результаты лечения хронического цистита часто остаются неудовлетворительными. Сложность заключается в полиэтиологической природе заболевания и множественности факторов, поддерживающих течение патологического процесса в стенке мочевого пузыря.

В настоящее время, несмотря на важную роль инфекционного фактора, суще-

ственное значение в возникновении и развитии хронического цистита придается расстройствам кровообращения в области треугольника и шейки мочевого пузыря, что является следствием сопутствующих заболеваний, гормонального дисбаланса и повышения тонуса симпатической нервной системы [3, 6]. При этом ухудшение биоэнергетики и спазм детрузора в условиях ишемии может приводить к нарушению уродинамики с повышением давления в полости органа, прогрессированию тканевой гипоксии и увеличению проницаемости уротелия [2].

Ключевые аспекты пато- и морфогенеза хронического цистита, несмотря на значительный объем проводимых исследований,

остаются во многом неясными. Особенно это касается специфики регионарной микроциркуляции, характера тканевых и клеточных изменений слизистой оболочки. Все это препятствует формированию рациональной лечебной стратегии, одним из важных направлений которой является регрессия структурных и функциональных нарушений, ассоциированных с персистенцией патологического процесса в мочевом пузыре.

В этом аспекте перспективным представляется метод озонотерапии, активное использование которой в последние годы обусловлено разнообразием клинических эффектов, что установлено при ряде заболеваний. В частности, показано, что интравезикальное применение озонированных кристаллоидов оказывает санирующее и противовоспалительное воздействие [1, 8]. Положительные эффекты парентеральной озонотерапии, реализующиеся в улучшении микроциркуляции, нормализации иммунного статуса и оксидантно-антиоксидантных процессов, по-видимому, связаны с умеренным контролируемым оксидативным стрессом – индуктором важных физиологических реакций [9].

**Цель данного исследования** – изучить патоморфологические характеристики слизистой оболочки мочевого пузыря при хроническом цистите и в условиях его коррекции методами озонотерапии.

#### Материал и методы исследования

Обследовано 65 женщин в возрасте от 20 до 75 лет (средний возраст  $44,9 \pm 1,9$  лет) с хроническим циститом и явлениями стойкой дизурии. Согласно проводимым видам лечения, все наблюдения были разделены на три группы со сравнимой возрастной структурой, длительностью заболевания и клинико-эндоскопической картиной. Курс базисной терапии у пациенток всех групп включал антибактериальные, противовоспалительные и антигистаминные препараты, витаминные группы В и С, магнитотерапию на область мочевого пузыря. В I-й группе наблюдений (20 пациенток) наряду с базисной терапией проводили инстилляцию в мочевой пузырь многокомпонентных растворов (чередование S. Novocaini 0,25% 50,0 с Lin. synthomycini 5,0 и S. Novocaini 0,25% 50,0, S. Dimexidi 4,0, S. Dimedroli 1% 2,0, S. Analgini 50% 4,0). Во II-й группе (30 пациенток) базисная терапия сочеталась с внутривезикальными инстилляциями озонированного физиологического раствора в концентрации 2000–4000 мкг/л. В III-й группе (15 пациенток) вместе с базисной терапией выполняли парентеральные инъекции озонированного физиологического раствора в концентрации 1000 мкг/л. Барботирование 0,9% раствора хлорида натрия до достижения требуемой концентрации осуществляли на установке «Медозонс БМ» (Россия).

Комплексное исследование включало определение общеклинических и лабораторных показателей, проведение урофлоуметрии, цистоманометрии,

лазерной доплеровской флоуметрии, цистоскопии в сочетании с биопсией слизистой оболочки мочевого пузыря.

Биоптаты изучали методами световой и электронной микроскопии, морфометрического и иммуногистохимического анализа. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в сочетании с реакцией Перлса, по ван Гизону, ставили PAS-реакцию. Полутонкие срезы окрашивали азуром II и ставили PAS-реакцию с докраской азуром II. При морфометрии препаратов оценивали толщину уротелия, площадь кровеносных сосудов в собственной пластинке слизистой оболочки (в процентах к общей площади). Светооптическое исследование и морфометрический анализ проводили в универсальном микроскопе «Leica DM 4000B» (Германия). Микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры «Leica DFC 320» (Германия) и компьютерной программы «Leica QWin V3».

Ультратонкие срезы контрастировали в насыщенном растворе уранилацетата и цитрате свинца, исследовали в электронном микроскопе JEM1400 (фирмы «Jeol», Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ. Фотографирование осуществляли с помощью цифровой камеры Veleta и программного обеспечения iTEM (Olympus, Япония, Германия).

В качестве интегрального показателя процессов пролиферации уротелия рассматривали процент меченых Ki-67 клеток. Проводили непрямым двухшаговое иммуногистохимическое окрашивание с применением коммерческого набора фирмы Spring Bioscience (USA). Результаты иммуногистохимической реакции оценивали путем подсчета количества меченых ядер на 1000 клеток.

При статистической обработке результатов в случаях нормального распределения, для сравнения средних величин применяли t-критерий Стьюдента. В случаях несоответствия нормальному распределению и при неравенстве дисперсий использовали непараметрические U-критерии Манна–Уитни (для независимых выборок) и T-критерий Вилкоксона (для связанных выборок).

#### Результаты исследования и их обсуждение

При хроническом цистите в биоптатах мочевого пузыря выявлены значительные нарушения рельефа слизистой оболочки, дистрофические изменения и участки атрофии уротелия, которые чередовались с очагами его гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии. Дистрофически измененные поверхностные клетки подвергались частичной десквамации, наблюдался внутриэпителиальный диапедез лимфоцитов и нейтрофилов. Эрозивные изменения слизистой оболочки сопровождалась выраженным фиброзированием стромы, нарушениями гемодинамики, атипичной васкуляризацией в виде ангиоматоза кровеносных сосудов, клеточной инфильтрацией как макрофагально-лимфоцитарной природы, так и с включением нейтрофилов. В зонах атрофии пласт уротелия состоял из 1–2 рядов клеток, толщина его не превышала 30 мкм.

В отдельных биоптатах выявлялись признаки железистой метаплазии уротелия.

В слизистой оболочке из области треугольника Льео обнаружены многочисленные гнезда Брунна. Участки умеренной плоскоклеточной метаплазии уротелия толщиной 121–200 мкм сочетались с локусами выраженной гиперплазии и очагами многослойного ороговевающего эпителия с явлениями паракератоза, в которых толщина эпителиального пласта достигала 360 мкм. На поверхности и внутри слоя плоских клеток встречались крупные пузыри, содержащие элементы крови с обилием лейкоцитов.

Гетерогенность уротелия находила свое отражение в неоднородном характере его пролиферативной активности. В зонах атрофии и небольших участках железистой метаплазии пролиферативная активность уротелия практически полностью отсутствовала. В очагах гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии индекс пролиферации (по экспрессии Ki-67) достигал высоких значений, составляя в среднем  $19,0 \pm 2,6\%$ .

В I-й группе наблюдений через 13–14 дней по окончании курса базисной терапии с внутривезикулярными инстилляциями многокомпонентных растворов отмечено восстановление общего плана строения слизистой оболочки мочевого пузыря при сохранении очаговых и диффузных воспалительных элементов и дистрофически-атрофических изменений уротелия. Обращали на себя внимание участки компенсаторной гиперплазии уротелия, где число клеточных рядов достигало 10, толщина пласта колебалась от 40 до 70 мкм. В очагах плоскоклеточной метаплазии (преимущественно в области треугольника Льео) толщина уротелия достигала 220 мкм. В участках гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии пролиферативная активность уротелиоцитов имела тенденцию к увеличению по сравнению с показателями до лечения ( $21,1 \pm 2,4\%$ ).

Субэпителиальная клеточная инфильтрация уменьшалась незначительно и сохраняла полиморфный характер с относительно большим содержанием нейтрофилов. Разрешение воспалительного процесса сопровождалось образованием в строме грубых фиброзных прослоек. Наблюдались признаки выраженного лимфангиогенеза. Площадь кровеносных сосудов собственной пластинки составляла  $3,9 \pm 0,9\%$ .

Во II-й группе пациенток после проведенного курса базисной терапии в сочетании с внутривезикулярной озонотерапией в биоптатах мочевого пузыря слой переходного эпителия равномерно выстилал поверхность слизистой оболочки, зоны

десквамации были единичными. Толщина эпителиального пласта колебалась от 30 до 130 мкм, отмечалось увеличение пролиферативной активности уротелия. Индекс пролиферации (по экспрессии Ki-67) достигал  $28,5 \pm 2,8\%$ , что достоверно превышало соответствующие значения до лечения и в I-й группе наблюдений. Признаки дисплазии отсутствовали.

В строме выявлялись участки неоангиогенеза, признаки капиллярного полнокровия, дилатация венул. Относительная площадь сосудов собственной пластинки составила  $10,6 \pm 1,3\%$ , что почти в три раза превышало соответствующий показатель в группе с базисной терапией. Диффузно-очаговая клеточная инфильтрация собственной пластинки уменьшалась, при этом в ряде случаев отмечалась значительная концентрация нейтрофилов в сосудах, расположенных в очагах лимфоцитарной инфильтрации. Фиброзные изменения слизистой оболочки носили умеренный, иногда выраженный характер.

В наблюдениях III-й группы на 13–14 сутки после базисного лечения в сочетании с парентеральной озонотерапией эпителиальная выстилка слизистой оболочки мочевого пузыря в значительной степени восстанавливалась. Толщина уротелия (до 7 рядов клеток) в среднем была несколько меньшей, чем во II-й группе, и составила 40–90 мкм. Сохранялись очаги плоскоклеточной метаплазии и выраженной гиперплазии, преимущественно в области мочевого пузыря, с утолщением эпителиального пласта до 220 мкм. Существенно (но в меньшей степени по сравнению со II-й группой) увеличилась пролиферативная активность уротелиоцитов (индекс пролиферации  $24,3 \pm 2,2\%$ ), а также миофибробластов и макрофагов собственной пластинки слизистой оболочки. Субэпителиальная клеточная инфильтрация преимущественно носила лимфоцитарный характер.

В результате электронно-микроскопического исследования установлено, что ультраструктурные особенности уротелия при хроническом цистите стереотипны и определяются локализацией клеток в зонах атрофии, плоскоклеточной метаплазии или дистрофии, а также выраженностью и распространенностью этих изменений.

Для биоптатов, взятых до лечения и после базисной терапии (I-я группа), характерна наиболее выраженная гетерогенность. В участках сохранения общего строения переходного эпителия клетки, имеющие нормальную ультраструктуру, чередовались со значительно измененными уротелиоци-

тами с признаками фокальной и тотальной альтерации. В эпителиальном пласте имелись группы клеток с крупными электронно-прозрачными вакуолями и липидными везикулами. Определенное число эпителиоцитов, практически лишенных микроворсинок, отличались электронно-плотной цитоплазмой, в которой плохо различимы цитоплазматические органеллы.

При атрофии переходного эпителия преобладали уротелиоциты кубической или несколько уплощенной формы, гетерогенность которых была обусловлена различиями электронной плотности ядер и цитоплазматического матрикса. Для них характерны уменьшение числа митохондрий и белоксинтезирующих органелл, нередко – изменения ядрышек (лизис, коллапс или сегрегация). В наибольшей степени полиморфны эпителиоциты базального и промежуточного клеточных слоев, сохранившиеся покровные («зонтичные») клетки уплощены и иногда вакуолизированы.

В участках плоскоклеточной метаплазии среди поверхностных и промежуточных клеток визуализировалось обилие специализированных контактов типа десмосом и гемидесмосом. Многие уротелиоциты характеризовались полигональной или вытянутой формой с многочисленными отростками плазмолеммы, массивными отложениями гликогена в цитоплазме, значительной вакуолизацией цитоплазматической сети, деструкцией крист митохондрий, множественными полиморфными фагосомами. Плоский эпителий отличался минимальным содержанием мембранных цитоплазматических органелл и большим количеством тонофиламентов, участвующих в формировании десмосом. На протяжении эпителиального пласта в связи с отеком наблюдалось локальное расширение интерцеллюлярных пространств.

В биоптатах II-й и III-й групп наблюдений (после внутривезикулярной и парентеральной озонотерапии) значительная часть клеток эпителиального пласта восстанавливала нормальную ультраструктурную организацию. Отдельные измененные уротелиоциты отличались признаками фокальной альтерации, на что указывало нарушение регулярного расположения микроворсинок, фокальная дезорганизация и деструкция цитоплазматических органелл, начинающаяся с расширения и вакуолизации цитоплазматической сети.

Таким образом, к основным факторам, определяющим фенотип структурной реорганизации слизистой оболочки мочевого пузыря при хроническом цистите, отно-

сятся состояние уротелия, выраженность и состав воспалительноклеточной инфильтрации, степень фиброобразования собственной пластинки. Сочетание деструктивных и компенсаторно-приспособительных реакций находит свое отражение в гетерогенности структуры эпителиального пласта – чередовании дистрофических и атрофических изменений, участков гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии.

Необходимо отметить, что в норме уротелий представляет собой относительно стабильную ткань с индексом пролиферации (по экспрессии Ki-67) порядка 1% [7, 10]. Резкое увеличение пролиферативной активности уротелиоцитов в биоптатах II-й и в меньшей степени III-й группы наблюдений, при отсутствии морфологических признаков клеточной атипии и дисплазии указывает на возможную роль озонотерапии в интенсификации репаративных процессов в слизистой оболочке мочевого пузыря.

Вместе с элементами собственной пластинки слизистой оболочки уротелий образует единую барьерную и сигнальную систему [5], одним из определяющих компонентов которой является субэпителиальное микроциркуляторное русло. Нарушения микроциркуляции могут быть одним из факторов, способствующих поддержанию хронического патологического процесса в стенке мочевого пузыря [2, 3]. Признаки лимфангио- и неоангиогенеза, наиболее выраженные после внутривезикулярной озонотерапии в совокупности с почти трехкратным увеличением относительной площади сосудов собственной пластинки можно рассматривать в аспекте компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на улучшение дренирования слизистой оболочки в условиях хронического воспаления.

В целом структурная реорганизация слизистой оболочки мочевого пузыря при коррекции хронического цистита проявляется в уменьшении признаков воспаления и альтерации (редукция явлений дистрофии и десквамации уротелия, снижение интенсивности клеточной инфильтрации и приобретение ею моноклеарного характера) при одновременном усилении репаративных процессов (повышение пролиферации уротелия, улучшение гемодинамики, восстановление внутриклеточной организации уротелиоцитов). Регресс патоморфологических изменений независимо от способов коррекции носит незавершенный характер и наиболее выражен при использовании в комплексе лечения методов внутривезикулярной и в меньшей степени парентеральной озонотерапии.

## Список литературы

1. Озонотерапия в урологии / В.В. Кузьменко, А.И. Неймарк, А.В. Кузьменко, Б.А. Неймарк. – Воронеж, 2009. – 508 с.
2. Неймарк А.И., Клыжина Е.А., Неймарк Б.А. Влияние различных видов консервативного лечения на уродинамику и микроциркуляцию у женщин с гиперактивным мочевым пузырем // Урология. – 2006. – № 6. – С. 65–70.
3. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении интерстициального цистита / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Зайцев, А.П. Гавриленко, А.Б. Мацаев, Г.Р. Касян, К.Б. Колонтарев, Р.Ф. Фарманов // Урология. – 2010. – № 1. – С. 22–24.
4. Скрябин Г.Н., Александров В.П., Кореньков Д.Г., Назаров Т.Н. Циститы. – СПб., 2006. – 127 с.
5. Birder L.A. Urothelial Signaling // Andersson K.E., Michel M.C. (eds) Urinary tract. Handbook of Experimental Pharmacology 202. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011. – P. 207–231.
6. Birder L.A., Hanna-Mitchell A.T., Mayer E., Buffington C.A. Cystitis, Co-morbid Disorders and Associated Epithelial Dysfunction // NeuroUrol. Urodyn. – 2011. – Vol. 30, № 5. – P. 668–672.
7. Cina S.J., Lancaster-Weiss K.J., Lecksell K., Epstein J.I. Correlation of Ki-67 and p53 with the new World Health Organization/International Society of Urological Pathology classification system for urothelial neoplasia // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2001. – Vol. 125. – P. 646–651.
8. Clavo B., Gutierrez D., Martín D., Suarez G., Hernandez M.A., Robaina F. Intravesical ozone therapy for progressive radiation-induced hematuria // J. Altern. Complement. Med. – 2005. – Vol. 11, № 3. – P. 539–541.
9. Sagai M., Bocci V. Mechanisms of action involved in ozone therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? // Med. Gas Res. – 2011. – doi:10.1186/2045-9912-1-29.
10. Shie J.-H., Kuo H.-C. Higher levels of cell apoptosis and abnormal E-cadherin expression in the urothelium are associated with inflammation in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome // BJU Int. – 2010. – Vol. 108. – P. E136–E141.
2. Neymark A.I., Klyzhina Ye.A., Neymark B.A. *Urologiya*. 2006. no 6. pp. 65–70.
3. Pushkar D.Yu., Zaitsev A.V., Gavrilenko A.P., Matsayev A.B., Kasyan G.R., Kolontaryov K.B., Farmanov R.F. *Urologiya*. 2010. no 1. pp. 22–24.
4. Skryabin G.N., Aleksandrov V.P., Korenkov D.G., Nazarov T.N. *Cistity*. St. Petersburg, 2006. 127 p.
5. Birder L.A. *Urothelial Signaling*. In: Andersson K.E., Michel M.C. (eds) Urinary tract. Handbook of Experimental Pharmacology 202. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011. pp. 207–231.
6. Birder L.A., Hanna-Mitchell A.T., Mayer E., Buffington C.A. *NeuroUrol. Urodyn.* 2011. Vol. 30, no 5. pp. 668–672.
7. Cina S.J., Lancaster-Weiss K.J., Lecksell K., Epstein J.I. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2001. Vol. 125. pp. 646–651.
8. Clavo B., Gutierrez D., Martín D., Suarez G., Hernandez M.A., Robaina F. *J. Altern. Complement. Med.* 2005. Vol. 11, no 3. pp. 539–541.
9. Sagai M., Bocci V. *Med. Gas Res.* 2011. doi:10.1186/2045-9912-1-29.
10. Shie J.-H., Kuo H.-C. *BJU Int.* 2010. Vol. 108. pp. E136–E141.

## References

1. Kuzmenko V.V., Neymark A.I., Kuzmenko A.V., Neymark B.A. *Ozonoterapiya v urologiyi*. Voronezh, 2009. 508 p.

## Рецензенты:

Горчаков В.Н., д.м.н., профессор, зав. лабораторией функциональной морфологии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Поляков Л.М., д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской биотехнологии и зам. директора по научной работе, ФГБУ «Научно-исследовательский институт биохимии» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 06.03.2013.

УДК 616.153.915-092.4:616-008.9-097

## РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ИНИЦИИРОВАННИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В РАННЮЮ СТАДИЮ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОГЕНЕЗА

Немытышева Е.В., Щеглова Н.Е., Заварин В.В., Егорова Е.Н.

ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия Минздрава России»,  
Тверь, e-mail: natali.sh45@mail.ru

На экспериментальной модели гиперлипидемии у кроликов показано развитие атерогенной дислипидемии, нарастание уровней С-реактивного белка и эндогенных токсических субстанций – лактата и перекисей, способствующих атерогенезу. Концентрация эндотоксинов и фактора некроза опухоли альфа при этом увеличивалась незначительно. Одновременное уменьшение времени свертывания крови свидетельствует о вовлечении системы гемостаза в процесс атерогенеза. Изменения показателей инфракрасного спектра сыворотки крови указывает на изменения характера структурной организации водного компонента крови. Это, в свою очередь, влечет перестройку метаболизма органов и тканей и может служить причиной функциональных нарушений в организме. Поэтому, атерогенная дислипидемия за счет биохимических, метаболических и иммунных сдвигов может иметь значение для индукции системного воспаления, вовлекая систему гемостаза, что закономерно ведет к поддержанию и прогрессированию патологического процесса.

**Ключевые слова:** гиперлипидемия, экспериментальная модель, кролики, время свертывания, инфракрасный спектр

## THE ROLE OF IMMUNE AND METABOLIC CHANGES IN THE INITIATION OF INFLAMMATORY PROCESS IN EARLY STAGE OF EXPERIMENTAL ATEROGENESIS

Nemytysheva E.V., Scheglova N.E., Zavarin V.V., Egorova E.N.

Tver State Medical Academy, Tver, e-mail: natali.sh45@mail.ru

An experimental model of hyperlipidemia in rabbits has shown a development of an atherogenous dyslipidemia, Increase of levels of C-reactive protein and endogenous toxic substances – a lactate and the peroxides also promoting an atherogenesis. The concentration of endotoxins and tumor necrosis factor alpha has increased insignificant. Simultaneous decrease in blood clotting time indicates the involvement of the haemostatic system in the process of atherogenesis. Changes of the infrared spectrum of serum indicate a change in the nature of the structural organization of the water component of blood. This changes further implies reorganization of the metabolism of organs and tissues and can cause functional disorders in organism, for example sudden cardiac death, which is the morphological substrate of atheromatous coronary vessels. Therefore the atherogenous dyslipidemia can be important for the induction of systemic inflammation involving the haemostatic system, that take place to the maintenance and progression of pathological process.

**Keywords:** hyperlipidemia, experimental model, rabbits, clotting time, infrared spectrum

В начале XXI века сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются важнейшей медицинской и социальной проблемой для всех экономически развитых стран. Один из основных факторов глобальной эпидемии ССЗ связан с широким распространением атеросклероза в популяции. Только в нашей стране от ССЗ заболеваний, которые возникают в результате атеросклероза, умирает более 1 млн человек ежегодно [1].

Из огромного количества теорий и гипотез патогенеза атеросклероза сегодня широкое распространение получили иммуновоспалительная и тромбогенная теории.

В настоящее время накоплено достаточное количество доказательств, полученных в экспериментальных и клинических исследованиях, свидетельствующих об участии системной воспалительной реакции в развитии атеросклероза [2, 3].

При этом воспалительная теория атерогенеза доказательно дополняется данными об участии иммунных и метаболических

факторов прежде всего липидной природы в развитии атероматозного поражения сосудистой стенки [4].

В то же время существенным недостатком, затрудняющим эффективное проведение превентивных кардиологических мероприятий, является недостаточное количество знаний о механизмах инициации воспалительных реакций в самую раннюю стадию атерогенеза.

**Цель исследования** – изучение изменений биохимических, метаболических, иммунологических факторов, показателей инфракрасного спектра крови на самых ранних стадиях атерогенеза.

### Материалы и методы исследования

Эксперимент выполнен на 20 беспородных кроликах-самцах, массой тела  $3,75 \pm 0,1$  кг. Гиперлипидемию моделировали внутривенным введением 10 % жировой эмульсии для парентерального питания «Липофундин» производства Braun Medical (Германия) ежедневно по 0,5 мл/кг в течение 30 дней [5]. При работе с кроликами руководствовались требо-

ваниями Европейской конвенции по защите экспериментальных животных. Лабораторные исследования крови выполняли дважды: исходное значение показате-лей – перед первым введением и конечный уровень – через сутки после последнего введения препарата.

Липидный спектр сыворотки крови (общий холестерин – ОХС, триглицериды – ТГ, липопротеины высокой плотности – ЛПВП) исследовали, используя реактивы производства Bioson® (Германия). Рассчитывали концентрацию ЛПНП, ЛПОНП и коэффициент атерогенности (КА). Уровень лактата определяли энзиматическим методом с применением реактивов производства Bioson® (Германия). Количественное определение общей концентрации перекисей в плазме крови проводилось колориметрическим методом с использованием тест-системы «Oxystab» (Biomedica, Австрия). Биохимические исследования выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе Flexor E (Vital Scientific, Нидерланды).

Концентрацию TNF $\alpha$  и СРБ в плазме крови исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем производства Bender MedSystems® (Австрия) и ООО «Хема» (Россия). Результаты ИФА учитывали с помощью микропланшетного мультидетектора Zenyth 1100 (Anthos, Австрия). Уровень эндотоксинемии определяли хромогенным LAL-тестом по конечной точке, используя тест-систему фирмы Charles River Endosafe® (США).

Время свертывания определяли по методу Ли–Уайта.

Инфракрасный спектр изучался с использованием универсальной аппаратно-программной системы «ИКАР-9/1», разработанной в Тверской государственной медицинской академии под руководством профессора Каргаполова А.В., сертифицированной

Госстандартом России как тип средств измерений (сертификат № 5745 от 20.11.98 г.).

При инфракрасной спектроскопии водных растворов и биологических жидкостей существенный вклад в полученные результаты вносит спектр воды. 30 мкл нативной плазмы помещали в кювету из KRS (пластинки из искусственного хлористобромистого таллия и иодистобромистого таллия) аппаратной части системы. Затем проводили спектрофотометрию. В качестве единицы измерения пропускания инфракрасного излучения в каждом диапазоне использовали коэффициент пропускания  $\times 100$  (у.е.)

Исследовали 9 диапазонов инфракрасного спектра: 3500–3100  $\text{см}^{-1}$ , 3085–2732  $\text{см}^{-1}$ , 2120–1880  $\text{см}^{-1}$ , 1710–1610  $\text{см}^{-1}$ , 1600–1535  $\text{см}^{-1}$ , 1543–1396  $\text{см}^{-1}$ , 1470–1330  $\text{см}^{-1}$ , 1170–1057  $\text{см}^{-1}$ , 1087–963  $\text{см}^{-1}$ [6].

Во всех выделенных группах рассчитывался средний уровень (M) и ошибка репрезентативности (m) анализируемых показателей. Достоверность изменения показателей в ходе эксперимента оценивалась по t-критерию Стьюдента для парных переменных.

### Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование показало, что курс внутривенного введения кроликам 10% жировой эмульсии вызывал развитие гиперлипидемии (табл. 1). При этом происходило разнонаправленное изменение концентраций липопротеинов, что можно охарактеризовать как дислипидемию, формирующую условия для атерогенеза, о чем свидетельствует высоко достоверное повышение коэффициента атерогенности.

**Таблица 1**  
Биохимические, иммунологические показатели и время свертывания по Ли–Уайту при экспериментальной гиперлипидемии у кроликов

Показатель	Исходное значение	Значение после курса
ОХС, моль/л	1,7 $\pm$ 0,82	2,6 $\pm$ 0,94*
ТГ, моль/л	0,75 $\pm$ 0,13	1,01 $\pm$ 0,4*
ЛПВП, моль/л	0,75 $\pm$ 0,24	0,53 $\pm$ 0,19*
ЛПНП, моль/л	0,95 $\pm$ 0,66	1,51 $\pm$ 0,74
ЛПОНП, моль/л	0,35 $\pm$ 0,06	0,55 $\pm$ 0,25*
КА, ед.	1,74 $\pm$ 0,57	4,1 $\pm$ 1,86**
Лактат, ед/л	8,73 $\pm$ 1,46	15,66 $\pm$ 2,31**
Общее количество перекисей, мкмоль/л	347,3 $\pm$ 50,4	503,1 $\pm$ 68,6**
Эндотоксин, ед/мл	0,042 $\pm$ 0,016	0,049 $\pm$ 0,017
TNF $\alpha$ , пг/мл	38,62 $\pm$ 7,02	40,51 $\pm$ 5,61
СРБ, мг/л	0,04 $\pm$ 0,01	1,0 $\pm$ 0,44**
Время свертывания, мин.	6,67 $\pm$ 1,71	3,89 $\pm$ 0,56*

Примечание: \* – статистическая значимость различий относительно предыдущей группы ( $p < 0,05$ ); \*\* – значимость различий относительно предыдущей группы ( $p < 0,01$ ).

Изучение других биохимических и иммунологических показателей, проведенное параллельно с определением показателей липидного обмена, выявило достоверное нарастание уровней лактата, общего ко-

личества перекисей и СРБ. Концентрации эндотоксина (ЭТ) и TNF $\alpha$  при этом увеличились незначительно. Нарастание уровня СРБ при отсутствии реакции со стороны провоспалительного цитокина TNF $\alpha$  и ин-

дуктора иммунных реакций ЭТ можно объяснить повышением активности процессов перекисного окисления, в том числе и липидов, в частности, ЛПНП, которые, как известно, поглощаются макрофагами с образованием «пенистых клеток», участвующих в процессе атерогенеза. В свою очередь активированные макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины, включающиеся в атеросклеротический процесс и формируют инициальное воспаление. Одновременно происходит достоверное уменьшение времени свертывания

крови, что свидетельствует об активации системы гемостаза и ее вовлечении в процесс атерогенеза [7].

При исследовании инфракрасного спектра сыворотки крови было выявлено достоверное изменение показателей – увеличение пропускания инфракрасного излучения водным компонентом сыворотки в диапазоне, характеризующем деформационные колебания ОН-групп (2120–1880 см<sup>-1</sup>) и уменьшение пропускания в областях 3500–3100 см<sup>-1</sup>, характеризующих валентные колебания ОН-групп, 3085–2732 см<sup>-1</sup> и 1600–1535 см<sup>-1</sup> (табл. 2).

**Таблица 2**

Показатели инфракрасного спектра крови при экспериментальной гиперлипидемии у кроликов

Каналы	Исходные значения, у.е.	Значение после курса, у.е.
1 3500–3100 см <sup>-1</sup>	1,689 ± 0,36	1,41 ± 0,12*
2 3085–2732 см <sup>-1</sup>	4,91 ± 0,65	4,53 ± 0,66*
3 2120–1880 см <sup>-1</sup>	23,50 ± 0,32	24,31 ± 0,47 **
4 1710–1610 см <sup>-1</sup>	17,72 ± 1,23	17,77 ± 0,59
5 1600–1535 см <sup>-1</sup>	2,74 ± 0,41	2,53 ± 0,2*
6 1543–1396 см <sup>-1</sup>	8,59 ± 0,93	9,0 ± 0,51
7 1470–1330 см <sup>-1</sup>	8,46 ± 1,01	8,68 ± 0,64
8 1170–1057 см <sup>-1</sup>	10,36 ± 1,17	10,51 ± 0,58
9 1087–963 см <sup>-1</sup>	8,69 ± 1,03	8,51 ± 0,739

Примечание: \* – статистическая значимость различий относительно предыдущей группы (p < 0,05); \*\* – значимость различий относительно предыдущей группы (p < 0,01).

Изменения инфракрасного спектра сыворотки крови указывают на изменения характера структурной организации водного компонента крови. Развитие атерогенной гиперлипидемии приводит к изменениям структурной организации водного компонента крови, что в последующем влечет значительную перестройку метаболизма и связанных с ней изменений структурно-функционального состояния различных органов и тканей, а также может являться предпосылкой развития внезапной сердечной смерти, морфологическим субстратом которой является атероматозное поражение коронарных сосудов [8].

**Выводы**

В проведенном исследовании показано, что у кроликов при экспериментальной гиперлипидемии развивается атерогенная дислипидемия, происходит нарастание уровней СРБ и эндогенных токсических субстанций – лактата и перекисей, способствующих атерогенезу, а также наблюдается уменьшение времени свертывания крови

и изменение показателей инфракрасного спектра крови.

Таким образом, атерогенная дислипидемия за счет биохимических, метаболических и иммунных сдвигов, изменения структурной организации водного компонента крови на самых начальных этапах атерогенеза инициирует индукцию системного воспаления, усугубляющегося по мере прогрессирования хронического системного воспаления, вовлекая в процесс систему гемостаза, что закономерно ведет к поддержанию патологического процесса и его дальнейшему прогрессированию.

**Список литературы**

1. Кухарчук В.В. Современные и нерешенные вопросы в проблеме атеросклероза в первой декаде XXI века // Терапевтический архив. – 2009. – № 5. – С. 14–20.
2. Роль системного воспаления в развитии кардиоваскулярной и акушерской патологии / М.Б. Игитова, Е.В. Воробьева, И.В. Осипова, Н.П. Гольцова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 1. – С. 81–87.
3. Алекперов Э.З., Наджафов Р.Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе // Кардиология. – 2010. – № 3. – С. 88–91.

4. Нагорнев В.А., Восканьянц А.Н. Современные представления о патогенезе атеросклероза // Вестник Российской АМН. – 2006. – № 9–10. – С.66–74.

5. Калинин М.Н., Волков В.С., Заварин В.В. Атеросклероз: патофизиология, лечение, первичная профилактика. – Тверь: РИЦ ТГМА, 2009. – 215 с.

6. Заварин В.В. Изменения показателей инфракрасного спектра тканей при внезапной сердечной смерти и действия факторов риска ее наступления: дис. ... канд. мед. наук. – Тверь, 2001. – С.60, 63–65.

7. Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркеры, диагностика и лечение: рук. для врачей / Р.Г. Оганов [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 160 с.

8. Калинин М.Н. Патогенез атерогенных нарушений липидного метаболизма, предшествующих наступлению внезапной коронарной смерти: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1994.

sis: pathophysiology, treatment, primary prevention], Tver: RIC TGMA, 2009. 215 p.

6. Zavarin V.V. *Izmenenija pokazatelej infrakrasnogo spektra tkanej pri vnezapnoj serdechnoj smerti i dejstvii faktorov riska ee nastuplenija* [Changes of indicators of infrared spectrum of tissues in sudden cardiac death and effect of risk factors its occurrence]: dis. kand. med. nauk. Tver, 2001, pp. 60, 63–65.

7. *Dislipidemii i ateroskleroz. Biomarkery, diagnostika i lechenie* [Dislipidemia and atherosclerosis. Biomarkers, diagnostics and treatment]: ruk. dlja vrachej R. G. Oganov [i dr.]. M, GJeOTAR-Media, 2009, 160 p.

8. Kalinkin M.N. *Patogenez aterogennyh narushenij lipidnogo metabolizma, predshhestvujushhih nastupleniju vnezapnoj koronarnoj smerti* [Patogenesis of atherogenous violations of the lipid metabolism preceding approach of sudden coronary death]: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 1994.

### References

1. Kuharchuk V.V. *Terapevticheskiy arhiv* – Therapeutic archive. 2009. no. 5, pp. 14–20.

2. Igitova M.B., Vorob'eva E.V., Osipova I.V., Gol'cova N.P. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* – Cardiovascular therapy and prevention, 2009, no. 1, pp. 81–87.

3. Alekperov Je.Z., Nadzhafov R.N. *Kardiologija* – Cardiology, 2010, no.3, pp. 88–91.

4. Nagornev V.A., Voskan'janc A.N. *Vestnik Rossijskoj AMN* – Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences, 2006, no. 9–10, pp. 66–74.

5. Kalinkin M.N., Volkov V.S., Zavarin V.V. *Ateroskleroz: patofiziologija, lechenie, pervichnaja profilaktika* [Atherosclerosis: pathophysiology, treatment, primary prevention], Tver: RIC TGMA, 2009. 215 p.

### Рецензенты:

Баженов Д.В., д.м.н., профессор, проректор по работе с иностранными обучающимися и международным связям, профессор кафедры анатомии человека, ГБОУ ВПО «Тверская ГМА» Минздрава России, г. Тверь;

Коричкина Л.Н., д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, ГБОУ ВПО «Тверская ГМА» Минздрава России, г. Тверь.

Работа поступила в редакцию 04.04.2013.

УДК 615.07:535.622.3

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА  
N-ГЕКСАДЕЦИЛТРИФЕНИЛФОСФОНИЯ БРОМИДА (C16),  
ОБЛАДАЮЩЕГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ  
И ФУНГИЦИДНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

**Орлова О.В., Сидуллина С.А., Егорова С.Н.**

*ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»,  
Казань, e-mail: olqa570821@yandex.ru*

Биологически активное вещество (БАВ) С16 синтезировано на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета и представляет собой с химической точки зрения *n*-гекса-децилтрифенилфосфония бромид. Микробиологические и фармакологические свойства БАВ С16 изучены в Казанской государственной медицинской академии на кафедре микробиологии и в Казанской государственной академии ветеринарной медицины на кафедре ветеринарной хирургии. Выявлены антибактериальный и фунгицидный фармакологические эффекты. Изучены основные физико-химические свойства нового БАВ С16 класса четвертичных солей фосфония с антибактериальной и фунгицидной активностью, и на их основе разработана методика определения его количественного содержания. Изучен УФ-спектр поглощения *n*-гексадецилтрифенилфосфония бромид, выделены характеристические полосы основных функциональных групп. Найдены оптимальные условия спектрофотометрического определения *n*-гексадецилтрифенил-фосфония бромид в субстанции. Разработана методика количественного анализа субстанции *n*-гекса-децилтрифенилфосфония бромид методом УФ-спектрофотометрии, определены оптимальные условия проведения количественного определения, установлено, что концентрации рассчитываются по удельному показателю поглощения, по раствору стандартного образца или по калибровочной кривой. Наименьшая относительная ошибка результата определения при расчете содержания  $C_{16}$  по стандартному образцу с доверительной вероятностью 95% составляет  $\pm 0,36\%$ .

**Ключевые слова:** *n*-гексадецилтрифенилфосфония бромид, четвертичные соли фосфония, антибактериальная и фунгицидная активность, количественное определение, УФ-спектрофотометрия, статистическая обработка данных

**DEVELOPMENT OF THE TECHNIQUE OF QUALITY CONTROL  
N-GEKSADETSILTRIFENILFOSFONIYA BROMIDE (C16), POSSESSING  
ANTIBACTERIAL AND FUNGICIDE ACTION**

**Orlova O.V., Sidullina S.A., Egorova S.N.**

*GBOU VPO «Kazan state medical university», Kazan, e-mail: olqa570821@yandex.ru*

The C16 Biologically Active Agent (BAA) is synthesized on chair of high-molecular and elementoorganichesky connections of Chemical institute of A.M. Butlerova of the Kazan (Volga) federal university also represents bromide from the chemical point of view of N-geksa-detsiltrifenilfosfoniya. Microbiological and the BAV S16 pharmacological properties are studied in the Kazan state medical academy on chair of microbiology and in the Kazan state academy of veterinary medicine on chair of veterinary surgery. Antibacterial and fungicide pharmacological effects are revealed. The main physical and chemical properties of new BAV S16 of a class of quaternary salts a fosfoniya with antibacterial and fungicide activity are studied, and on their basis the technique of definition of its quantitative contents is developed. UF-spektor of absorption of N-geksadetsiltrifenilfosfoniya of bromide is studied, characteristic strips of the main functional groups are allocated. Optimum conditions of spektrofotometrichesky determination of N-geksadetsiltrifenil-fosfoniya of bromide are found in a substance. The technique of the quantitative analysis of a substance of N-geksa-detsiltrifenilfosfoniya of bromide is developed by UF-spektrofotometriya's method, optimum conditions of carrying out quantitative definition are defined, is established that concentration pay off on a specific indicator of absorption, on solution of a standard sample or on a calibration curve. The smallest relative error of result of definition at calculation of the maintenance of C16 for a standard sample with confidential probability of 95% makes  $\pm 0,36\%$ .

**Keywords:** *n*-geksadetsiltrifenilfosfoniya bromide, quaternary salts fosfoniya, antibacterial and fungicide activity, quantitative definition, UF-spektrofotometriya, statistical data processing

Биологически активное вещество (БАВ) С16 синтезировано на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета и представляет собой с химической точки зрения *n*-гексадецилтрифенилфосфония бромид [2].

Микробиологические и фармакологические свойства БАВ С16 изучены в Казанской государственной медицинской академии на кафедре микробиологии

и в Казанской государственной академии ветеринарной медицины на кафедре ветеринарной хирургии. Выявлены антибактериальный и фунгицидный фармакологические эффекты [4].

Эти свойства лекарства необходимы, в частности, при лечении мастита. Мастит – воспаление молочной железы, возникающее в ответ на воздействие факторов внешней и внутренней среды при снижении резистентности организма. Маститы представляют собой не только местный процесс,

но и сопровождаются более или менее ярко выраженной реакцией всего организма. Воспалительный процесс в молочной железе, так же как и в любом другом органе, является сложной реакцией организма, возникающей в ответ на действие болезнетворных факторов – экзогенной и эндогенной инфекции [1].

Для введения в медицинскую практику нового БАВ необходимо разработать надежные методики контроля его качества. В современном фармацевтическом анализе органических лекарственных веществ широко применяются физические и физико-химические методы, такие как ЯМР-, УФ- и ИК-спектроскопия, элементный анализ, позволяющие проводить идентификацию лекарственных веществ, оценивать чистоту и количественное содержание по фармакологически активной части молекулы [5].

**Цель:** разработать оптимальную методику количественного определения *n*-гексадецил-трифенилфосфония бромида спектрофотометрическим методом.

### Материалы и методы исследования

В качестве объекта исследования использовалась соль фосфония  $[(C_6H_5)_3P^+C_{16}H_{33}]Br^-$  *n*-гексадецил-трифенилфосфония бромид (С16).

По внешнему виду это кристаллический порошок белого цвета, без запаха, горького вкуса, ограниченно растворим в воде, хорошо растворим в эфире, хлороформе и спирте.

УФ-спектры поглощения БАВ С16 снимали на двухлучевом регистрирующем спектрофотометре Lambda 25 («Perkin Elmer», США) с использованием сервисного пакета программ «Perkin Elmer UV WinLab 5.2.0.0646/Lambda 25 1.27».

Количественное содержание *n*-гексадецил-трифенилфосфония бромида в субстанции определяли методом прямой УФ-спектрофотометрии на регистрирующем спектрофотометре Lambda 25 («Perkin Elmer», США). Статистическая обработка результатов количественного определения проводилась по методике, рекомендованной ГФ XI [3].

### Результаты исследования и их обсуждение

УФ-спектр поглощения 0,008% раствора субстанции С16 в области от 240 до 283 нм имеет максимумы поглощения при 267 нм, что объясняется электронными переходами в ароматических кольцах (рис. 1).

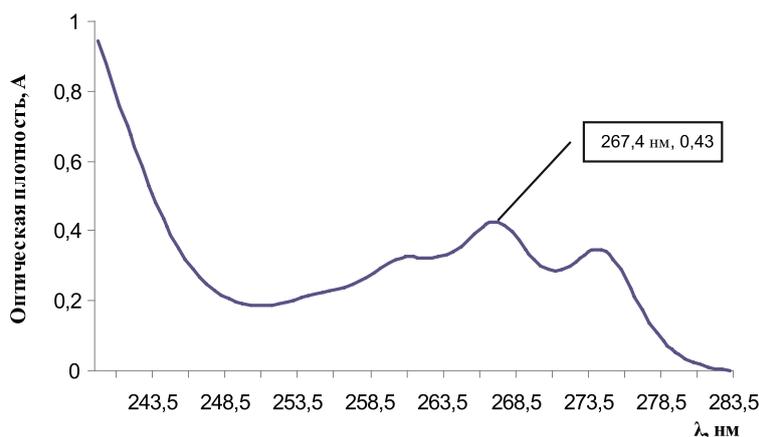


Рис. 1. УФ-спектр поглощения раствора субстанции *n*-гексадецилтрифенилфосфония бромида

Изучение зависимости между оптической плотностью и концентрацией раствора С16 показало, что она имеет линейный характер, значение оптической плотности укладываются в интервал 0,2–0,8 мг/мл (табл. 1), значение коэффициента корреляции составляет 0,9998, что позволяет использовать данный градуировочный график для количественного определения С16 (рис. 2).

Для построения калибровочного графика готовили 7 растворов разведением стандартного раствора А (табл. 1).

Рассчитанный средний удельный показатель поглощения водных растворов БАВ С16 при длине волны 267 нм равен 60,62.

**Методика.** Около 0,08 г субстанции (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в 50 мл воды очищенной, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора до метки водой очищенной и перемешивают (испытуемый раствор).

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 267 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют воду очищенную.

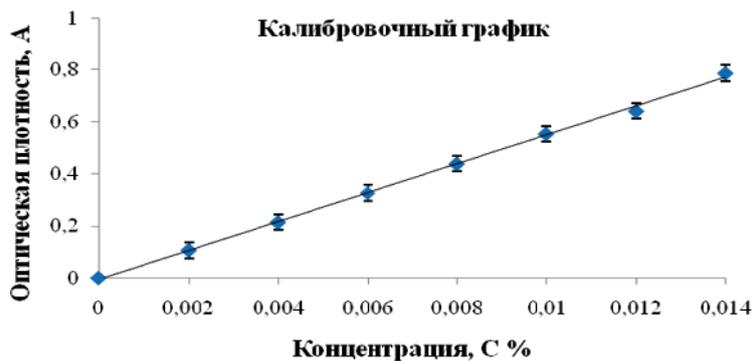


Рис. 2. Определение подчиненности водного раствора субстанции *n*-гексадецилтрифенилфосфония бромид основному закону светопоглощения

Таблица 1

Определение подчиненности раствора субстанции *n*-гексадецилтрифенилфосфония бромид основному закону светопоглощения и расчет удельного показателя поглощения

Концентрация, %	Объем стандартного раствора, мл	Общий объем разведения, мл	Оптическая плотность (среднее)	$E^{1\%, 1\text{ см}}$	$E^{1\% \text{ ср.}}_{1\text{ см}}$
0,002	5	100	0,1323	66,17	60,62
0,004	10	100	0,2533	63,33	
0,006	15	100	0,3651	60,83	
0,008	10	50	0,4751	59,38	
0,010	25	100	0,5897	58,97	
0,012	15	50	0,6911	57,50	
0,014	35	100	0,8147	58,19	

Содержание  $[(C_6H_5)_3P^+C_{16}H_{33}]Br^-$  в субстанции в процентах ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{C_{\text{ст}} \cdot A_x \cdot 200 \cdot 50}{A_{\text{ст}} \cdot a \cdot 10} = \frac{C_{\text{ст}} \cdot A_x \cdot 1000}{A_{\text{ст}} \cdot a},$$

где  $A_x$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $A_{\text{ст}}$  – оптическая плотность РСО;  $C_{\text{ст}}$  – концентрация РСО;  $a$  – навеска субстанции, в граммах.

В качестве РСО использовали 0,008% водный раствор  $[(C_6H_5)_3P^+C_{16}H_{33}]Br^-$  с известным содержанием основного вещества.

По разработанной методике проанализировали 5 образцов БАВ С16, результаты расчета количественного содержания показаны в табл. 2.

Расчеты количественного определения БАВ С16 проводили с помощью калибровочного графика, удельного показателя поглощения и сравнения оптических плотностей стандартного и анализируемого растворов.

Таблица 2

Результаты количественного определения субстанции *n*-гексадецилтрифенилфосфония бромид

По калибровочному графику		По стандартному образцу	По удельному показателю поглощения
Образец	Содержание, %	Содержание, %	Содержание, %
1	99,07	99,11	99,01
2	99,75	99,71	100,01
3	99,01	99,05	99,03
4	99,03	99,02	99,03
5	99,03	99,21	99,95
$\bar{X}$ , %	99,18	99,22	99,41

При оценке воспроизводимости результатов количественного содержания БАВ С16 методом УФ-спектрофотометрии на основе разработанной нами методики уста-

новлено, что выборка признана однородной и не отягощенной грубой ошибкой. Метрологические характеристики представлены в табл. 3, 4 и 5.

**Таблица 3**

Метрологические характеристики результатов спектрофотометрического количественного определения С16 при расчете по калибровочному графику

Наименование	$n$	$F$	$P$ (%)	$t(P, f)$	$\bar{X}, \%$	$S^2$	$S$	$\Delta\bar{X}$	$\bar{E}\%$
Показатели	5	4	95	2,78	99,18	0,113	0,3215	0,41	0,42

**Таблица 4**

Метрологические характеристики результатов спектрофотометрического количественного определения С16 при расчете по стандартному образцу

Наименование	$n$	$F$	$P$ (%)	$t(P, f)$	$\bar{X}, \%$	$S^2$	$S$	$\Delta\bar{X}$	$\bar{E}\%$
Показатели	5	4	95	2,78	99,22	0,081	0,2834	0,35	0,36

**Таблица 5**

Метрологические характеристики результатов спектрофотометрического количественного определения С16 при расчете по удельному показателю поглощения

Наименование	$n$	$F$	$P$ (%)	$t(P, f)$	$\bar{X}, \%$	$S^2$	$S$	$\Delta\bar{X}$	$\bar{E}\%$
Показатели	5	4	95	2,78	99,4	0,275	0,5245	0,65	0,66

Достоверность предложенной методики количественного определения подтверждена опытами с добавками. Результаты опытов представлены в табл. 6. Относитель-

ная ошибка опытов с добавками находится в пределах случайной ошибки предложенной методики, что свидетельствует об отсутствии систематической ошибки методики.

**Таблица 6**

Результаты количественного определения субстанции *n*-гексадецилтрифенилфосфония бромида с добавками

Введено, мкг/мл	Найдено, мкг/мл	Ошибка	
		Абсолютная, мкг/мл	Относительная, %
80	79,66	+0,34	+0,43
	80,24	-0,24	-0,30
	79,50	+0,50	+0,63
Результат анализа $C_x \pm \Delta$ , мкг/мл		79,81 $\pm$ 0,36	

Разработаны методики контроля качества нового БАВ с выраженной антибактериальной и фунгицидной активностью с применением качественных и количественных методов анализа. Подлинность подтверждается УФ-спектром. По полученным данным раствор субстанции *n*-гексадецилтрифенилфосфония бромида имеет максимум поглощения при длине волны  $267 \pm 1$  нм. Установлена возможность применения метода УФ-спектрофотометрии для количественной оценки субстанции БАВ С16 и разработана оптимальная методика. Результаты статистической обработки проведенных опытов свидетельствует о том, что расчет содержания по стандартному образцу более точный (ошибка  $\pm 0,36\%$ ).

### Выводы

1. Изучены физико-химические свойства субстанции *n*-гексадецилтрифенилфосфония бромида с выраженной антибактериальной и фунгицидной активностью, на основе которых установлена его подлинность по УФ-спектру.

2. Разработана методика количественного определения субстанции *n*-гексадецилтрифенилфосфония бромида в пересчете на РСО методом спектрофотометрии. Наименьшая относительная ошибка результата определения при расчете содержания БАВ С16 по стандартному образцу с доверительной вероятностью 95% ( $\pm 0,36\%$ ).

### Список литературы

1. Анасевич В.И. Синдромальная диагностика заболеваний молочной железы: руководство для врачей /

В.И. Анасевич, С.О. Юдин. – Владивосток, 2003. – 121 с.

2. Взаимодействие солей фосфония с липидными компонентами мембран / И.В. Галкина, Н.Б. Мельникова, Е.В. Тудрий и др. // Фармация. – 2009. – № 4. – С. 35–38.

3. Государственная Фармакопея СССР. – 11-е изд. – Т.1. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.

4. Орлова О.В. Влияние новых четвертичных фосфониевых солей с высшими алкильными заместителями на проницаемость клеточных мембран для ионов натрия *in vitro* / О.В. Орлова, В.Н. Ослопов, С.А. Сидулина // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 3. – С. 505–507.

5. Шмидт В. Оптическая спектроскопия для химиков и биологов / В. Шмидт. – М.: Техносфера, 2007. – 368 с.

### References

1. Anasevich V.I. Sindromal'naja diagnostika zabojevanij molochnoj zhelezy: rukovodstvo dlja vrachej / V.I. Anasevich, S.O. Judin. Vladivostok, 2003. 121 p.

2. Vzaimodejstvie solej fosfonija s lipidnymi komponentami membran / I.V. Galkina, N.B. Mel'nikova E.V. Tudrij i dr. // Farmacija. 2009. no. 4. pp. 35–38.

3. Gosudarstvennaja Farmakopeja SSSR, 11-e izd. T.1. M.: Medicina, 1987. 336 p.

4. Orlova O.V. Vlijanie novyh chetvertichnyh fosfonievych solej s vysshimi alkil'nymi zamestiteljami na pronicaemost' kletochnyh membran dlja ionov natrija *in vitro* / O.V. Orlova, V.N. Osloпов, S.A. Sidullina // Kazanskij medicinskij zhurnal. 2012. T. 93, no. 3. pp. 505–507.

5. Shmidt V. Opticheskaja spektroskopija dlja himikov i biologov. Moskva: Tehnosfera, 2007. 368 p.

### Рецензенты:

Шакирова Д.Х., д.ф.н., профессор кафедры, УЭФ ГБОУ ВПО «КазГМУ», г. Казань;  
Фролова О.А., д.м.н., профессор кафедры общей гигиены, ГБОУ ДПО «КазГМА», г. Казань.

Работа поступила в редакцию 04.04.2013.

УДК 611.814.2 – 018 – 053.6/9

## ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОЗРАСТНОЙ ИНВОЛЮЦИИ ЯДЕР СОСЦЕВИДНЫХ ТЕЛ ГИПОТАЛАМУСА ЧЕЛОВЕКА

Павлов А.В., Савельев С.В.

ФГБУ «НИИ морфологии человека РАМН», e-mail: vitrea@yandex.ru

При общей оценке особенностей архитектоники ядер сосцевидных тел головного мозга людей разного возраста можно отметить наличие гендерной специфичности. В женской группе происходят выраженные трансформации в середине второго периода зрелого возраста (41–45 лет), проявляющиеся резким увеличением количества глиальных клеток и уменьшением числа микрососудов и нейронов. Такие же изменения присутствуют и в мужской группе, но выражены они менее интенсивно: рост числа глиальных клеток происходит у мужчин сглажено, постепенно увеличиваясь к 60 годам. В целом можно сказать, что изменения, протекающие в соотношениях нейрон-глия-капилляр сосцевидных тел мужчин, отличаются от схожих процессов в женской группе меньшей силой корреляционной связи с возрастом. Несмотря на то, что наиболее выраженные изменения средних значений морфометрических параметров происходят в обеих половых группах во втором периоде зрелого возраста, в женской группе они проявляются на пять лет раньше и отличаются выраженной интенсивностью.

**Ключевые слова:** сосцевидные тела, головной мозг, возраст, пол

## GENDER-SPECIFIC AGE INVOLUTION IN MAMILLARY BODIES OF THE HUMAN HYPOTHALAMUS

Pavlov A.V., Savelev S.V.

Research Institute of Human Morphology of Russian Academy of Medical Sciences,  
e-mail: vitrea@yandex.ru

We can note the presence of gender specificity in ontogenetic transformations which are present in mammillary bodies of the human hypothalamus. In the second period of adulthood (41-45 years) are distributed great transformations in mammillary bodies nucleuses in the women's group. These changes manifested by a sharp increase in the number of glial cells and a decrease in the number of microvessels and neurons. Similar changes are present in the male group, but they expressed less intense: the growth of glial cells occurs in men flattened, gradually increasing to 60 years. Despite the fact that the most pronounced changes in the mean values of morphometric parameters occur in both sex groups in the second period of adulthood, the women's group, they appear in the five years before, and expressed different intensity.

**Keywords:** mammillary bodies, human brain, age, sex

Многогранный феномен полового диморфизма всегда был объектом интереса исследователей-биологов, поскольку знание его закономерностей дает возможность лучше понять биологию вида в целом [2, 3]. Вместе с тем сведения о половом диморфизме в организации и функциях головного мозга человека в норме скудны и противоречивы. При их рассмотрении создается ощущение, что различия между мужчинами и женщинами незначительны. Некоторое время назад считалась даже некорректной сама постановка вопроса поиска морфологических отличий в организации головного мозга мужчин и женщин. Между тем в специальной литературе имеется достаточное количество информации, описывающей особенности развития и течения некоторых неврологических заболеваний в зависимости от половой принадлежности пациента. Среди таких патологий можно выделить эпилепсию [1], некоторые виды опухолей: медуллобластомы и герминативные опухоли чаще встречаются у мужчин, а менингиомы и невриномы – у женщин [4, 5].

Наблюдение основных этапов морфологических изменений, имеющих место в со-

сцевидных телах в позднем постнатальном онтогенезе у представителей разных полов, представляется авторам чрезвычайно важным и позволяет оценить не только морфологическую перестройку, происходящую в этой структуре с возрастом, но, выполнив экстраполяцию на уже известные факты особенностей поведения человека в разном возрасте, коснуться вопросов старения организма в целом. Основной целью исследования было выявить половые особенности инволютивных процессов, имеющие место в сосцевидных телах гипоталамуса головного мозга человека в разном возрасте.

### Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 292 препаратах сосцевидных тел головного мозга людей, полученных во время аутопсий, обоих полов в возрасте от 16 до 87 лет, смерть которых не была напрямую связана с заболеваниями центральной нервной системы. При сборе материала учитывали пол, возраст, клинический диагноз и причину смерти. При разделении материала по возрастным группам использовалась периодизация, принятая на 7-й Всероссийской научной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии (М., изд. АПН СССР, 1965). Ввиду морфофизиологических особенностей второго пе-

риода зрелого возраста для более детальной оценки изменений, происходящих в сосцевидных телах в это время, данный период подразделялся на четыре суб-периода: 36–40, 41–45, 46–50, 51–55 лет. Материал фиксировали в 10% кислом или нейтральном забуференном формалине (4%-й параформальдегид на 0,1 М фосфатном буфере, pH 7,5), жидкости Буэна, жидкости Карнуа или спирт-формалином по методу Леннера (1 часть 40% формалина и 2 части 80% спирта) и заливали в парафин по стандартной методике. Гистологические препараты приготовлены для всех образцов сосцевидных тел. Кусочки ткани обезвоживали и заливали в парафин. Готовили серийные срезы вдоль поперечной оси мозга и наклеивали на предметные стекла. Впоследствии срезы депарафинировали, гидратировали, проводили гистологическую окраску и заключали в бальзам по рутинной методике. Для обзорных препаратов использовали методы окраски Маллори, гематоксилином и эозином, толлуидиновым синим, тионином, ставилась PAS-реакция с докраской тионином. Выполнялась окраска препаратов серебром по В.К. Белецкому. Все полученные результаты оценивали визуально с помощью микроскопа Zeiss Axio Imager A1. Видеозахват осуществляли с помощью камеры Webbers MYscore 310M, Lomo и программы Image Score M. Для измерений выбирали по 10 случайных полей зрения, на каждом из которых проводили по 10 измерений. На окрашенных срезах в каждом поле зрения выполняли морфометрический анализ следующих параметров: количество глиальных клеток, количество нейронов, количество сосудов. Рассчитывали степень васкуляризации и глио-сосудистый индекс. Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета анализа «Microsoft Excel» и Statistica 6.0, NCSS 2004. Для определения половых различий использовали критерий Уилкоксона–Манна–Уитни. Для определения степени связи возраста и исследуемых параметров вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

### Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования особенностей организации ядер сосцевидных тел головного мозга мужчин и женщин относительно возраста обнаружено наличие статистически достоверных и выраженных морфологических изменений, носящих инволютивный характер. Данные трансформации особенно ярко обнаруживаются в препаратах сосцевидных тел, начиная со второго периода зрелого возраста.

При изучении препаратов сосцевидных тел мозга во втором периоде зрелого возраста у мужчин (36–60 лет) и женщин (36–55 лет) при оценке общей картины полей зрения обращает на себя внимание уменьшение числа микрососудов и нейронов по сравнению с более ранними возрастными группами. При этом увеличивается масса волокнистых структур и глиальных клеток.

В возрасте 36–40 лет в полях зрения препаратов сосцевидных тел обоих полов отмечается гистологическая картина, ха-

рактерная для строения данной структуры в первом периоде зрелого возраста. В полях зрения хорошо визуализируются разнокалиберные сосуды. Артериолы заполнены форменными элементами, имеют средний диаметр  $0,33 \pm 0,2$  мкм. Эндотелий сосудов распределен равномерно по всей внутренней поверхности. В некоторых полях зрения обнаруживаются артериолы с незначительным просветлением периваскулярных пространств. Также обнаруживаются вены, диаметр которых в среднем составляет  $0,55 \pm 0,25$  мкм. Вены находятся в разном функциональном состоянии: в полях зрения можно видеть как расширенные, так и спавшиеся сосуды. В большом количестве встречаются капилляры  $0,07 \pm 0,02$  мкм в диаметре. Среднее количество сосудов в мужской группе 36–40 лет превышает данный показатель предыдущего возрастного отрезка (22–35 лет) на 35%. В женской группе наблюдается снижение общего числа микрососудов на 19,4% по сравнению с предыдущим периодом. При межгрупповом сравнении по данному показателю обнаружено достоверное отличие между мужчинами и женщинами. Количество микрососудов в препаратах мужской группы больше, чем в женской, на 52% ( $p = 0,009024$ ). Среди волокнистых структур в полях зрения хорошо заметно обилие ядер макроглии. Глиальные клетки в препаратах расположены диффузно, имеют овальные резко-базофильные ядра с четкой границей. В данном возрасте отмечается увеличение количества астроцитарных глиоцитов по сравнению с показателями первого периода зрелого возраста у представителей обеих гендерных групп. Так, число глиальных клеток у мужчин увеличивается на 19,6%, а у женщин – на 7,3%. При сравнении данного показателя у представителей разных полов в возрасте 36–40 лет можно отметить превалирование его значений в мужской группе на 44,8% ( $p = 0,036146$ ). Нейроны крупные, овальной и полигональной формы. Средняя площадь нейронов в этой возрастной группе у разных полов достоверно отличается: нервные клетки в женской группе имеют большие размеры, чем в мужской, на 9,7% ( $p = 0,009024$ ). Цитоплазматическая мембрана базофильной окраски, имеет четкий контур. Цитоплазма нейронов равномерно базофильная. В ряде клеток хорошо визуализируются абсортальные бугорки. Вещество Ниссля в большинстве клеток распределено диффузно по всей цитоплазме. Ядра нейронов округлой формы, окрашиваются в базофильный цвет, их границы имеют ровные, четкие контуры. Нуклеола темная, хорошо контурирована, располагается по центру ядра. Показатель средних значений

площади ядер нейронов в мужской группе составляет  $0,027 \pm 0,003$  мкм<sup>2</sup>, в женской –  $0,029 \pm 0,03$  мкм<sup>2</sup>, достоверно отличаясь на 6,9% ( $p = 0,009024$ ). В полях зрения определяются клетки, цитоплазма которых имеет включения гранул липофусцина золотисто-коричневого цвета. Такие клетки в женской группе впервые обнаруживаются именно в данном возрасте. При этом их количество в полях зрения в среднем достоверно больше, чем в мужской группе, на 24% ( $p = 0,045202$ ).

В возрасте 41–45 лет в структуре сосцевидных тел происходят следующие изменения. В препаратах женской группы обнаруживаются артериолы с признаками плазматического пропитывания и расслоения сосудистой стенки. Вокруг большинства сосудов присутствует просветление периваскулярных пространств, особенно ярко оно определяется возле венул. В полях зрения в большом количестве встречаются базофильные ядра глиальных клеток:  $625,4 \pm 17,62$  в мужской и  $598 \pm 28,68$  в женской группе. Несмотря на то, что между средними значениями данного показателя достоверных отличий не определяется ( $p = 0,347208$ ), следует отметить, что в женской группе к этому возрасту на фоне снижения количества микрососудов на 40,7% происходит рост числа глиальных клеток на 37,4%. При этом в мужской группе количество микрососудов остается на уровне предыдущего периода, а показатель числа глиальных клеток увеличивается лишь на 0,2%. Эта особенность хорошо заметна по показателю ГСО (глио-сосудистого отношения). В возрасте 41–45 лет между мужской и женской группой существует достоверное отличие по ГСО: его значения у женщин больше таковых у мужчин на 72% ( $p = 0,009024$ ). В данном возрасте и у мужчин, и у женщин отмечается уменьшение средних значений количества нервных клеток. При этом сами нейроны претерпевают видимые трансформации. Клетки имеют в основном округлую форму, располагаясь группами возле расширенных микрососудов. Цитоплазма нейронов слабобазофильной окраски, содержит гранулы липофусцина. Площадь нейрона в женской группе составляет в среднем  $0,066 \pm 0,01$  мкм<sup>2</sup>, что достоверно больше аналогичного показателя мужчин на 13,6% ( $p = 0,028281$ ).

В возрасте 46–50 лет в полях зрения женской группы регистрируется наличие отека вещества сосцевидных тел. Между группами разнонаправленных волокон определяются хорошо заметные небольшого размера пустоты, ввиду чего общий вид полей зрения приобретает сетчатую структуру. В данном возрасте определяются ста-

тистически достоверные отличия между гендерными группами по показателю среднего количества микрососудов. В полях зрения женской группы их число меньше на 3,6% ( $p = 0,002180$ ). В женской группе среднее значение глио-сосудистого отношения выше соответствующего мужской группы на 22,5% ( $p = 0,002200$ ). В некоторых полях зрения астроцитарные глиоциты образуют скопления в 3–5 клеток возле нейронов. При этом можно видеть, что глиальные клетки осуществляют плотный контакт с их цитоплазмой, нарушая ее целостность.

В возрасте 51–60 лет у мужчин и 51–55 лет у женщин в полях зрения присутствуют яркие изменения, носящие выраженный инволютивный характер. В данном возрасте также присутствует гендерная специфичность данного процесса. Для мужской группы более характерным является наличие расширенных, полнокровных артериол. Среднее значение их диаметра составляет  $0,38 \pm 0,18$  мкм. У женщин артериолы чаще спавшиеся, запустелые, диаметр просвета сосуда составляет в среднем  $0,25 \pm 0,07$  мкм. Количество микрососудов имеет в данном возрасте у представителей разных полов достоверные отличия средних значений. Так, у женщин данный показатель меньше, чем у мужчин, на 28,8% ( $p = 0,010076$ ). В ряде полей зрения присутствует макрофагальная атака на нейроны со стороны глии, что выражается в плотном контакте глиоцита с цитоплазматической мембраной нервной клетки, ее перфорация. Часть нейронов в полях зрения представлена лишь слабовыраженной цитоплазматической мембраной, имеющей дефекты. Цитоплазма этих клеток замещена слабобазофильным белковым субстратом, ядерная мембрана не контурируется, клеточных элементов не определяется.

Данное исследование показало наличие гендерной специфичности возрастных трансформаций в ядрах сосцевидных тел. В результате проведенной работы можно отметить, что, хотя у представителей обоих полов в ядрах сосцевидных тел присутствуют признаки возрастной инволюции, данный процесс имеет выраженные отличия относительно времени их проявления. В женской группе изменения архитектуры ядер сосцевидных тел проявляются к 45 годам. У мужчин данный процесс происходит сглажено, постепенно нарастая к 60 годам. В пожилом возрасте в обеих гендерных группах достоверные отличия выбранных параметров практически не проявляются.

Описанные изменения в сосцевидных телах лиц разного пола могут быть соот-

несены с физиологическими процессами, происходящими в организме в период с 45-летнего возраста. В гипоталамусе в период от 45 до 60 лет снижается выделение нейrogормонов, побуждающих гипофиз выделять гормоны, воздействующие на половую систему. У мужчин в возрасте от 40 до 70 лет (чаще в 50–60 лет) в ответ на инволюционные изменения в гипоталамусе происходят атрофические изменения гландулоцитов (т.н. клеток Лейдига) яичка, что ведет к уменьшению синтеза тестостерона и снижению уровня андрогенов в организме, в свою очередь, оказывая влияние на ядра гипоталамуса. Указанные изменения в мужском организме растянуты в среднем на двадцать-двадцать пять лет и протекают латентно. У женщин этот процесс начинается раньше в среднем в 45 лет, и протекает более стремительно, продолжаясь 1,5–2 года. Связывая процессы гормональной перестройки, присутствующие во втором периоде зрелого возраста, и изменения в сосцевидных телах, протекающие в этот отрезок времени, можно предположить, что сосцевидные тела представляют собой структуру, играющую важную роль в процессах гендерной идентичности человека.

#### Выводы

Исследование показало, что изменения архитектоники ядер сосцевидных тел имеют инволютивный характер и выраженную гендерную специфичность.

#### Список литературы

1. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). – М.: ООО «Московское информационное агентство», 2002. – 416 с.
2. Byne W., Lasco L.B., Shinwari A., Edgar M.A., Morgello S., Jones L.B., Tobet S. The interstitial nuclei of the human

anterior hypothalamus: an investigation of sexual variation in volume and cell size, number and density. – *Brain Res.* 254–258. 2000.

3. Fernández-Guasti A., Kruijver F.P.M., Fodor M., Swaab D.F. Sex differences in the distribution of androgen receptors in the human hypothalamus // *J Comp Neurol.* – 2000. – № 425. – P. 422–435.

4. Long D., Gordon T., Bowman H., Etzel A., Burleyson G., Betchen S., Garonzik I.M., Brem H. Outcome and cost of craniotomy performed to treat tumors in regional academic referral centers // *Neurosurgery.* – 2003.

5. Lynch J.C., Ferreira L.A. Solitary fibrous tumor with intracranial invasion // *Arq Neuropsiquiatr.* – 2009 Sep. – № 67(3A). – P. 701–3.

#### References

1. Zenkov L.R. Klinicheskaja jepileptologija (s jelementami neyrofiziologii) M.: ООО «Moskovskoe informacionnoe agentstvo», 2002. 416 o.

2. Byne W., Lasco L.B., Shinwari A., Edgar M.A., Morgello S., Jones L.B., Tobet S. The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of sexual variation in volume and cell size, number and density. *Brain Res.* 254–258. 2000.

3. Fernández-Guasti A., Kruijver F.P.M., Fodor M., Swaab D.F. 2000 Sex differences in the distribution of androgen receptors in the human hypothalamus *J Comp Neurol* 425: 422–435.

4. Long D., Gordon T., Bowman H., Etzel A., Burleyson G., Betchen S., Garonzik I.M., Brem H. Outcome and cost of craniotomy performed to treat tumors in regional academic referral centers. *Neurosurgery.* 2003.

5. Lynch J.C., Ferreira L.A. Solitary fibrous tumor with intracranial invasion *Arq Neuropsiquiatr.* 2009 Sep; 67(3A):701–3.

#### Рецензенты:

Каплунова О.А., д.м.н., профессор кафедры нормальной анатомии, ГБОУ ВПО «Ростовский ГМУ» Минздравсоцразвития России, г. Ростов-на-Дону;

Орлов Ф.А., д.м.н., профессор, заведующий консультативным отделением Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 04.04.2013.

УДК 576.851.252:616-053.2:614.87

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ С ФОРМИРОВАНИЕМ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ И ИММУННОЙ ДИСФУНКЦИИ

**Пронькина Н.С., Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Тихонова Ю.С.**

*ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»  
Минздравоохранения России, Красноярск, e-mail: rektorkgmu@rambler.ru*

Вирусы герпеса широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма-хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. Вирусом герпеса инфицировано 65-90% населения планеты. По данным ВОЗ, смертность, обусловленная герпесвирусами, занимает второе место после гриппа. Считается, что на территории России различными формами герпетической инфекции страдают около 20 млн человек. Особую актуальность герпетическая инфекция приобрела в связи с одновременной циркуляцией в организме человека нескольких серотипов вирусов одновременно. При герпесе, как и при других заболеваниях с персистенцией вируса, часто развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и её неспособностью полностью элиминировать вирус из организма. По данным ряда исследователей, у больных с хронической герпесвирусной инфекцией в сравнении с контролем обнаружено достоверное повышение цито-токсических клеток (CD8), лейкоцитарного индекса интоксикации, снижение содержания Т-хелперов (CD4), Т-клеток (CD3), иммуно-регуляторного индекса в периоде обострения заболевания. Изменения клеточного иммунитета зависело от периода заболевания и степени тяжести патологического процесса, то есть чем тяжелее протекало заболевание, тем выраженнее были иммунологические изменения. При наличии микст-инфекции (герпес 1, 2 типов в комплексе с цитомегаловирусом) авторы отмечали увеличение количества активированных Т-лимфоцитов и клеток Т-хелпера, тогда как смешанная инфекция (цитомегаловирусная инфекция и ВЭБ-инфекция) сопровождалась острым уменьшением в лимфоцитах CD3+/CD95+. Спектр клинических проявлений герпесвирусных инфекций отличается значительным разнообразием, однако все более характерным для данных инфекций становится атипичное течение с преобладанием первично-хронических и рецидивирующих форм. Все чаще хронические герпесвирусные инфекции ассоциируются с формированием у больных синдрома хронической усталости. В последние годы при изучении патогенеза герпесвирусных инфекций были получены доказательства ключевой роли иммунной системы и неспецифической резистентности организма в развитии особенностей течения заболевания. Это связано с тем, что нарушения иммунного реагирования являются немаловажным фактором, определяющим течение болезни и ее исход. Знание особенностей иммунопатогенеза хронической формы герпесвирусных инфекций позволит предупредить развитие активного непрерывно-рецидивирующего варианта заболевания и позволит наиболее эффективно определить тактику терапии, особенно у пациентов с часто рецидивирующими формами.

**Ключевые слова:** герпесвирусные инфекции, иммунный статус, иммунная дисфункция, иммуномодулирующая терапия

## CHARACTERISTICS OF THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC HERPES MIXT-INFECTION ACCOMPANIED BY FORMATION OF CHRONIC FATIGUE SYNDROME AND IMMUNE DYSFUNCTION

**Pronkina N.S., Bulygin G.V., Kamzalakova N.I., Tikhonova Y.S.**

*Krasnoyarsk state medical university of a name of professor V.F. Vojno-Jasenetsky,  
Krasnoyarsk, e-mail: rektorkgmu@rambler.ru*

Viruses of a herpes widespread in human population, they are capable to amaze almost all bodies and organism-owner systems, causing latent, sharp and chronic forms of an infection [1, 2, 9]. Herpes viruses infect 65–90% of the population of a planet. By data the CART the death rate caused herpesviride, takes the second place after a flu. It is considered that in territory of Russia various forms of a herpetic infection suffer about 20 million persons. The herpetic infection has got a special urgency in connection with simultaneous circulation in a human body of several serotypes viruses simultaneously. At a herpes, as well as at other diseases with персистенцией a virus, often develop immune deficiency conditions caused by insufficiency of various links of immune system and its inability completely eliminate a virus from an organism. According to a number of researchers at patients with chronic herpesviride an infection in comparison with control authentic increase of cyto-toxic cages (CD8), leukocytis an index of an intoxication, decrease maintenance T-helperov (CD4), T-cages (CD3), immuno-reguljatornogo an index in the period an aggravation disease is revealed. Changes of cellular immunity depended on the period of disease and severity level of pathological process, that is, the disease more hard proceeded, the result there were immunological changes. In the presence of a mikst-infection (a herpes of 1,2 types in a complex a cytomegalovirus) authors marked increase in quantity of the activated T-lymphocytes and cages T-helpera, whereas the mixed infection (cytomegalovirus an infection and the WEB INFECTION) was accompanied sharp reduction in lymphocytes CD3 +/CD95 + the Spectrum of clinical displays herpesviride infections differs the atypical current with prevalence initially-chronic and recurrent forms becomes a considerable variety, however more and more characteristic for the given infections. Even more often chronic herpesviride infections associate with formation at patients of a syndrome of chronic weariness. Last years at studying patogenesis herpesviride infections proofs of a key role of immune system and nonspecific resistance of an organism in development of features of a current of disease have been received. It is connected by that infringements of immune reaction are the important factor defining a clinical course and its outcome. The knowledge of features immunopatogenesis the chronic form herpesviride infections will allow to warn development of an active continuously-retsdivirujushchego variant of disease and will allow to define most effectively therapy tactics, especially at patients with frequent recedive forms.

**Keywords:** herpes virus infection, immune status, immune dysfunction, the immunomodulating therapy

Вирусы герпеса широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма-хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции [1, 2, 9]. Вирусами герпеса инфицировано 65–90% населения планеты. По данным ВОЗ, смертность, обусловленная герпесвирусами, занимает второе место после гриппа. Считается, что на территории России различными формами герпетической инфекции страдают около 20 млн человек. Особую актуальность герпетическая инфекция приобрела в связи с одновременной циркуляцией в организме человека нескольких серотипов вирусов одновременно. При герпесе, как и при других заболеваниях с персистенцией вируса, часто развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и её неспособностью полностью элиминировать вирус из организма [1, 9, 10]. По данным ряда исследователей, у больных с хронической герпесвирусной инфекцией в сравнении с контролем обнаружено достоверное повышение цито-токсических клеток (CD8), лейкоцитарного индекса интоксикации, снижение содержания Т-хелперов (CD4), Т-клеток (CD3), иммуно-регуляторного индекса в периоде обострения заболевания. Изменения клеточного иммунитета зависело от периода заболевания и степени тяжести патологического процесса, то есть, чем тяжелее протекало заболевание, тем выраженнее были иммунологические изменения [3, 4, 11, 12]. При наличии микст-инфекции (герпес 1, 2 типов в комплексе с цитомегаловирусом) авторы отмечали увеличение количества активированных Т-лимфоцитов и клеток Т-хелпера, тогда как смешанная инфекция (цитомегаловирусная инфекция и ВЭБ-инфекция) сопровождалась острым уменьшением в лимфоцитах CD3+/CD95+ [5,10].

Спектр клинических проявлений герпесвирусных инфекций отличается значительным разнообразием, однако все более характерным для данных инфекций становится атипичное течение с преобладанием первично-хронических и рецидивирующих форм [1, 9]. Все чаще хронические герпесвирусные инфекции ассоциируются с формированием у больных синдрома хронической усталости [6, 13].

В последние годы при изучении патогенеза герпесвирусных инфекций были получены доказательства ключевой роли иммунной системы и неспецифической резистентности организма в развитии особенностей течения заболевания. Это связано с тем, что нарушения иммунного реагиро-

вания являются немаловажным фактором, определяющим течение болезни и ее исход. Знание особенностей иммунопатогенеза хронической формы герпесвирусных инфекций позволит предупредить развитие активного непрерывно-рецидивирующего варианта заболевания и позволит наиболее эффективно определить тактику терапии, особенно у пациентов с часто рецидивирующими формами.

**Целью настоящей работы** явилось изучение особенностей иммунного ответа при хронической герпетической инфекции и оценка эффективности сочетанной противовирусной и иммуномодулирующей терапии (Панавир и Глутоксим).

### Материалы и методы исследования

Основную группу составили 30 пациентов обоего пола с хронической рецидивирующей инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ), вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирусом (ЦМВ) или их сочетанием (микст-инфекция) возрастом от 20 до 50 лет. Отбор больных в группы осуществлялся методом сплошного наблюдения при обращении в консультативную поликлинику Красноярской краевой клинической больницы. Анализ результатов проводился при обострении заболевания.

Контрольную группу составили 36 практически здоровых на момент обследования человек, идентичных по полу и возрасту, без острых патологических процессов в течение 2-х месяцев, предшествующих обследованию, а также хронических заболеваний в анамнезе.

Для иммунологического исследования в утренние часы натощак согласно стандартной методике у всех пациентов проводилось взятие периферической крови из локтевой вены в вакуумные пробирки Green Vac-Tube (Южная Корея) с консервантом, содержащим раствор Li-гепарин и этилендитетрамин (ЭДТА).

Лимфоциты периферической крови выделяли в градиенте плотности фикокол-верографина по методу А. Boyum (1968). Определение в крови регуляторных субпопуляций лимфоцитов проводилось методом проточной цитофлуориметрии с помощью Epics XL («Beckman Coulter», США) с использованием панели сертифицированных моноклональных антител, меченных флуоресцеинизотиоцианатом (FITC – Fluorescein Isothiocyanate, англ.), фикоэритрином (PE – Phycoerythrin, англ.), фикоэритрином-Техасским красным (ECD – Energy Coupled Dye или PE-TxR, англ.) линии IOTest («Beckman Coulter», США). Данным методом определялись соответственно кластеры клеточной дифференцировки (CD – Cluster of Differentiation, англ.) клеток человека: Т-лимфоциты, несущие CD3+, – маркер всех зрелых Т-клеток крови, CD4+ – маркер Т-хелперных клеток, CD8+ – цитотоксических Т-лимфоцитов. Рассчитывали соотношение CD4+/CD8+. Для удаления эритроцитов подготовку проб крови проводили по безотмывочной технологии с использованием следующих лизирующих растворов: OptiLyse C («Beckman Coulter», США). Для корректного исключения из зоны анализа всех частиц, которые не соответствовали по размерам и гранулярности живым лимфоцитам, вводили необходимые

логические ограничения в гистограммы распределения частиц по малому, боковому светорассеянию. Математическую обработку цитометрических данных проводили при помощи программ EXPO-32 и СХР v. 2.2 («Beckman Coulter», США). В каждой пробе анализировали не менее  $10^4$  клеток, используя трёхцветный цитометрический анализ.

Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов проводилось после инкубации сыворотки крови с раствором ПЭГ-6000 и последующим учетом результатов на фотоэлектроколориметре фильтр № 1 (длина волны 315 нм). Концентрация сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG измерялась методом Mancini [12]. Определение количественных показателей фагоцитарного звена производилась методом латексной агглютинации [7].

Иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы «HUMAN» (Германия) определялись титры специфических антител (IgM и IgG) в сыворотке крови к указанным возбудителям и авидности специфических антител IgG к ВПГ, ЦМВ и IgG к VCA, EA, NA-антигенам ВЭБ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (T) [8].

### Результаты исследования и их обсуждение

Все пациенты с хронической формой герпесвирусной инфекции при осмотре предъявляли жалобы на наличие у них без видимых причин выраженной утомляемости, усталости и снижения работоспособности, которые отмечались в течение последних 1–3 лет. У 7 больных (23,33%) на протяжении этого срока отмечалась постоянная температура до  $37,2–37,5$  °C с периодическими повышениями до  $38$  °C и ознобами. Значительная часть обследованных (21 человек; 70,00%) предъявляли жалобы на эпизоды повышения температуры до  $38$  °C, повторяющиеся 2–4 раза в год и продолжающиеся до 2–3 недель. Практически все пациенты (93,33%) отмечали частые периодические боли в горле или повторные ОРВИ (5 и более раз в год). У большинства имели место разной степени выраженности головные боли, нарушения сна и ухудшение памяти (17 человек; 56,67%), миалгия (66,67%), артралгия (26,67%) и мышечная слабость с быстрой утомляемостью (83,33%). При осмотре у 22 больных (73,33%) определялись увеличение и легкая болезненность лимфатических узлов, чаще – шейных, затылочных и нижнечелюстных, а у 7 человек (23,33%) установлено наличие гепатоспленомегалии. Учитывая данную симптоматику, больным был выставлен диагноз СХУ (по МКБ 10 – G93.3).

В качестве стандартной терапии назначался Панавир – высокомолекулярный полисахарид, относящийся к классу гексозных гликозидов, обладающий противовирусным

действием за счёт индукции интерферонов всех субклассов, а также Глутоксим, являющийся иммуномодулятором и системным цитопротектором за счёт влияния на внутриклеточные процессы тиолового обмена.

После лечения субфебрильная температура тела и боли в горле сохранялись лишь у 5 пациентов (16,7%). Лимфаденопатия отмечалась всего у 8 пациентов (26,7%), миалгии – у 7 (23,3%), слабость, утомляемость – у 10 (33,3%), а нарушения памяти и расстройства сна – у 9 (30%).

Таким образом, после комбинированной противовирусной и иммуномодулирующей терапии отмечается значительная регрессия основных симптомов заболевания.

В иммунограмме больных хронической герпесвирусной инфекцией до лечения по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 1) отмечалось увеличение процентного содержания лимфоцитов, но не выявлялось абсолютного лимфоцитоза, Т-лимфоцитоза. Отмечался дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов за счет снижения содержания CD4-клеток и увеличения количества CD8-цитотоксических лимфоцитов, что, вероятно, объясняется стимуляцией дифференцировки CD8-клеток при длительной персистенции вирусов в организме.

По сравнению с контрольной группой отмечалось уменьшение содержания IgA в сыворотке крови и увеличение уровня ЦИК, уровни же других классов иммуноглобулинов достоверно не различались. Также было отмечено уменьшение количества активно-фагоцитирующих клеток и подавление их поглотительной способности.

После лечения в группе больных с хронической герпесвирусной инфекцией наблюдалось стремление к нормализации иммунорегуляторного индекса за счёт роста процентного содержания CD4 и снижения уровня CD8, что связано с уменьшающейся вирусной нагрузкой. Отмечалась тенденция к увеличению уровня IgA в сыворотке крови и достоверное увеличение уровня IgG по сравнению с группой контроля, несколько уменьшался уровень ЦИК. По фагоцитарному звену отмечена нормализация показателей поглотительной активности (фагоцитарный индекс достоверно с контролем не различался).

По маркёрограмме герпесвирусных инфекций при сравнении групп между собой (табл. 2) значительно снижалось содержание Ig G EBNA к ВЭБ, практически не встречались маркёры активации ВЭБИ (Ig G EA к ВЭБ – у 3,33%, Ig M VCA к ВЭБ – у 3,33%), увеличивалась авидность Ig G VCA к ВЭБ. Отмечено снижение титра IgG к ВПГ и ЦМВ и увеличение авидности этих антител.

Таблица 1

Показатели иммунного статуса больных хроническими герпесвирусными инфекциями до и после лечения ( $M \pm m$ )

Показатели	Контроль ( $n = 36$ )	Больные	
		До лечения ( $n = 30$ )	После лечения ( $n = 30$ )
	1	2	3
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$6,2 \pm 1,42$	$5,89 \pm 0,23$	$5,88 \pm 0,18$
Лимфоциты, %	$30,17 \pm 0,76$	$34,30 \pm 1,32$ $p_1 < 0,01$	$31,97 \pm 0,93$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$1,85 \pm 0,04$	$2,02 \pm 0,10$	$1,87 \pm 0,07$
CD3, %	$61,1 \pm 1,53$	$63,37 \pm 1,74$	$65,10 \pm 1,28$
CD3, $10^9/\text{л}$	$1,12 \pm 0,038$	$1,28 \pm 0,08$	$1,22 \pm 0,06$
CD4, %	$45,36 \pm 0,99$	$31,73 \pm 1,89$ $p_1 < 0,001$	$37,10 \pm 1,47$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
CD8, %	$28,61 \pm 0,70$	$40,47 \pm 1,74$ $p_1 < 0,001$	$34,30 \pm 1,34$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
CD4/CD8	$1,61 \pm 0,05$	$0,81 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$	$1,12 \pm 0,05$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
IgA, г/л	$2,89 \pm 0,10$	$1,87 \pm 0,19$ $p_1 < 0,001$	$2,16 \pm 0,17$ $p_1 < 0,01$
IgM, г/л	$1,38 \pm 0,06$	$1,29 \pm 0,06$	$1,37 \pm 0,05$
IgG, г/л	$12,23 \pm 0,35$	$13,35 \pm 0,59$	$14,70 \pm 0,77$ $p_1 < 0,05$
ЦИК, у.е.	$30,86 \pm 1,48$	$48,67 \pm 4,88$ $p_1 < 0,001$	$41,33 \pm 4,42$ $p_1 < 0,05$
ФИ, %	$61,14 \pm 1,34$	$49,04 \pm 3,17$ $p_1 < 0,001$	$57,31 \pm 2,26$ $p_2 < 0,05$
ФЧ	$5,78 \pm 0,16$	$3,96 \pm 0,27$ $p_1 < 0,001$	$4,28 \pm 0,25$ $p_1 < 0,01$

**Примечания:**

$P_1$  – достоверность различий с контролем;

$P_2$  – достоверность различий показателей до и после лечения.

Комплексная терапия хронических герпесвирусных инфекций, включающая в себя помимо противовирусных препаратов (Панавир) и метаболическую коррекцию (Глутоксим), ведёт к восстановлению параметров иммунной защиты индивида и к значительному снижению вирусной нагрузки, что доказывается как клинически (регрессия основных симптомов заболевания), так и лабораторно – показателями маркёрограммы герпесвирусных инфекций и нормализацией параметров иммунного статуса.

**Список литературы**

1. Воробьев А.А. Иммунология и аллергология. / А.А. Воробьев, А.С. Быков, А.В. Караулов. – 2006. – 287 с.  
 2. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков / под ред. В.А. Исакова – СПб.: СпецЛит, 2006. – 303 с.

3. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. – М.: Практика, 2004. – 459 с.

4. Камбачокова З.А. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных рецидивирующим генитальным герпесом // Медицинский вестник Башкортостана 2012. – № 1 (7). – С. 46–49.

5. Нагоев Б.С., Камбачокова З. А. Состояние клеточного иммунитета у больных герпесвирусными инфекциями // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – № 3 (18). – С. 325–327.

6. Синдром хронической усталости: диагностика и лечение / под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб.: СпецЛит, 2005. – 79 с.

7. Соколова Т.Ф., Минакова Е.Ю., Долгих Т.И. Изучение иммунофенотипа лимфоцитов у пациентов с микст-инфекцией, вызванной вирусами семейства HERPESVIRIDAE // Медицинская иммунология. – 2010. – № 4–5 (12). – С. 433–436.

8. Черевко Н.А., Попова И.С., Климов В.В. и др. Особенности изменения популяционного иммунитета населения на фоне герпес-инфицирования // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 1 (1). – С. 207–208.

Таблица 2

Маркёры герпесвирусных инфекций у больных до и после лечения (M ± m)

Показатели	Больные	
	До лечения (n = 30)	После лечения (n = 30)
	1	2
Ig G EBNA к ВЭБ, МЕ/мл	131,39 ± 11,20	50,92 ± 8,49 p < 0,001
Ig G к EA ВЭБ (наличие у кол-ва пациентов), %	43,33	3,33
Ig M к VCA ВЭБ (наличие у кол-ва пациентов), %	26,67	3,33
Ig G к VCA ВЭБ (наличие у кол-ва пациентов), %	60,00	33,33
Авидность Ig G к VCA ВЭБ, %	59,20 ± 1,77	65,10 ± 1,28 p < 0,001
Ig M к ВПГ (наличие у кол-ва пациентов), %	3,33	0,00
Ig G к ВПГ (титр)	3700,33 ± 519,78	1318,33,10 ± 218,80 p < 0,001
Авидность Ig G к ВПГ, %	60,80 ± 1,45	80,27 ± 1,65 p < 0,001
Ig M к ЦМВ (наличие у кол-ва пациентов), %	10,00%	3,33%
Ig G к ЦМВ (титр)	2682,07 ± 274,72 p <sub>1</sub> < 0,001	1108,28 ± 155,46 p < 0,001
Авидность Ig M к ЦМВ, %	63,50 ± 0,53	77,45 ± 1,52 p < 0,001

Примечание: P – достоверность различий в группах пацентов с герпесвирусной инфекцией до- и после лечения.

9. Fatahzadeh M., Schwartz R.A. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – № 57 (5). – P. 737–63; quiz 764–6.

10. Loutfy S.A., Alam El-Din H.M., Ibrahim M.F., Hafez M.M. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2, Epstein-Barr virus, and cytomegalovirus in children with acute lymphoblastic leukemia in Egypt Kundi // *Saudi Med J.* – 2006. – № 27 (8). – P. 1139–45.

11. Koelle D.M., Corey L. Herpes Simplex: Insights on Pathogenesis and Possible Vaccines // *Annu Rev Med.* – 2008. – № 59. – P. 381–395.

12. Manchini, G. Immunochemical quantitation of antigens by single radical immunodiffusion / G. Manchini, A.O. Carbonara, J.F. Heremas // *Immunochemistry.* – 1965. – Vol. 2. – P. 235–254.

13. Wozniak M.A., Mee A.P., Itzhaki R.F. (January). Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques // *J Pathol.* – 2009. – № 217 (1). – P. 131–8.

### References

1. Sparrows A.A. Immunologiya and allergology / A.A. Vobryev, A.S. Bykov, A.V. Karaulov. 2006. 287 p.

2. Герпесвирусная инфекция человека: управление для врачей / В.А. Исakov, Е.И. Арhipov, Д.В. Исakov / under the editorship of V.A. Isakova SPb.: Speciallitas, 2006. 303 p.

3. Glants S. Mediko-biologicheskaya of the statistics / Village of the Glants / lane with English M: Practice, 2004. 459 p.

4. Kambachokova Z.A. Condition of cellular and humoral immunity at patients with recidivous genital herpes / *Bashkortstan's Medical messenger* 2012. no. 1 (7). pp. 46–49.

5. Nagoyev B.S., Kambachokova Z.A. Condition of cellular immunity at patients herpesvirusny infections / *Messenger of new medical technologies* 2011. no. 3 (18). pp. 325–327.

6. Syndrome of chronic fatigue: diagnostics and treatment / under the editorship of Yu. V. Lobzina. SPb.: Speciallitas, 2005. 79 p.

7. Sokolova T.F. Minakov E.Yu. long T.I. Izucheniye of an immunophenotype of lymphocytes at patients with a mikst-in-

fection caused by viruses of HERPESVIRIDAE family / *Medical immunology*, 2010. no. 4-5 (12). pp. 433–436.

8. Cherevko N.A. Popova I.S. Klimov V.V., etc. Features of change of population immunity of the population against herpes-infection / the Russian allergologicheskyy magazine, 2010. no. 1 (1). pp. 207–208.

9. Fatahzadeh M., Schwartz R.A. (2007). Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 57 (5): 737–63; quiz 764–6.

10. Loutfy S.A., Alam El-Din H.M., Ibrahim M.F., Hafez M.M. (2006). Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2, Epstein-Barr virus, and cytomegalovirus in children with acute lymphoblastic leukemia in Egypt Kundi. *Saudi Med J* 27 (8): 1139–45.

11. Koelle D.M., Corey L. (2008). Herpes Simplex: Insights on Pathogenesis and Possible Vaccines. *Annu Rev Med* 59: 381–395.

12. Manchini, G. Immunochemical quantitation of antigens by single radical immunodiffusion / G. Manchini, A.O. Carbonara, J.F. Heremas // *Immunochemistry.* 1965. – Vol. 2. pp. 235–254.

13. Wozniak MA, Mee AP, Itzhaki RF (January 2009). Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. *J Pathol.* 217 (1): 131–8.

### Рецензенты:

Смирнова С.В., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск;

Тихонова Е.П., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом, ПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.  
Работа поступила в редакцию 18.03.2013.

УДК 616.314-089.843-06:616.314.17-008.1:612.013.1

## ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ КОНТРОЛЯ МЕСТНОГО ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА

**Рева Г.В., Толмачев В.Е., Первов Ю.Ю., Русакова Е.Ю., Рева И.В., Усов В.В., Ломакин А.В., Красников Ю.А., Игнатъев С.В., Разумов П.В., Новиков А.С., Денисенко Ю.В., Олесова В.Н., Пешко А.П., Амхадова М.А., Голохваст К.С.**  
*Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, e-mail: RevaGal@yandex.ru*

Старшие возрастные группы стоматологических больных нуждаются в протезировании гораздо чаще других пациентов, при этом преимущественно у них имеется отягощенный анамнез в плане соматических заболеваний и эндокринопатий. Для прогнозирования положительных исходов проведенных вмешательств необходимо разработать морфологические критерии состояния иммунного гомеостаза, соответствующие успешной и эффективной имплантации. Контроль и коррекция иммунного гомеостаза могут играть важную роль в комплексном лечении при имплантации зубов у пациентов старших возрастных групп. На материале 26 больных в возрасте от 40 до 70 лет с помощью морфологических методов исследования проведен анализ результатов денальной имплантации как на фоне соматической патологии, так и в условиях развившегося сахарного диабета для установления морфологических критериев оценки риска развития ранних и поздних послеоперационных осложнений денальной имплантации у пациентов группы риска. Установлено, что иммунокомпетентные иммуноциты в структурах слизистой оболочки являются отражением эффективности проводимых мероприятий по имплантации зубов и могут быть использованы для прогнозирования успешности проводимых лечебных мероприятий.

**Ключевые слова:** имплантация зубов, иммуноциты, слизистая оболочка полости рта

## EXPERIENCE OF DENTAL IMPLANTATION IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASE AGAINST THE BACKDROP OF LOCAL CONTROL OF IMMUNE HOMEOSTASIS

**Reva G.V., Tolmachev V.E., Pervov Y.Y., Rusakova E.Y., Reva I.V., Usov V.V., Lomakin A.V., Krasnikov Y.A., Ignatev S.V., Razumov P.V., Novikov A.S., Denisenko Y.V., Olesova V.N., Peshko F.P., Amchadova M.A., Golokhvast K.S.**  
*Far Eastern Federal University, Vladivostok, e-mail: RevaGal@yandex.ru*

Older age groups dental patients need much more often than other prosthetic patients, but mostly they have hard history in terms of somatic diseases and endocrinopathy. To predict positive outcomes of interventions to develop morphological criteria of immune homeostasis, the successful and efficient implantation. Monitoring and correction of the immune homeostasis can play an important role in kompleksal treatment with the implantation of teeth in patients older age groups. In 26 patients aged from 40 to 70 years using morphological methods of research conducted analysis of results of dental implantation, as with somatic pathology, and in the midst of diabetes mellitus to establish the morphological criteria for risk assessment development of early and late postoperative complications of dental implantation in patients at risk. Found that immunocytivity in the structures of immunocompetent mucous membranes are a reflection of the effectiveness of interventions on the implantation of teeth and can be used to predict the success of therapeutic measures.

**Keywords:** dental implants, immunocytes, mucous membrane of the oral cavity

На современном этапе денальная имплантация стала широко применяться у различных групп пациентов [1, 2, 4, 7]. Однако до конца не решен вопрос об оценке вероятности отторжения денальных имплантатов у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта, в частности, на фоне сахарного диабета [10, 12, 14]. Наш опыт показывает, что проведение денальной имплантации у таких пациентов возможно, однако это требует тщательной подготовки. Поэтому при данных обстоятельствах большую роль могут играть морфологические критерии, благодаря которым можно оценить возможный риск вмешательства до его начала, а также проводить коррекцию метаболических нарушений в слизистой

оболочке пациентов как до, так и во время лечения [3, 5, 6].

За последние десятилетия показания к протезированию с опорой на денальные имплантаты значительно расширились. Особенно это актуально для пациентов пожилого и старческого возраста с нестандартными и трудными клиническими ситуациями, развивающимися вследствие тяжелых воспалительных заболеваний пародонта [8, 13]. Хроническое воспаление в пародонте ведет к изменению местного иммунного гомеостаза слизистой оболочки десны, следовательно, его контроль и коррекция могут играть важную роль в комплексном лечении таких пациентов [9, 15]. Кроме того, необходимо учитывать, что у возрастных пациентов име-

ется сопутствующая соматическая патология в виде заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной системы, в частности, сахарный диабет [5]. Все эти факторы обуславливают необходимость выделения данных пациентов в особую группу риска со сравнительно более высоким процентом неудач при дентальной имплантации.

Обобщение и анализ проведенных лечебных мероприятий при дентальной имплантации у пациентов с пародонтитом средней и тяжелой степени тяжести, а также получение корреляций клинической картины с изменениями местного иммунного гомеостаза слизистой оболочки десны, выявляемыми при ее морфологическом исследовании в условиях хронического воспаления, являются наиболее приоритетными и перспективными для повышения эффективности результатов установления имплантов и прогнозирования осложнений впоследствии для их своевременного купирования [13].

**Целью данного исследования** служило установление морфологических критериев оценки риска развития ранних и поздних послеоперационных осложнений дентальной имплантации у пациентов группы риска.

Соответственно цели были поставлены следующие задачи:

1. Клиническая оценка течения до- и послеоперационного периода у пациентов группы риска.
2. Обоснование необходимости коррекции иммунного гомеостаза в структурах исследуемого тканевого материала.

3. Интерпретация полученных результатов и прогнозирование исходов и осложнений после имплантации.

### Материалы и методы исследования

Все пациенты (33) были разбиты на 4 группы в соответствии с тяжестью воспалительных заболеваний пародонта. Тяжесть воспалительных изменений пародонта оценивалась клинически и рентгенологически в соответствии с классификацией Американской академии парадонтологии (ААП) [1]. Контрольной группой из 7 человек служили пациенты 20–40 лет обоего пола (4/3) без заболеваний пародонта, забор слизистой оболочки у которых осуществлялся по медицинским показаниям во время вмешательств, не связанных с дентальной имплантацией.

Оставшиеся 26 пациентов обоего пола (16 женщин, 10 мужчин), в возрасте от 40 до 70 лет, которым была проведена дентальная имплантация как с применением дополнительных костнопластических операций, так и без них на фоне имеющихся воспалительных заболеваний пародонта различной степени тяжести, были разбиты на 3 группы на основании типов клинической картины по классификации ААП.

Для пациентов 1 группы исследования (14 человек) были характерны изменения по III типу, для пациентов 2 группы (8 человек) – IV тип и 3 группы (4 человека) – V тип по классификации ААП.

Хирургический этап лечения оценивался по клиническим признакам (наличие болевого симптома, ранних послеоперационных осложнений, сроки эпителизации ран) и степени остеоинтеграции дентальных имплантатов. Контроль степени остеоинтеграции проводили с помощью рентгенологических методов (дентальная рентгенография, панорамная томография, конусная компьютерная томография) на каждом этапе лечения от момента обращения в клинику (рис. 1).

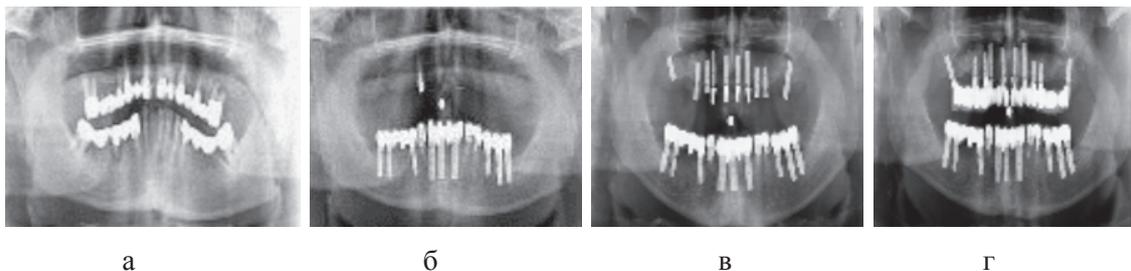


Рис. 1. а – панорамная томография на момент обращения пациента; б – установленные дентальные имплантаты на нижней челюсти; в – установленные дентальные имплантаты на верхней челюсти; г – панорамная томография на момент окончания лечения

Материалом для гистологического исследования служила слизистая оболочка десневых карманов и межзубных сосочков, взятая по медицинским показаниям во время удаления зубов, а также биоптаты слизистой оболочки десны, полученные во время операции дентальной имплантации и установки формирователей десны. Динамика наблюдений за больными, у которых взятие материала проводилось на всех этапах лечения от момента поступления до установки имплантов, сопровождалась анализом морфологической картины структур слизистой оболочки и периодонтаз.

Материал исследовался с помощью классических гистологических, иммуногистохимических методов и фазового контрастирования. Гистологическое исследование заключалось в окрашивании препаратов гематоксилин-эозином с дальнейшим микроскопическим исследованием. Иммуногистохимическое исследование состояло в определении соотношения пролиферирующих клеток и подвергшихся апоптозу для установления степени поверхностной деструкции после проведения имплантации, а также выявления кластеров дифференцировки CD68, CD 163,

CD204. С целью определения фенотипов иммунокомпетентных клеток использовали маркеры фирмы DAKO по фирменным протоколам иммуногистохимических исследований. Все статистические данные и иллюстративный материал получены с помощью фирменного компьютерного программного обеспечения микроскопа Olympus BX51 и цифровой камеры CD25 фирмы Olympus.

### Результаты исследования и их обсуждение

Нами установлено, что для пациентов 1 группы исследования (14 человек) характерны изменения по III типу классификации ААП, для пациентов 2 группы (8 человек) и 3 группы (4 человека) – IV и V типам соответственно. Необходимо отметить, что у 3-х пациентов 2 группы и 3-х пациентов 3 группы на момент лечения отмечалось наличие в анамнезе сахарного диабета II типа.

У 30% пациентов (8 человек) наблюдались ранние послеоперационные осложнения (отек и гиперемия мягких тканей), причем 75% осложнений (6 человек) составляли пациенты с сопутствующим сахарным диабетом. Купирование осложнений осуществлялось в рамках послеоперационной антибиотикотерапии по стандартным схемам местного лечения. Сроки установки формирователей десны варьировались от 8 до 15 недель ( $p < 0,05$ ). Пришеечная резорбция составляла от 0 до 1,3 мм.

При окраске гематоксилин-эозином была выявлена усиленная пролиферация

клеток слизистой оболочки с выраженной миграцией к поверхностным слоям эпителия у пациентов исследуемых групп по сравнению с контрольной (рис. 2, а). Также у пациентов с заболеваниями пародонта было отмечено нарушение структуры слоев слизистой оболочки десневого края. У больных без сахарнодиабетической патологии эпителиоциты, слущившиеся из поверхностных слоев эпителиальной пластинки, не содержат микробных контаминантов (рис. 2, б). В то же время, было установлено, что на фоне сахарного диабета происходят глубокие нарушения мезенхимально-эпителиальных взаимодействий, что отражается в нарушении структуры слизистой оболочки и ее усиленной бактериальной инвазии, эпителиоциты в поле зрения полностью заполнены микроорганизмами (рис. 2, в). При исследовании полученных биоптатов слизистой оболочки стоматологических больных с сахарным диабетом методом фазового контраста установлено, что бактериальная флора слизистых оболочек пациентов данной группы заселяет глубоко лежащие слои эпителиальных клеток, которые, по нашему мнению и по данным van Brakel R., Cune M.S., van Winkelhoff A.J., de Putter C., Verhoeven J.W., van der Reijden W. (2011) [16], могут поддерживать воспаление не только самой слизистой, но и проникать вглубь кости, вызывая деструктивные изменения последней.

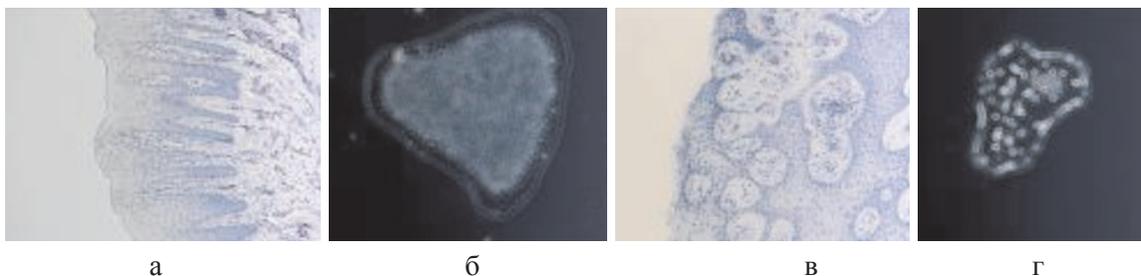


Рис. 2. Слизистая оболочка полости рта человека: а – в группе контроля; б – слущенный эпителиоцит человека без сахарнодиабетической патологии; в – слизистая оболочка больного сахарным диабетом; г – микробная контаминация эпителиоцитов в группе больных сахарным диабетом. Микрофото: а, в – окраска гематоксилином; б, г – фазовый контраст. Ув.  $\times 400$

Регенераторный потенциал кератиноцитов в эпителиальной пластинке больных слизистой оболочки десны выше в группе контроля и достоверно снижен в группе стоматологических больных с сопутствующим сахарным диабетом (рис. 3, а, б). При этом в группе контроля процесс апоптоза не так выражен, как в группе больных на фоне сахарного диабета (рис. 3, в, г). При этом в группе больных сахарным диабетом апоптоз наблюдается не только в клетках слущивающегося слоя, но и в шиповатом слое. Эти результаты являются косвенным

свидетельством того, что соотношение в системе кейлоны/некротормоны нарушено и усилено в направлении деструкции.

Это объясняет, почему именно у пациентов с сахарным диабетом чаще наблюдались ранние послеоперационные осложнения (63% из всех осложнений). У всех пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта зафиксировано увеличение количества антигенпрезентирующих клеток с кластером дифференцировки CD68; макрофагов CD163; тучных клеток CD204 (рис. 4, а – г).

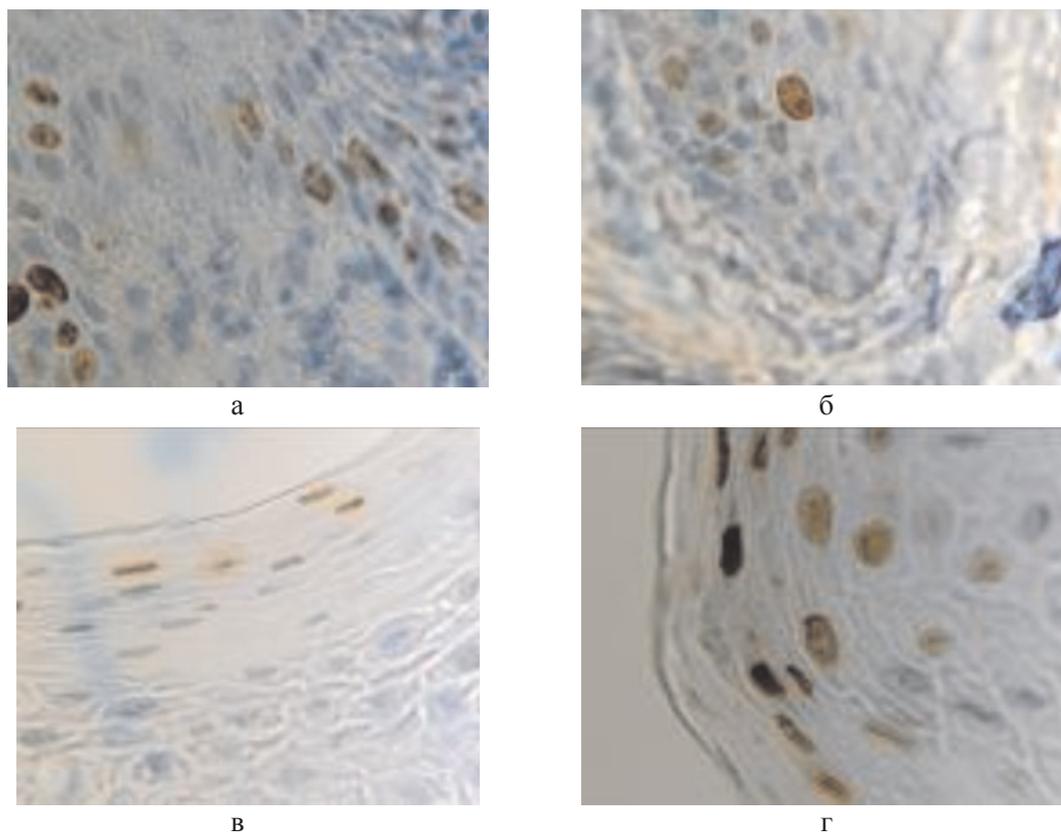


Рис. 3. Слизистая оболочка полости рта стоматологических больных:  
 а, в – в группе контроля; б, г – больных сахарным диабетом. Микрофото.  
 Иммуногистохимия: а, б – на выявление активности гена Ki67;  
 в, г – TUNEL-метод на выявление апоптических клеток. Ув. x400

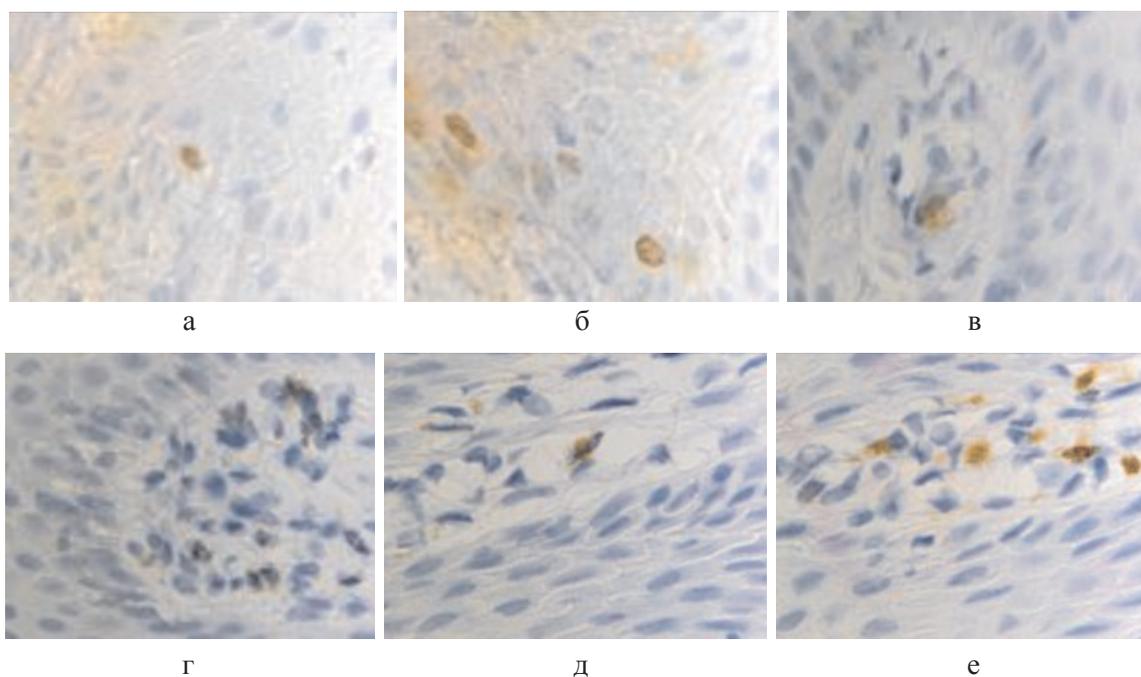


Рис. 4. Слизистая оболочка полости рта стоматологических больных:  
 а, в, д – в группе контроля; б, г, е – у стоматологических больных на фоне сахарного диабета.  
 Микрофото. Иммуногистохимия на выявление CD клеток иммунофагоцитарного  
 звена клеток дифферона СКК. Ув. x400

Количество тучных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки десны у больных сахарным диабетом увеличено, что является причиной повышения проницаемости стенки структур микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта и возникновения отёка, а также повышенной миграции макрофагов в ткань десны. Количество антигенпредставляющих клеток также повышается, что является, по нашему мнению, следствием усиленной микробной контаминации в ткани десны. Выявленные эффекторные иммунocyты CD68 располагаются в эпителиальной пластинке, достигая отростками наружной поверхности эпителиального пласта. Определяется зависимость между тяжестью поражения костной ткани при воспалительных заболеваниях пародонта и морфологическими изменениями в слизистой оболочке десны, что вполне закономерно, учитывая морфологическую и функциональную взаимосвязь между этими тканями. CD204 окружают капилляры собственной пластинки слизистой оболочки. Наибольшее количество тучных клеток определяется в периодонте, что объясняет инфильтрацию связки лейкоцитами, повышенную проницаемость и разрушение коллагеновых волокон, так как тучные клетки, являясь регуляторами местного гомеостаза, также выделяют цитокины для повышения миграции макрофагов в зону резорбции основного вещества. Анализ результатов показал, что тучные клетки периодонта, благодаря наличию в них биогенных аминов, представляют мощное звено, определяющее развитие и регуляцию гомеостатических и компенсаторных механизмов при инфицировании периодонта. Нами отмечено, что коэффициент деградации и коэффициент функциональной напряженности тканевых базофилов в сосудистой и межсосудистой областях периодонта являются критерием устойчивости системы тучных клеток к действию воспалительных факторов.

В целом установлено, что количественные и качественные результаты, полученные в разные периоды забора материала, отличаются у пациентов исследуемых и контрольной групп. Они коррелируют с длительностью патологического процесса в полости рта, его тяжестью, а также зависят от наличия соматической и эндокринной патологии. На основании морфологического исследования слизистой оболочки можно предположить наибольшую вероятность развития послеоперационных

осложнений во 2 и 3-й группах. Поэтому на основании морфологической картины, развивающейся в 1, 2, 3 группах, сделан вывод о необходимости обязательного подготовительного иммуномодулирующего лечения во 2-й и 3-й группах.

В постимплантационный период все наблюдающиеся группы пациентов нуждаются в интенсивном иммуномодулирующем лечении, направленном на снижение воспалительных реакций и ингибирование деструктивных процессов. Анализ полученных результатов позволил сделать следующие выводы:

1. Регенераторный потенциал клеточных дифферонов эпителиальной пластинки у больных сахарным диабетом снижен не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с другими обследуемыми группами.

2. Более высокое содержание тучных клеток в группах больных на фоне сахарного диабета является причиной отёчности и макрофагальной инфильтрации в собственной пластинке слизистой оболочки.

3. Наличие повышенной микробной контаминации в эпителиоцитах после проведённой имплантации диктует необходимость нормализации иммунного гомеостаза в слизистой оболочке полости рта независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета у стоматологического больного.

4. Эффекторные иммунокомпетентные иммунocyты в структурах слизистой оболочки являются отражением эффективности проводимых мероприятий по имплантации зубов и могут быть использованы для прогнозирования успешности проводимых лечебных мероприятий.

#### Список литературы/References

1. Becker W., Doerr J., Becker B.E. A novel method for creating an optimal emergence profile adjacent to dental implants // *J Esthet Restor Dent.* – 2012 Dec;24(6):395–400.
2. Dunham J. Dental and craniomaxillofacial implant surgery // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2012 Nov; 70(11 Suppl 3): e72–e106.
3. Elias C.N., Rocha F.A., Nascimento A.L., Coelho P.G. Influence of implant shape, surface morphology, surgical technique and bone quality on the primary stability of dental implants // *J Mech Behav Biomed Mater.* – 2012 Dec; 16:169–80.
4. Horwitz J., Levin L., Gabay E., Zuabi O., Machtei E.E. Immediate restoration of delayed placement of dental implants in patients with treated periodontal disease: 1-year results // *Int J Oral Maxillofac Implants.* – 2012 Nov;27(6):1569–75.
5. Galindo-Moreno P., Padiál-Molina M., Gómez-Morales M., Aneiros-Fernández J., Mesa F., O'Valle F. Multifocal oral melanoacanthoma and melanotic macula in a patient after

dental implant surgery // *J Am Dent Assoc.* – 2011 Jul;142(7): 817–24.

6. Gallucci G.O., Grütter L., Chuang S.K., Belser U.C. Dimensional changes of peri-implant soft tissue over 2 years with single-implant crowns in the anterior maxilla // *J Clin Periodontol.* – 2011 Mar;38(3):293–9.

7. Geerts G., Naidoo S. Surgical placement of implants-experiences, practices and opinions of South African prosthodontists // *SADJ.* – 2012 Apr;67(3):108–14.

8. Gvetadze R.Sh., Krechina E.K., Smirnov D.V., Shamkhalov D.I. Microcirculation in supporting tissues in patients with unilateral terminal defect of dental arch // *Stomatologiya (Mosk).* – 2011;90(6):52–4.

9. Khammissa R.A., Feller L., Meyerov R., Lemmer J. Peri-implant mucositis and peri-implantitis: clinical and histopathological characteristics and treatment // *SADJ.* – 2012 Apr;67(3):122, 124–6.

10. Larjava H., Koivisto L., Häkkinen L., Heino J. Epithelial integrins with special reference to oral epithelia // *J Dent Res.* – 2011 Dec;90(12):1367–76.

11. Lee A., Fu J.H., Wang H.L.. Soft tissue biotype affects implant success // *Implant Dent.* – 2011 Jun;20(3):e38–47.

12. Moharamzadeh K., Colley H., Murdoch C., Hearden V., Chai W.L., Brook I.M., Thornhill M.H., Macneil S. Tissue-engineered oral mucosa // *J Dent Res.* – 2012 Jul;91(7):642–50.

13. Mueller C.K., Thorwarth M., Schultze-Mosgau S. Histomorphometric and whole-genome expression analysis of

peri-implant soft tissue healing: a comparison of flapless and open surgery // *Int J Oral Maxillofac Implants.* – 2011 Jul-Aug;26(4):760–7.

14. Savadi R.C., Agarwal J., Agarwal R.S., Rangarajan V. Influence of Implant Surface Topography and Loading Condition on Stress Distribution in Bone Around Implants: A Comparative 3D FEA // *J Indian Prosthodont Soc.* – 2011 Dec;11(4):221–31.

15. Siar C.H., Toh C.G., Ali T.B., Seiz D., Ong S.T. Dimensional profile of oral mucosa around combined tooth-implant-supported bridgework in macaque mandible // *Clin Oral Implants Res.* – 2012 Apr;23(4):438–46.

16. van Brakel R., Cune M.S., van Winkelhoff A.J., de Putter C., Verhoeven J.W., van der Reijden W. Early bacterial colonization and soft tissue health around zirconia and titanium abutments: an in vivo study in man // *Clin Oral Implants Res.* – 2011 Jun;22(6):571–7.

---

#### Рецензенты:

Храмова И.А., д.м.н., профессор, врач  
ГАОУЗ «ККЦ СВМП Краевой диагностический центр», г. Владивосток;

Шульгина Л.В., д.б.н., профессор,  
зав. лабораторией микробиологии, ФГУП  
«ТИНРО-Центр», г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 08.04.2013.

УДК 615.035.4

**ИЗМЕНЕНИЯ ТОПОГРАФИИ ОРГАНОВ СРЕДОСТЕНИЯ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ПИЩЕВОДА С ПЛАСТИКОЙ ЖЕЛУДОЧНЫМ ТРАНСПЛАНТАТОМ (ОПЕРАЦИИ ТИПА ЛЬЮИСА) В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ**

**Самойлов П.В.**

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

Целью исследования явилось получение новых данных об изменении топографии средостения и его органов после субтотальной резекции пищевода с пластикой желудочным трансплантатом (операция типа Льюиса) в отдаленные сроки после операции. Материалом исследования явились компьютерные томограммы 40 пациентов с клинически значимыми стадиями рака грудного отдела пищевода (Т1-Т3). Из них 7 человек (17,5%) с раком верхней трети, 21 человек (52,5%) с раком средней трети и 12 человек (30,0%) с раком нижней трети грудного отдела пищевода. Из числа вышеуказанных пациентов 30 была выполнена операция типа Льюиса. Проведено сравнение данных компьютерной томографии до операции и через 3 и 6 месяцев после операции. Впервые установлены закономерности изменений топографии органов средостения в отдаленные сроки после операции типа Льюиса. Согласно полученным данным, связанные с операцией нарушения топографии органов средостения носят временный характер и к 6 месяцам после операции топометрические показатели становятся близки к предоперационным.

**Ключевые слова:** компьютерная томография, анатомия, средостение, операция Льюиса

**CHANGES OF THE MEDIASTINUM ORGANS TOPOGRAPHY AFTER THE RESECTION OF THE ESOPHAGUS WITH PLASTIC OF THE GASTRIC TRANSPLANT (OPERATION OF THE TYPE LEWIS) IN THE REMOTE PERIOD AFTER SURGERY**

**Samoylov P.V.**

*Orenburg Medical State Academy, Orenburg, e-mail: samojlov.peter@yandex.ru*

Research objective was obtaining new data on change of topography of a mediastinum and its organs after a subtotal esophagectomy with a plasty a gastric graft (operation like Lewis) in the remote terms after operation. Material of research were computer tomograms of 40 patients with clinically significant stages of a cancer of thoracal department of an esophagus (T1-T3) is surveyed. From them 7 people (17,5%) with a cancer of the top third, 21 persons (52,5%) with a cancer of an average third and 12 people (30,0%) with a cancer of the bottom third of thoracal department of an esophagus. Operation was executed from number above the specified patients 30 like Lewis. Comparison of data of a computer tomography before operation and in 3 and 6 months after operation is moved. For the first time consistent patterns of changes of topography of organs of a mediastinum in the remote terms after operation like Lewis are determined. According to the obtained data, the disturbances of topography of organs of a mediastinum bound to operation are temporary and by 6 months after operation topometric indicators become close to the preoperative.

**Keywords:** computer tomography, anatomy, mediastinum, Lewis's operation

**Целью исследования** явилось получение новых данных об изменении анатомо-метрических параметров средостения и его органов через 3–6 месяцев после операции.

**Материалом исследования явились компьютерные томограммы** 40 пациентов с клинически значимыми стадиями рака грудного отдела пищевода (Т1-Т3). Из них 7 человек (17,5%) с раком верхней трети, 21 человек (52,5%) с раком средней трети и 12 человек (30,0%) с раком нижней трети грудного отдела пищевода. Из числа вышеуказанных пациентов 30 была выполнена операция типа Льюиса.

Оценка проводилась в сравнении с данными, полученными до хирургического вмешательства. Полученные данные приведены в таблице и рисунке.

– на уровне грудино-ключичного сочленения передне-задний размер средостения увеличивается в 45,0% случаев, составляя в среднем 47–66 мм; поперечный размер переднего средостения не изменяется в 45,0% случаев, составляя в среднем 54–72 мм; переднее средостение не изменяет свое расположение относительно срединной плоскости в 47,0% случаев, составляя в среднем 3 мм вправо; поперечный размер заднего средостения не изменяется в 46,0% случаев, составляя 10–35 мм; заднее средостение не изменяет свое расположение относительно срединной плоскости в 70,0% случаев, составляя в среднем 5 мм вправо. Размеры пищевода не изменяются в 50,0% случаев, составляя в среднем от 10×10 до 17×30 мм; расположение относительно

срединной плоскости не меняется в 70,0% случаев, составляя в среднем 11 мм вправо; также не изменяется расстояние до грудины в 73,0% случаев, составляя 34–47 мм; расположение относительно позвоночника не изменяется в 76,0% случаев, составляя в среднем  $-3 + 7$  мм (знак « $\leftrightarrow$ » означает расположение задней стенки пищевода за передним краем тел позвонков). Размеры трахеи не изменяются в 78,0% случаев, составляя в среднем  $22 \times 30$  мм; расположение ее относительно срединной плоскости не изменяется в 88,0% случаев, составляя в среднем 4 мм вправо; расстояние до грудины не меняется в 85,0% случаев, составляя 11–28 мм; расстояние до позвоночника не меняется в 67,0% случаев, составляя 12–19 мм.

– **на уровне середины дуги аорты** передне-задний размер средостения увеличивается до 71–123 мм в 47,0% случаев; поперечный размер переднего средостения не изменяется в 50,0% случаев, составляя 45–74 мм; переднее средостение не изменяет свое расположение относительно срединной плоскости в 60,0% случаев, составляя в среднем 4 мм вправо; поперечный размер заднего средостения уменьшается до 34–71 мм в 67,0% случаев; расположение заднего средостения относительно срединной плоскости не изменяется в 54,0% случаев, составляя в среднем 5 мм вправо. Размеры пищевода не изменяются в 50,0% случаев, составляя в среднем от  $17 \times 22$  до  $45 \times 58$  мм; расположение его относительно срединной плоскости не изменяется в 45,0% случаев, составляя в среднем 18 мм справа, увеличивается расстояние от пищевода до грудины в 50,0% случаев, составляя 51–90 мм, расположение относительно позвоночника не изменяется в 63,0% случаев, составляя в среднем  $-33 + 8$  мм (знак « $\leftrightarrow$ » означает расположение задней стенки пищевода за передним краем тел позвонков). Размеры трахеи не изменяются в 74,0% случаев, составляя  $24 \times 29$  мм; расположение ее относительно срединной плоскости не изменяется в 54,0% случаев, составляя в среднем 7 мм вправо; расстояние до грудины не изменяется в 40,0% случаев, составляя 35–68 мм; расстояние до позвоночника не изменяется в 43,0% случаев, составляя 10–28 мм.

– **на уровне бифуркации трахеи** передне-задний размер средостения увеличивается до 77–158 мм в 41,0% случаев; поперечный размер переднего средостения уменьшается до 52–77 мм в 37,0% случаев; переднее средостение не изменяет свое расположение относительно срединной плоскости в 61,0% случаев, составляя в среднем 3 мм вправо; поперечный

размер заднего средостения уменьшается до 45–100 мм в 64,0% случаев; расположение заднего средостения относительно срединной плоскости не изменяется в 57,0% случаев, составляя в среднем 4 мм вправо. Размеры пищевода уменьшаются в среднем от  $17 \times 22$  до  $59 \times 69$  мм в 66,0% случаев; располагается он относительно срединной плоскости левее в 60,0% случаев, составляя в среднем 12 мм справа; расстояние от пищевода до грудины не изменяется в 42,0% случаев, составляя 61–112 мм, расстояние до позвоночника увеличивается в 42,0% случаев, составляя в среднем  $-60 + 11$  мм (знак « $\leftrightarrow$ » означает расположение задней стенки пищевода за передним краем тел позвонков). Размеры бифуркации трахеи не изменяются в 90,0% случаев, составляя 10–18 мм; расстояние до грудины не изменяется в 50,0% случаев, составляя 50–97 мм; расстояние до позвоночника не изменяется в 57,0% случаев, составляя 14–20 мм. Нисходящий отдел грудной аорты на этом уровне не изменяет свой диаметр в 85,0% случаев, составляя в среднем 25–32 мм; расположение относительно срединной плоскости не изменяется в 60,0% случаев, составляя в среднем 21–36 мм слева; расстояние до грудины не изменяется в 48,0% случаев, составляя в среднем 74–119 мм; относительно позвоночника расположение нисходящего отдела грудной аорты не изменяется в 72,0% случаев, составляя в среднем  $-37 - 8$  мм (знак « $\leftrightarrow$ » означает расположение задней стенки нисходящей аорты за передним краем тел позвонков).

– **на уровне деления легочного ствола** передне-задний размер средостения увеличивается до 87–168 мм в 57,0% случаев; поперечный размер переднего средостения не изменяется в 43,0% случаев, составляя в среднем 57–76 мм; переднее средостение не изменяет свое расположение относительно срединной плоскости в 47,0% случаев, составляя в среднем 3 мм вправо; поперечный размер заднего средостения уменьшается до 38–102 мм в 61,0% случаев; расположение заднего средостения относительно срединной плоскости не изменяется в 66,0% случаев, составляя в среднем 3 мм вправо. Размеры пищевода уменьшаются в среднем от  $22 \times 23$  до  $44 \times 77$  мм в 80,0% случаев; располагается он относительно срединной плоскости левее в 47,0% случаев, составляя в среднем 19 мм справа, расстояние от пищевода до грудины не изменяется в 47,0% случаев, составляя 64–108 мм, расстояние до позвоночника увеличивается в 62% случаев, составляя в среднем  $-61 + 24$  мм (знак « $\leftrightarrow$ » означает расположение задней стенки пищевода за передним

краем тел позвонков). Размеры правого главного бронха не изменяются в 91,0% случаев, составляя 10–15 мм; расстояние до грудины не изменяется в 50,0% случаев, составляя 67–112 мм; расстояние до позвоночника не изменяется в 63,0% случаев, составляя 11–35 мм. Нисходящий отдел грудной аорты на этом уровне не изменяет свой диаметр в 94,0% случаев, составляя в среднем 25–31 мм; расположение относительно срединной плоскости не изменяется в 70,0% случаев, составляя в среднем 20–35 мм слева; расстояние до грудины не изменяется в 50,0% случаев, составляя 86–128 мм; относительно позвоночника расположение нисходящего отдела грудной аорты не изменяется в 60,0% случаев, составляя в среднем –38 – 5 мм (знак «–» означает расположение задней стенки нисходящей аорты за передним краем тел позвонков).

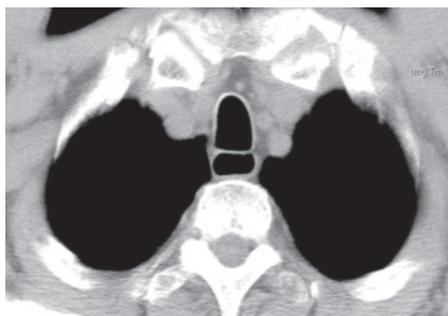
– на уровне основания сердца передне-задний размер средостения увеличивается в 64,0% случаев, составляя в среднем 95–175 мм; поперечный размер переднего средостения уменьшается до 84–112 мм в 40,0% случаев; переднее средостение не изменяет свое расположение относительно срединной плоскости в 47,0% случаев, составляя в среднем 8 мм вправо; поперечный размер заднего средостения уменьшается до 35–82 мм в 60,0% случаев; расположение заднего средостения относительно срединной плоскости не изменяется в 47,0% случаев, составляя в среднем 6 мм вправо.

Размеры пищевода уменьшаются в среднем от 25×30 до 42×70 мм в 65,0% случаев, располагается он относительно срединной плоскости левее в 57,0% случаев, составляя в среднем 15 мм справа, увеличивается расстояние от пищевода до грудины в 50,0% случаев, составляя 80–116 мм, расстояние до позвоночника увеличивается в 42,0% случаев, составляя в среднем –40 + 28 мм (знак «–» означает расположение задней стенки пищевода за передним краем тел позвонков). Нисходящий отдел грудной аорты на этом уровне не изменяет свой диаметр в 91,0% случаев, составляя в среднем 24–30 мм; располагается он относительно срединной плоскости правее в 48,0% случаев, составляя в среднем 10–35 мм слева; расстояние до грудины не изменяется в 40,0% случаев, составляя в среднем 90–133 мм; относительно позвоночника расположение нисходящего отдела грудной аорты не изменяется в 57,0% случаев, составляя в среднем –42 + 4 мм (знак «–» означает расположение задней стенки нисходящей аорты за передним краем тел позвонков). Размеры сердца уменьшаются в 40,0% случаев, составляя от 75×85 до 105×100 мм; расположение его относительно срединной плоскости не изменяется в 37,0% случаев, составляя 2–30 мм слева; расстояние до грудины не изменяется в 54,0% случаев, составляя 0–12 мм; расстояние до позвоночника увеличивается в 46,0% случаев, составляя 16–54 мм.

Анатометрические параметры средостения через 6 месяцев после операции типа Льюиса (мм) (n = 30)

Уровни	ПЗР		ПРПС		РПСОСП		ПРЗС		РЗСОСП	
	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max
1-й. Грудино-ключичного сочленения	47	64	54	72	п 6	л 1	10	35	п 5	л 5
2-й. Середины дуги аорты	71	123	45	74	п 3	л 5	34	71	п 20	л 21
3-й. Бифуркации трахеи	77	158	52	77	п 9	л 12	45	100	п 11	л 15
4-й. Деления легочного ствола	87	160	57	86	п 11	л 14	38	102	п 13	л 10
5-й. Основания сердца	95	175	84	112	п 6	л 27	35	82	п 12	л 10

Примечания: ПЗР – передне-задний размер средостения; ПРПС – поперечный размер переднего средостения; РПСОСП – расположение переднего средостения относительно срединной плоскости; ПРЗС – поперечный размер заднего средостения; РЗСОСП – расположение заднего средостения относительно срединной плоскости; п – расположение справа; л – слева от срединной плоскости.



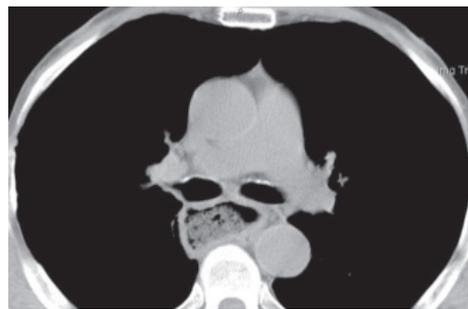
1



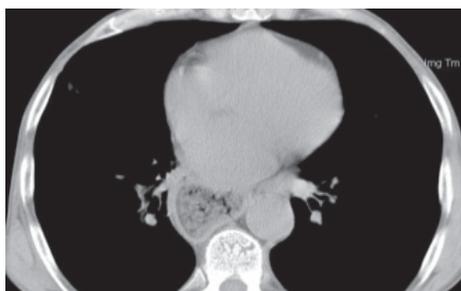
2



3



4



5

*КТ-граммы средостения на типовых уровнях у пациента через 6 месяцев после операции типа Льюиса*

### Вывод

Впервые установлены закономерности изменений топографии органов средостения в отдаленные сроки после операции типа Льюиса. Согласно полученным данным, связанные с операцией нарушения топографии органов средостения носят временный характер и к 6 месяцам после операции топометрические показатели становятся близки к предоперационным.

### Список литературы

1. Прокоп М. Спиральная и многослойная компьютерная томография. – М.: МЕДпресс-информ, 2006–2007. – Т.2. – С. 69–196.
2. Bancewics J. Cancer of the oesophagus // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, № 30. – P. 5062–5067.
3. Coulomb M. Postoperative complications after thoracic surgery / M. Coulomb, G. Ferretti, A. Jankowski // J. Radiol. 2009. – Vol.90, № 7-8 Pt. 2. – P. 1001–1012.
4. Daffner R. Computed tomography of esophagus // J. Am. Coll. Radiol. – 2008. – Vol.5, №8. – P. 881–886.
5. Thompson W. Computed tomography for staging oesophageal and gastroesophageal cancer: reevaluation / W. Thompson, R. Halvorsen, W. Foster et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105, №4. – P. 775–785.

### References

1. Prokop. M. Spiral'naya i mnogoslojnaya komp'yuternaya tomografiya. M.: MEDpress-informu. 2006–2007. – T.2. – P. 69–196.
2. Bancewics J. Cancer of the oesophagus // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, no. 30. pp. 5062–5067.
3. Coulomb M. Postoperative complications after thoracic surgery/ M. Coulomb, G. Ferretti, A. Jankowski // J. Radiol. 2009. Vol. 90, no. 7–8 Pt. 2. pp. 1001–1012.
4. Daffner R. Computed tomography of esophagus // J. Am. Coll. Radiol. 2008. Vol.5, no. 8. pp. 881–886.
5. Thompson W. Computed tomography for staging oesophageal and gastroesophageal cancer: reevaluation / W. Thompson, R. Halvorsen, W. Foster et al. // Am. J. Gastroenterol. 2010. Vol. 105, no. 4. pp. 775–785.

### Рецензенты:

Гелашвили П.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой морфологии и патологии, НОУ ВПО «Медицинский институт «РЕАВИЗ», г. Самара;

Железнов Л.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 04.04.2013.

УДК 57.053+612.818.91

## ВЛИЯНИЕ ДЕНЕРВАЦИИ СЕМЕННИКА НА ЭКСПРЕССИЮ ФЕРМЕНТОВ-ИНДУКТОРОВ АПОПТОЗА В СПЕРМАТОГЕННЫХ КЛЕТКАХ

Слесарева Е.В., Слесарев С.М., Арав В.И., Ляпейкова О.В., Гречнев А.Е.  
ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Министерства образования и науки  
РФ, Ульяновск, e-mail: gistology2@mail.ru

Проведен анализ суточного ритма экспрессии ферментов, участвующих в активации процесса апоптоза в сперматогенных клетках (PARP, прокаспазы-3) у интактных самцов белых крыс и животных после правосторонней денервации семенника. Интактные и опытные животные содержались при фиксированном режиме освещения (свет с 6 до 18 ч). Денервации подвергался правый семенник у животных опытной группы. Активность ферментов определялась спустя 30 суток после операции денервации в темновую (1 ч) и световую (13 ч) фазы свето-темнового цикла в течение двух суток. Ферменты выявлялись иммуногистохимически на парафиновых срезах. Денервация привела к угнетению сперматогенной активности в некоторых извитых семенных канальцах. Циркадианный ритм экспрессии изученных ферментов, выявленный у интактных животных, сохранялся и после денервации семенника в канальцах с сохраненным сперматогенезом. Однако после односторонней денервации выявляется значительный рост активности PARP и прокаспазы 3 в сперматогенных клетках денервированного семенника по сравнению с интактными животными.

**Ключевые слова:** апоптоз, сперматогенез, циркадианный ритм, прокаспазы-3, PARP

## THE IMPACT OF TESTES DENERVATION ON ENZYME OF APOPTOSIS INDUCERS EXPRESSION IN THE SPERMATOGONIA CELLS

Slesareva E.V., Slesarev S.M., Arav V.I., Lyapeykova O.V., Grechnev A.E.  
FGBOU VPO «Ulyanovsk State University» of the Ministry of Education and Science of Russia,  
Ulyanovsk, e-mail: gistology2@mail.ru

The analysis of the daily rhythm of expression of enzymes involved in the activation of apoptosis in spermatogenic cells (PARP, procaspase-3) in intact male white rats and animals after denervation of right testis was performed. The intact and experimental animals were kept at a fixed mode of illumination (light from 6 to 18 h). The right testis was subjected to denervation in experimental group of animals. The enzyme activity was determined after 30 days after denervation surgery in the dark (1 h) and light (13 h) phase light-dark cycle for two days. The enzymes were detected by immunohistochemistry on paraffin sections. The denervation led to the oppression of spermatogenic activity in some convoluted seminiferous tubules. The circadian rhythm of expression of these enzymes, which was detected in intact animals, persisted after denervation in the tubules of the testis with preserved spermatogenesis. However, after unilateral denervation a significant increase in the activity of PARP and procaspase 3 was revealed in the spermatogenic cells of the testis after denervation compared with testis of intact animals.

**Keywords:** apoptosis, spermatogenesis, circadian rhythm, procaspase-3, PARP

Процесс созревания мужских половых клеток сопровождается постоянной физиологическая дегенерация части сперматогенных клеток. С введением в науку в 1972 г. J.F.R. Керг термина «апоптоз», физиологическую дегенерацию созревающих половых клеток стали рассматривать как проявление генетически регулируемого процесса – апоптоза. Апоптоз сперматогенных клеток был выявлен на всех этапах сперматогенеза – при размножении сперматогоний, на стадии пахитены, мейоза, созревания сперматид [5]. Инициация апоптоза в семенных канальцах может возникать по нескольким причинам: нарушения в структуре ДНК, происходящие в ходе митоза сперматогоний и последующего мейоза сперматоцитов, отсутствие контакта образующихся сперматогенных клеток с клетками Сертоли, воздействия каких-либо внешних факторов. То есть такой процесс, как апоптоз, сопровождающийся синтезом белков de novo, под-

чиняется органным и тканевым регуляторным механизмам. В предыдущей работе мы показали зависимость процесса апоптоза сперматогенных клеток от влияния биологически активных веществ эпифиза [3]. Однако сперматогенез регулируется не только гуморальными факторами, но и имеет контроль со стороны нервной системы. **Целью данной работы** явилось изучение влияния денервации на ритмичность процесса апоптоза в созревающих половых клетках.

### Материалы и методы исследования

Опыт выполнен на 48 самцах беспородных белых крыс массой 160–200 г. Животные в течение 20 дней адаптировались к 12 часовому режиму освещенности (освещение с 6 до 18 ч). На всем протяжении опыта доступ к пище и воде был свободным. Для изучения хроноструктуры активности ферментов индукторов апоптоза в сперматогенных клетках и влияния денервации на данный процесс по истечении адаптационного периода крысы были разделены на две экспериментальные группы: интактные контрольные ( $n = 24$ )

и животные после денервации правого семенника ( $n = 24$ ). Денервация проводилась по методике, предложенной В.В. Невструевой, путем удаления адвентиции с кольцевого участка семявыносящего протока совместно с поверхностным и глубоким семенниковыми нервами [2]. Все эксперименты, уход и содержание животных осуществлялось в соответствии с Директивой № 63 от 22.09.10 г. Президиума и Парламента Европы «О защите животных, используемых для научных исследований» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Выживаемость животных после операции составила 100%. Оперированных животных продолжали содержать при режиме освещенность/темнота, равном 12/12 (освещение с 6 до 18 ч).

Выведение животных из эксперимента производили под эфирным наркозом на 30–31-й день после денервации в 1 ч (темное время) и 13 ч (светлое время) в течение двух суток, что обеспечивало исследование активности ферментов на протяжении двух периодов циркадианного ритма. В каждую временную точку эксперимента входило по 6 животных контрольной и опытной групп. Семенники фиксировали в забуференном формалине и по стандартной гистологической методике изготавливали парафиновые поперечные срезы толщиной 5 мкм. Об уровне апоптоза созревающих сперматогенных клеток судили по активности ферментов, участвующих в индукции апоптоза (прокаспазы 3) и в посттрансляционной репарации ДНК (PARP-1). Белки-ферменты выявлялись иммуногистохимически (первичные моноклональные антитела компании «Eritomics inc», система визуализации DAB-хромоген). Оценку активности ферментов проводили в сперматоцитах на стадии метафазы мейоза и сперматиды 7–8 этапа развития, используя показатель оптической плотности окрашивания ядер (программа денситофотометрии Мекос-С1).

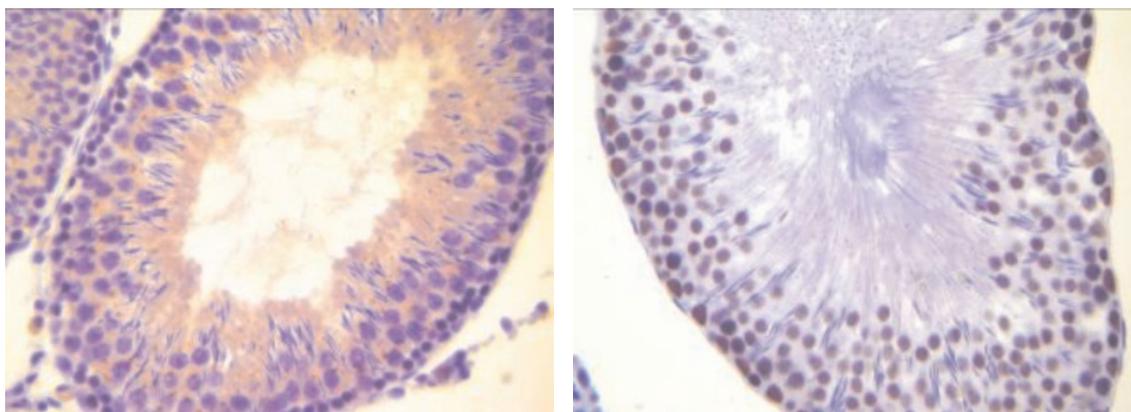
Для микроскопирования применяли микроскоп Axiostar Plus (Carl Zeiss) при увеличении  $\times 1000$  (окуляр  $\times 10$ , объектив  $\times 100$ ). Измерения производились с помощью медицинской компьютерной видеосистемы, состоящей из микроскопа Axiostar Plus (Carl Zeiss), цифровой фотокамеры Nikon COOLPIX 995, персонального компьютера Pentium-IV и программы

автоматизированной обработки изображений Мекос С-1. Статистическую обработку результатов проводили с использованием метода Фишера–Стьюдента. Уровень значимости был принят  $P < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Экспрессия белков, участвующих в инициации апоптоза PARP-1 (p116/25) и прокаспазы-3, у интактных белых крыс выявлялась на всех стадиях развития сперматогенных клеток – от сперматогоний промежуточного типа и типа Б до сперматид 10–11 этапов развития. С целью оценки суточного ритма активности синтеза изучаемых белков были выбраны два из ключевых этапов развития сперматогенных клеток – мейотическое деление сперматоцитов и этап спермиации (изучались сперматиды 7–8 этапов развития). На данных этапах был выявлен циркадианный ритм уровня экспрессии изучаемых белков в созревающих половых клетках. Содержание прокаспазы-3 и PARP-1 (p116/25) изменялось в течение суток синхронно, повышаясь в темновую фазу исследуемого периода и снижаясь в световую, что коррелировало с пролиферативной активностью сперматогоний и сперматоцитов [1].

Изучая уровень активности ферментов – индукторов апоптоза в денервированных семенниках (прокаспазы 3, PARP-1), нами выявлено значительное увеличение уровня их экспрессии в данной экспериментальной группе при общем сохранении циркадианного ритма экспрессии изучаемых ферментов (табл. 1). Рост экспрессии прокаспазы 3 и PARP-1 после денервации семенника по сравнению с интактными животными более чем в 1,8–2 раза.



а

б

Рис. 1. Извитые семенные каналцы семенников интактных животных. Иммуногистохимическое окрашивание на прокаспазу 3 – а и PARP-1 (p116/25) – б, доокрашивание гематоксилином. Увеличение  $\times 400$

Оптическая плотность комплексов PARP-1-АТ и прокаспазы 3-АТ в сперматогенных клетках ( $M \pm m$ ), опт. ед.

	Этап развития половых клеток	Интактные животные			Животные после денервации семенника		
		Светлое время	Темное время	Мезор	Светлое время	Темное время	Мезор
PARP-1	Ядра сперматид 7-8 этапов развития	0,399 ± 0,025	0,567 ± 0,018	0,491 ± 0,040	0,732 ± 0,056	0,886 ± 0,041	0,811 ± 0,052
	Цитоплазма сперматоцитов на этапе мейоза	0,172 ± 0,036	0,398 ± 0,029	0,293 ± 0,054	0,456 ± 0,038	0,553 ± 0,034	0,498 ± 0,038
Прокаспазы 3	Ядра сперматид 7-8 этапов развития	0,257 ± 0,031	0,417 ± 0,037	0,341 ± 0,041	0,521 ± 0,05	0,673 ± 0,057	0,592 ± 0,053
	Цитоплазма сперматоцитов на этапе мейоза	0,103 ± 0,022	0,290 ± 0,026	0,195 ± 0,032	0,304 ± 0,056	0,412 ± 0,061	0,362 ± 0,072

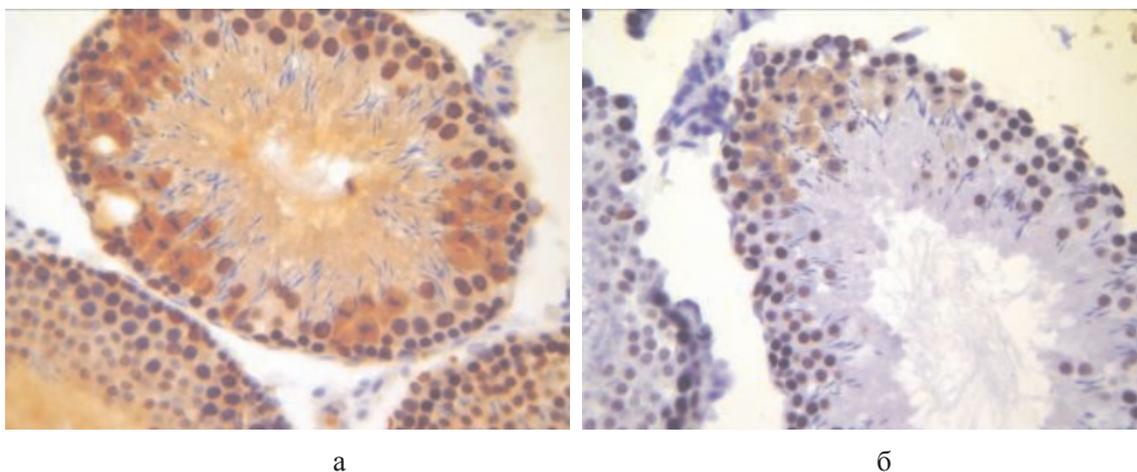


Рис. 2. Извитые семенные каналы животных после денервации семенника. Иммуногистохимическое окрашивание на PARP-1 (p116/25) – а и прокаспазу 3 – б, доокрашивание гематоксилином. Увеличение x400

Сохранялись различия между дневным и ночным уровнем синтеза как PARP-1 (p116/25), так и прокаспазы 3, то есть при денервации циркадианный ритм продукции данных белков сохранялся. Известно, что после денервации наиболее активно процессы апоптоза наблюдаются в созревающих сперматидях, значительно меньше затрагиваются сперматогонии и сперматоциты [6, 4]. Таким образом, после денервации наблюдается рост повреждений ДНК, с чем связано и увеличение активности PARP-1 в сперматоцитах и сперматидях, а также активация каспазозависимого пути апоптоза. Наличие циркадианного ритма пролиферации сперматогоний в денервированных семенниках позволяет сохранить и суточный ритм экспрессии ферментов-индукторов апоптоза.

Известно, что денервация приводит к изменению кровоснабжения органа. В семеннике это влечет за собой нарушение гематотестикулярного барьера, которое проявляется в изменении клеток Сертоли и утраты ими связи со сперматогенными клетками [2]. Нарушение связей сперматогенных клеток с клетками Сертоли, по видимому, приводит к росту структурных нарушений в ДНК созревающих половых клеток, что вызывает рост активности ферментов, репарирующих данные повреждения (PARP-1), и ферментов, активирующих процесс апоптоза (каспазы-3). Однако нарушения в структуре извитых канальцев развиваются в течение длительного периода времени и зависят от исходных условий кровоснабжения. В то же время наличие системы эндокринных механизмов регуляции

суточных ритмов, в частности, биологически активных веществ эпифиза, позволяет сохранить их даже в органе с нарушенной иннервацией.

Таким образом, полученные результаты показали, что периферическая денервация не полностью нарушает течение сперматогенеза. Не оказывая влияние на наличие суточного ритма процесса апоптоза, денервация, тонко нарушая проницаемость стенки извитых семенных канальцев и функции клеток Сертоли, приводит к значительному росту активности ферментов, участвующих в процессах репарации ДНК и апоптозе.

*Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки России.*

#### Список литературы

1. Арав В.И., Сыч В.Ф., Слесарева Е.В. Влияние эпифизэктомии на суточную ритмичность сперматогенеза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 136, №12. – С. 683–685.
2. Невструева, В.В. Структурная организация гематотестикулярного барьера в нормальных физиологических условиях и при нейродистрофическом процессе в семеннике / В.В. Невструева, Т.В. Боронихина, Л.А. Суворова // Тр. 2-го Моск. мед. ин-та. – М., Т.СХХVI, сер. морфология, 1979. – Вып. 2. – С. 85–90.
3. Циркадианный ритм апоптоза сперматогенных клеток интактных белых крыс и его нарушения после эпифизэктомии / Е.В. Слесарева, С.М. Слесарев, В.И. Арав, О.В. Ляпейкова, А.В. Гальчин // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1; URL: www.science-education.ru/107-8251.
4. Apoptosis in male germ cells induced by testicular denervation / Y.G. Gong, Y.R. Yang, W. Zhang, M. Gu, C.J. Yin // Zhonghua Nan Ke Xue. – 2006. – Vol. 12, №11. – P. 968–973.
5. Quantitative analysis of spermatogenesis and apoptosis in the Common Marmoset reveals high rates of spermatogonial turnover and high spermatogenic efficiency / G.F. Weinbauer, H. Aslam, H. Krishnamurthy, M.N. Brinkworth, A. Einspanier, J.K. Hodges // Biol. Reprod.– 2001.– Vol. 64.– P. 120–126.
6. Testicular denervation in prepuberty rat inhibits seminiferous tubule development and spermatogenesis / S. Huo, Z. Xu, X. Zhang, J. Zhang, S. Cui // J. Reprod. Dev. – 2010. – Vol. 56(4). – P. 370–378.

#### References

1. Arav V.I., Sych V.F., Slesareva E.V. Vlijanie epifisektomii na sutochnuju ritmichnost spermatogeneza // Bjulleten eksperimental. biologii i mediciny, 2003, Vol. 136, no.12, pp. 683–685.
2. Nevstrueva V.V. Strukturnaja organizacija gematotestikuljarnogo barera v normalnyh fiziologicheskikh uslovijah i pri nejrodistroficheskom processe v semennike / V.V. Nevstrueva, T.V. Boronichina, L.A. Suvorova // Tr. 2-go Mosk. Med. in-ta. M., Vol. CXXVI, no. 2. 1979. pp. 85–90.
3. Slesareva E.V., Slesarev S.M., Arav V.I., Lapejkova O.V., Galchin A.V. Cirkadiannyj ritm apoptosa spermatogennyh kletok intaktnyh belyh krys i ego narusheniya posle epifisektomii// Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2013. no. 1; URL: www.science-education.ru/107-8251.
4. Apoptosis in male germ cells induced by testicular denervation / Gong Y.G., Yang Y.R., Zhang W., Gu M., Yin C.J. // Zhonghua Nan Ke Xue. 2006. Vol.12, no. 11. pp. 968–973.
5. Quantitative analysis of spermatogenesis and apoptosis in the Common Marmoset reveals high rates of spermatogonial turnover and high spermatogenic efficiency / G.F. Weinbauer, H. Aslam, H. Krishnamurthy, M.N. Brinkworth, A. Einspanier, J.K. Hodges // Biol. Reprod.– 2001. Vol. 64. pp. 120–126.
6. Testicular denervation in prepuberty rat inhibits seminiferous tubule development and spermatogenesis / Huo S., Xu Z., Zhang X., Zhang J., Cui S. // J. Reprod Dev. 2010. Vol. 56(4). pp. 370–378.

#### Рецензенты:

Генинг Т.П., д.б.н., профессор, заведующая кафедрой физиологии и патофизиологии медицинского факультета Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск;

Напалкова С.М., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии факультета последипломного, медицинского и фармацевтического образования Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 08.04.2013.

УДК 616.89-008.19-053.9

**ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ЧАСТОТНО-АМПЛИТУДНЫХ  
ХАРАКТЕРИСТИК СПОКОЙНОГО СТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ  
ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ СТАРЧЕСКОГО  
ВОЗРАСТА С ЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МЕТОДОМ  
КОМПЬЮТЕРНОЙ СТАБИЛОМЕТРИИ**

<sup>1</sup>Сосницкая Д.М., <sup>2</sup>Байдина Т.В.

<sup>1</sup>ГБУЗ ПК «Пермский краевой госпиталь для ветеранов войн», Пермь, e-mail: pkgvv@mail.ru;

<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера  
Минздравоохранения России», Пермь, e-mail: rector@psma.ru

Обследовано 82 пациента 75–89 лет с дисциркуляторной энцефалопатией с жалобой на головокружение. Тревожно-депрессивные расстройства выявлены у 66 (80%) больных. Методом компьютерной стабилометрии показана многокомпонентность патогенетических механизмов поражения системы постурального контроля и влияние эмоциональных нарушений на частотно-амплитудные характеристики колебаний тела при спокойном стоянии. Амплитуда «бессознательных колебаний» была достоверно больше в группе больных с эмоциональными нарушениями, что указывает на включение в работу быстрых мышечных волокон и большую энергоёмкость процесса поддержания равновесия. Данные, полученные при депривации зрения, свидетельствовали о нарушении проприоцептивной афферентации и декомпенсации системы постурального контроля у всех исследуемых больных. При этом стратегия поддержания равновесия у больных с эмоциональными нарушениями была подвержена сознательному контролю.

**Ключевые слова:** стабилометрия, нарушения равновесия, тревога, депрессия, старческий возраст

**STUDY OF PECULIARITIES OF FREQUENCY AND AMPLITUDE PARAMETERS  
OF QUIET STANDING IN SENILE CEREBROVASCULAR PATIENTS WITH  
EMOTIONAL DISORDERS BY COMPUTERIZED STABILOMETRY**

<sup>1</sup>Sosnitskaya D.M., <sup>2</sup>Baidina T.V.

<sup>1</sup>Perm Regional Hospital for War Veterans, Perm, e-mail: pkgvv@mail.ru;

<sup>2</sup>Perm State Medical Academy, Perm, e-mail: rector@psma.ru

82 dizzy patients 75–89 years old were examined. Anxiety and depression were revealed in 66 (80%) patients. Multicomponent pathogenetic mechanisms of lesions in the postural control system and the effect of emotional disorders on the frequency and amplitude parameters of the body oscillations during quiet standing were shown by computerized stabilometry. Amplitudes of «unconscious oscillations» were significantly greater in the group of patients with emotional disorders, which indicated the work of the fast-twitch muscle fibers and high power consumption in balance maintaining. Data obtained in the test with vision deprivation showed a violation of proprioceptive afferentation and decompensation of postural control in all studied patients. However, the strategy of balance maintaining in patients with emotional disorders was subject to conscious control.

**Keywords:** stabilometry, instability, anxiety, depression, senile age

В человеческом организме заложена программа – любыми путями сохранить равновесное состояние, затрачивая на это минимальное количество энергии [1; 2]. Согласно первому закону термодинамики, изменение внутренней энергии закрытой термодинамической системы равно сумме количества теплоты, переданной системе, и работе, совершенной системой относительно окружающей среды. Представляется, что тело человека, находящееся в равновесии и не совершающее «осознанных движений», может рассматриваться как квазиравновесная термодинамическая система, и определенная часть внутренней энергии, изменяющая равновесие этой квазизакрываемой системы, расходуется на совершение движения в виде механических колебаний (вибрации). Тело человека в вертикальном положении в норме совершает колебания в пределах четырех градусов и поддерживается только

тоническими и тонико-физическими мышцами. Каждое эмоциональное состояние характеризуется неким расходом энергии [1; 2; 3; 5]. Система терморегулирования человека поддерживает стабильную температуру человеческого тела, следовательно, можно считать, что эмоциональная энергия должна быть пропорциональна движениям и микровибрациям тела [2; 3; 5]. В соответствии с фундаментальной теоремой о равномерном распределении энергии по степеням свободы (теорема Больцмана) для тела находящегося в равновесии, энергия распределяется равномерно между всеми степенями свободы. Данное явление представляет собой фундаментальную закономерность поведения любых флуктуирующих систем в биологии и технике. В общем виде данная закономерность описывается обратнопропорциональной зависимостью спектра энергии от частоты колебаний.

Скворцов Д.В. предложил использовать вышеописанную закономерность соотношения амплитуды и частоты колебаний для анализа данных стабилметрического исследования. Прежде всего при анализе спектра частот колебаний подчинение спектра закону (величина амплитуды обратно пропорциональна значению частоты) свидетельствует о том, что имеющиеся колебания носят свободный характер. В отличие от этого изменение данного соотношения колебаний и их амплитуд может носить только вынужденный характер, например, за счёт неконтролируемого сознательного сокращения мышц (треморы, клонусы) или при изменении чувствительности сенсорного поля и других причин. Соответствие спектра частот колебаний данному закону у больного можно рассматривать как физиологически компенсированное состояние и декомпенсированное при отсутствии такового [4].

**Цель исследования:** изучить частотно-амплитудные характеристики спокойного стояния у больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) старческого возраста с эмоциональными нарушениями методом компьютерной стабилметрии.

#### Материалы и методы исследования

Обследовано 82 пациента старческого возраста (75–89 лет), из них 56 женщин и 26 мужчин, находившихся на лечении в Пермском краевом госпитале для ветеранов войн по поводу ДЭ. Критериями включения являлись: жалобы на головокружение, верифицированный диагноз ДЭ. Критериями исключения были соматическая, неврологическая, ортопедическая патология в стадии декомпенсации, выраженные когнитивные расстройства и отсутствие мотивации к участию в исследовании. Диагноз ДЭ соответствовал разделам I67.3 (Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия) и I67.8 (Другие уточнённые поражения сосудов мозга) МКБ-10. У всех больных была установлена II стадия ДЭ на основании анамнестических данных и результатов клинического обследования. Было проведено психометрическое обследование с использованием стандартизованных оценочных шкал. Выраженность когнитивного расстройства оценивалась при помощи батареи лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB) и краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE). Для оценки эмоционального состояния использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Окончательный диагноз эмоциональных нарушений устанавливался исследователем (врач-невролог) согласно критериям МКБ-10 и DSM-IV. Для исследования состояния вертикальной устойчивости применялся компьютерный стабилметрический комплекс «МБН – Биомеханика» (г. Москва). Всем больным был выполнен стабилметрический тест Ромберга в европейском стандарте. Проанализированы параметры анализа спектра частот: MaxX – максимальная амплитуда колебаний по фронтальной составляющей, FreqX – частота максимальной амплитуды по фронтальной составляющей, MaxY – максимальная амплитуда колебаний по сагиттальной составляющей, FreqY – ча-

стота максимальной амплитуды по сагиттальной составляющей, X2–X3 – последующие второй и третий максимумы по фронтальной составляющей, FreqX2–FreqX3 – частоты второго и третьего максимумов по фронтальной составляющей, Y2–Y3 – последующие второй и третий максимумы по сагиттальной составляющей, FreqY2–FreqY3 – частоты второго и третьего максимумов по сагиттальной составляющей, 60% ЭХ – частота отсекающая 60% энергии спектра колебаний по фронтальной составляющей, 60% ЭY – частота, отсекающая 60% энергии спектра колебаний по сагиттальной составляющей.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel (2003), STATISTICA v. 6.0 (StatSoft-Russia, 1999) и «STATGRAFICS» (2007) с использованием непараметрических методов. Качественные признаки охарактеризованы абсолютными и относительными долями. Количественные признаки охарактеризованы медианой, верхней и нижней квартилью. Для сравнения двух независимых качественных признаков использован двусторонний точный критерий Фишера, количественных – критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Анализ точности независимых заключений выполнен на основании вероятности случайного согласия данных при разных методах обследования, рассчитанной как сумма произведений доли положительных заключений при первом и втором методе и доли отрицательных заключений при первом и втором методе. Корреляционный анализ выполнен по Спирману.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Все больные предъявляли жалобу на головокружение, причём чаще всего под головокружением подразумевался неопределённый дискомфорт равновесия – 43 (52%) пациента, и кратковременная потеря равновесия при ходьбе – 31 (38%) пациент. Данные клинического осмотра 46 (56%) пациентов соответствовали критериям «большого депрессивного эпизода», 7 (6%) – «малого депрессивного эпизода» МКБ-10, 8 (10%) пациентов – критериям смешанного тревожно-депрессивного расстройства DSM-IV. По результатам HADS субклинически выраженная депрессия была установлена у 29 (35%) пациентов, тревога – у 22 (27%), клинически выраженная депрессия – у 25 (30%) пациентов, тревога – у 26 (32%). У 16 пациентов (10%) не было признаков депрессии или тревоги как по критериям МКБ-10 и DSM-IV, так и по результатам HADS. Вероятность случайного согласия данных клинического осмотра и данных HADS составила 63%. Пациенты со смешанными тревожно-депрессивными и депрессивными расстройствами были объединены в основную группу пациентов с эмоциональными нарушениями (66 человек), 16 пациентов без эмоциональных нарушений составили группу сравнения.

Группы достоверно не различались по возрасту (основная группа – 81 (77; 83) лет;

группа сравнения – 79 (76; 82) лет;  $p = 0,120$ ) и полу (основная группа – 45 (68%) женщин и 21 (32%) мужчина; группа сравнения – 11 (69%) женщин и 5 (31%) мужчин; двусторонний точный критерий Фишера:  $p = 0,609$ ).

Стабилометрическое исследование было проведено всем больным в первые 3 дня поступления в госпиталь до начала лечения. Сопоставление полученных данных по группам представлено в таблице.

Данные анализа спектра частот у больных ДЭ старческого возраста с эмоциональными нарушениями (основная группа) и без эмоциональных нарушений (группа сравнения), представлены медианы и квантили

Параметр	Зрительный контроль	Основная группа ( $n = 66$ )	Группа сравнения ( $n = 16$ )	$p^2$
MaxX (мм)	ГО	4,25 (3,26; 6,33)	3,77 (3,03; 4,86)	0,251
	ГЗ	3,77 (3,03; 4,86)	4,09 (2,83; 5,04)	0,184
$p^1$		0,291	0,277	-
FreqX (Гц)	ГО	0,19 (0,09; 0,29)	0,19 (0,09; 0,29)	0,911
	ГЗ	0,19 (0,09; 0,29)	0,09 (0,09; 0,19)	0,439
$p^1$		0,337	0,233	-
MaxY (мм)	ГО	5,65 (3,72; 8,80)	4,62 (2,21; 7,91)	0,219
	ГЗ	4,62 (2,21; 7,91)	5,77 (3,60; 8,23)	0,081
$p^1$		0,031*	0,795	-
FreqY (Гц)	ГО	0,10 (0,10; 0,20)	0,10 (0,10; 0,20)	0,801
	ГЗ	0,10 (0,10; 0,20)	0,20 (0,10; 0,29)	0,797
$p^1$		0,196	0,142	-
60%ЭХ	ГО	0,98 (0,78; 1,07)	0,98 (0,78; 1,07)	0,732
	ГЗ	0,98 (0,78; 1,07)	1,02 (0,88; 1,32)	0,219
$p^1$		0,409	0,055	-
60%ЭУ	ГО	1,07 (0,78; 1,37)	0,97 (0,83; 1,51)	0,593
	ГЗ	0,97 (0,83; 1,51)	1,17 (0,88; 1,51)	0,605
$p^1$		0,208	0,396	-
X2 (мм)	ГО	2,47 (1,93; 3,56)	1,71 (1,25; 2,85)	0,018*
	ГЗ	1,71 (1,25; 2,85)	2,23 (1,40; 3,14)	0,110
$p^1$		0,020*	0,408	-
FreqX2 (Гц)	ГО	0,39 (0,29; 0,58)	0,39 (0,29; 0,53)	0,873
	ГЗ	0,39 (0,29; 0,53)	0,43 (0,29; 0,68)	0,924
$p^1$		0,461	1,000	-
Y2 (мм)	ГО	2,85 (1,99; 3,95)	2,03 (1,47; 2,70)	0,018*
	ГЗ	2,03 (1,47; 2,70)	4,24 (2,01; 5,87)	0,627
$p^1$		0,000*	0,005*	-
FreqY2 (Гц)	ГО	0,39 (0,29; 0,58)	0,39 (0,24; 0,68)	0,722
	ГЗ	0,39 (0,24; 0,68)	0,39 (0,29; 0,78)	0,781
$p^1$		0,539	0,463	-
X3 (мм)	ГО	1,35 (1,07; 1,93)	0,96 (0,68; 1,44)	0,021*
	ГЗ	0,96 (0,68; 1,44)	1,22 (0,83; 1,93)	0,016*
$p^1$		0,000*	0,351	-
FreqX3 (мм)	ГО	0,68 (0,58; 0,87)	0,73 (0,68; 0,87)	0,385
	ГЗ	0,73 (0,68; 0,87)	0,97 (0,78; 1,07)	0,007*
$p^1$		0,331	0,078	-
Y3 (мм)	ГО	1,75 (1,21; 2,58)	1,27 (1,03; 1,50)	0,005*
	ГЗ	1,27 (1,03; 1,50)	1,69 (1,25; 3,60)	0,082
$p^1$		0,000*	0,000*	-
FreqY3 (Гц)	ГО	0,78 (0,58; 0,97)	0,78 (0,58; 0,87)	0,732
	ГЗ	0,78 (0,58; 0,87)	0,58 (0,48; 0,73)	0,046*
$p^1$		0,738	0,177	-

Примечания: ГО – проба с открытыми глазами; ГЗ – проба с закрытыми глазами;  $n$  – число испытуемых;  $^1$  – достоверность различий (критерий Уилкоксона) между ГО и ГЗ;  $^2$  – достоверность различий (критерий Манна–Уитни) между основной группой и группой сравнения; \* – достоверные различия.

Полиморфный характер зубцов стабильнограммы можно объяснить суммарным действием смещений во всей многозвенной системе человеческого тела, обладающей разными характеристиками собственной частоты колебаний отдельных звеньев. При анализе спектра частот обращает на себя внимание наличие значительных по амплитуде компонентов колебаний в области низких частот по обоим направлениям (MaxX, FreqX; MaxY, FreqY) как в основной группе, так и в группе сравнения. Эти колебания представлены дыхательными движениями и могут контролироваться сознательно. Группы достоверно не различались по этим показателям. Вторая (X2, FreqX2, Y2, FreqY2) и третья (X3, FreqX3; Y3, FreqY3) по амплитуде составляющая приходятся своим максимумом на область средних частот (от 0,3 до 1,5 Гц) по обоим направлениям. Средние колебания представляют собой результаты сокращения мышц и значительно меньше подвержены сознательному контролю. Амплитуда этих колебаний достоверно больше в группе больных с эмоциональными нарушениями, что указывает на большую энергоёмкость процесса поддержания равновесия у данной группы больных. Стоит отметить, что в обеих группах частоты колебаний второго амплитудного максимума во фронтальной плоскости, второго и третьего амплитудных максимумов в саггитальной плоскости представлены более низкочастотными компонентами по сравнению с нормой. Меньшие значения спектра частот свидетельствуют о сниженном тоне антигравитационной мускулатуры за счёт поражения периферической части вестибулярного анализатора. Как в основной группе, так и в группе сравнения 60% энергии спектра частот по фронтальной составляющей находится в пределах 1 Гц, а по саггитальной составляющей смещены в более высокочастотный диапазон. В норме основные колебания центра давления находятся ниже 1 Гц. Осцилляции в области как низких, так и высоких частот (от 0,2 до 1,6 Гц) характерны для смешанных поражений вестибулярного анализатора, что подтверждает многокомпонентность патогенетических механизмов поражения системы постурального контроля у больных ДЭ старческого возраста вне зависимости от наличия или отсутствия эмоционально-аффективных расстройств.

При закрытии глаз у больных основной группы значительно увеличивается амплитуда первого максимума («осознанные колебания») по саггитальной составляющей, второго и третьего максимумов

(«бессознательные колебания») – как по саггитальной, так и по фронтальной составляющей. В норме поддержание вертикальной позы тела осуществляется на бессознательном уровне, контроль сознания над этим процессом характерен для больных с функциональными психическими расстройствами. В группе сравнения увеличивается амплитуда второго и третьего максимумов («бессознательные колебания») по саггитальной составляющей. При этом частота колебаний как в основной группе, так и в группе сравнения не меняется: нарушение фундаментальной закономерности поведения флуктуирующих систем. Полученные данные свидетельствуют о нарушении проприоцептивной афферентации и декомпенсации системы постурального контроля. При этом в группе сравнения в отсутствии зрительной афферентации достоверно больше как амплитуда, так и частота колебаний третьего максимума по фронтальной составляющей по сравнению с основной группой. Это свидетельствует о том, что больные группы сравнения используют менее выгодную с энергетической точки зрения стратегию поддержания равновесия при депривации зрения по сравнению с основной группой.

### Заключение

Для больных дисциркуляторной энцефалопатией старческого возраста характерна многокомпонентность патогенетических механизмов поражения системы постурального контроля. Эмоциональные нарушения у данной категории больных усугубляют имеющиеся расстройства равновесия, что отражается в изменении частотно-амплитудных характеристик колебаний тела при спокойном стоянии и может быть визуализировано методом компьютерной стабиллометрии. Амплитуда «бессознательных колебаний» достоверно больше в группе больных с эмоциональными нарушениями, что указывает на включение в работу быстрых мышечных волокон и большую энергоёмкость процесса поддержания равновесия. При депривации зрения у больных с эмоциональными нарушениями поддержание равновесия подвержено сознательному контролю.

### Список литературы

1. Гладышев Г.П. Термодинамическая теория эволюции материи. Биологическая эволюция, развитие и старение живых существ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.creatacad.org/?id=48&lng=eng> (дата обращения: 30.12.2012).

2. Минкин В.А., Николаенко Н.Н. Исследование зависимости психофизиологических характеристик человека от

величины торможения вестибулярной системы методом виброизображения //Кубанский Научный Медицинский Вестник. – 2007. – № 6 (99). – С. 23–28.

3. Мира-и-Лопес Е. [Myra y Lopez E.]. Графическая методика исследования личности. – СПб.: Речь, 2002.

4. Скворцов Д.В. Биомеханические методы реабилитации патологии походки и баланса тела: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008.

5. Тамар Г. Основы сенсорной физиологии: пер. с англ. – М.: Мир, 1976.

### References

1. Gladyshev G.P. Termodinamicheskaja teorija jevoljucii materii. Biologicheskaja jevoljucija, razvitie i starenie zhivyh sushhestv [Termodinamic theory of matter evolution. Biological evolution, development and aging of alive organisms], available at: [www.creatacad.org/?id=48&lng=eng/](http://www.creatacad.org/?id=48&lng=eng/) (accessed 7 February 2011)

2. Minkin V.A., Nikolaenko N.N. Issledovanie zavisimosti psihofiziologicheskikh harakteristik cheloveka ot velichiny tormozhenija vestibuljarnoj sistemy metodom vibrozobrazhenija. [Investigation of the dependence of psychophysiological characteristics from the vestibular system inhibition by vibraimage]. Kubanskij Nauchnyj Medicinskij Vestnik. 2007. no. 6 (99). pp. 23–28.

3. Myra-y-Lopez E. Graficheskaja metodika issledovaniya lichnosti [Graphic technique to study individuality]. SPb.: Rech', 2002.

4. Skvorcov D.V. Biomechanicheskie metody reabilitacii patologii pohodki i balansa tela [Biomechanical methods of rehabilitation of gait and body balance pathology]: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2008.

5. Tamar G. Osnovy sensornoj fiziologii [Fundamentals of sensory physiology]: translation from english. M.: Mir, 1976.

### Рецензенты:

Старикова Н.Л., д.м.н., профессор кафедры неврологии ФПК и ППС, ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера Минздравоохранения России», г. Пермь;

Калашникова Т.П., д.м.н., профессор кафедры неврологии педиатрического факультета ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера Минздравоохранения России», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 04.04.2013.

УДК 618.33: 312.2

## НЕКОТОРЫЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ ПО АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Сувернева А.А., Мамиев О.Б.

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Минздрава России»,  
Астрахань, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru)

Представлены результаты ретроспективного анализа динамики и структуры перинатальной смертности в г. Астрахани и по Астраханской области за 2001–2010 г. По городу и области наметилась тенденция снижения перинатальной смертности, при этом отмечен рост антенатальной смертности в структуре перинатальных потерь. При анализе выявлено 6-кратное увеличение доли доношенных детей среди мертворожденных и в 3 раза увеличилось количество погибших в раннем неонатальном периоде. Роль внутриутробной инфекции в структуре причин перинатальной смертности возросла. Ведущая причина антенатальной и интранатальной гибели плода – плацентарная недостаточность инфекционного генеза. Доминирующей причиной ранней неонатальной смерти явилась дыхательная недостаточность, развившаяся на фоне врожденной пневмонии и болезни гиалиновых мембран. Более половины случаев ранней неонатальной смерти сопровождалось внутриутробным инфицированием плода. Нами были проанализированы социальные и медицинские факторы риска антенатальных, интранатальных и ранних неонатальных потерь. Изучаемые группы различаются по возрасту, социальному статусу, семейному положению, особенностям акушерско-гинекологического анамнеза, наличию экстрагенитальной патологии, гестационным осложнениям и патологическим изменениям в плаценте. Каждая из анализируемых групп характеризуется определённым набором факторов риска, различным их соотношением.

**Ключевые слова:** перинатальная смертность, антенатальная гибель плода, интранатальная гибель плода, ранняя неонатальная смертность, плацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция

## SOME MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF PERINATAL MORTALITY IN THE ASTRAKHAN REGION

Suverneva A.A., Mamiev O.B.

*Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru)*

We present the results of retrospective analysis of the dynamics and structure of perinatal mortality in the Astrakhan city and Astrakhan region for 2001-2010. The city and the region perinatal mortality decreased. The frequency of antenatal death increased in the structure of perinatal mortality. The proportion of full-term babies stillborn increased in 6 times. Number of children who died in the early neonatal period increased in 3 times. The share of intrauterine infection in the structure of causes of perinatal mortality increased. Leading cause of antenatal and intranatal fetal death is placental insufficiency of infectious genesis. The leading cause of early neonatal death – respiratory failure, which developed on the background of congenital pneumonia and hyaline membrane disease. More than half of early neonatal death was accompanied by intrauterine infection of the fetus. We analyzed the social and medical risk factors for antenatal, intranatal and early neonatal losses. Study groups differ in age, social and marital status, specifics of obstetric and gynecological anamnesis, presence of extragenital pathology, complications of gestation and pathological changes in the placenta. Each of the analyzed groups characterized by a set of risk factors, their different relation.

**Keywords:** perinatal mortality, antenatal death of a fetus, intranatal death of a fetus, early neonatal mortality, placental insufficiency, intrauterine infection

В последние годы в РФ отмечается тенденция к снижению показателей перинатальной смертности (ПС) (с 12,8‰ в 2001 г. до 7,4‰ в 2010 г.), мертворождаемости (с 6,72‰ в 2001 г. до 4,7‰ в 2010 г.) и ранней неонатальной смертности (РНС) (с 6,2‰ в 2001 г. до 2,8‰ в 2010 г.). Однако уровень их в 3–3,5 раза выше, чем в экономически развитых странах [1, 3]. Число территорий с третьим уровнем показателя ПС (до 12,8‰) в Южном федеральном округе оказалось наибольшим и составило 23,1% [4]. В 2 раза увеличилась мертворождаемость доношенных детей. Доля антенатально погибших плодов в структуре ПС выросла, достигнув к 2010 г. 54% среди всех перинатальных потерь и 84,3% среди всех мертворожденных [5,6]. Ряд авторов отмечают рост доли инфекционного фак-

тора в структуре причин ПС, достигшей в 2010 г. 65,6%. В 71% наблюдений основной причиной антенатальной гибели плода является хроническая плацентарная недостаточность (ПН) и инфекционные факторы [2, 7]. Однако в структуре материнских причин ПС и мертворождаемости в РФ рубрика «причина не установлена» занимает с 2005 г. второе ранговое место, а в структуре материнских причин РНС – первое [4, 5]. Поэтому изучение указанных причин может способствовать оптимизации демографических процессов, которые по-прежнему являются наиважнейшей медицинской и социальной проблемой государства.

**Цель исследования** – изучить динамику, структуру и основные тенденции перинатальных потерь в г. Астрахани и Астраханской области за 2001–2010 гг.,

определить факторы риска антенатальных, интранатальных и ранних неонатальных потерь.

### Материалы и методы исследования

Проведен анализ годовых отчетов сведений о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам учреждений здравоохранения Астраханской области за 2001–2010 гг. (уч. форма № 32), сплошное ретроспективное исследование 101 истории родов (уч. форма № 096/у) пациенток с антенатальной, 50 историй с интранатальной гибелью плода и 50 историй с ранней неонатальной смертью новорожденного ГБУЗ АО КРД г. Астрахани за 2001–2010 гг., историй развития новорожденных (уч. форма № 097/у), умерших в раннем неонатальном периоде, заключений направлений на гистологическое исследование последов (№ 014/у), медицинских свидетельств о перинатальной смерти (уч. форма № 106–2/у–98, № 106–2/у–08).

### Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что за 10 лет в г. Астрахани ПС снизилась с 18,2 до 7,4‰ (по Астраханской области с 15 до 8,7‰). На 7,1‰ (с 9,3‰ в 2001 г. до 2,2‰ в 2010 г.) в г. Астрахани и на 4,9‰ (с 7,6 до 2,7‰) по области уменьшился уровень РНС. При снижении мертворождаемости (с 8,9‰ в 2001 г. до 4,3‰ в 2010 г. в г. Астрахани и с 7,5 до 6‰ по области) доля её в структуре перинатальных потерь возросла, достигнув к 2010 г. 72% среди городского населения и 69% по области в целом.

Несмотря на снижение в г. Астрахани антенатальных потерь с 9,3‰ в 2001 г. до 4,1‰ в 2010 г., отмечается неблагоприятная тенденция их роста в структуре ПС (с 45% в 2001 г. до 58% в 2010 г.) и мертворождаемости (с 81% в 2001 г. до 96% в 2010 г.). Динамика показателя интранатальной гибели плода характеризуется значительными колебаниями. Доля внутриутробной инфекции в структуре причин перинатальных потерь достигла к 2010 г. 62%, а в структуре причин мертворождаемости возросла за анализируемый период с 32% до 63%. За 10 лет в 6 раз увеличилась доля доношенных детей среди мертворожденных (48,6% в 2010 г.) и в 3 раза – среди детей, погибших в раннем неонатальном периоде (61% в 2010 г.).

Анализ факторов риска антенатальных (1 группа), интранатальных (2 группа) и ранних неонатальных потерь (3 группа) показал: в 1-й группе преобладали пациентки в возрасте от 26 лет до 31 года (40%) (средний возраст 28,1 ± 0,46 лет). Во 2-й и в 3-й группах преимущество осталось за пациентками 20–25 лет (56 и 36% соответственно) (средний возраст – 24,3 ± 0,86

во 2-й и 24,7 ± 0,79 в 3-й группах). Однако в 3-й группе, в отличие от двух предыдущих, достаточно высоким оказался процент беременных в возрасте от 15 до 19 лет (24%) ( $p < 0,05$ ). В первых двух группах преобладали домохозяйки (52 и 59% соответственно), в то время как в 3-й группе количество домохозяек и социально занятых женщин оказалось одинаковым (около 50%), а количество студенток составило 14% против 2% в 1-й и 2-й группах ( $p < 0,01$ ). Среди пациенток 1-й группы женщин со средним, среднеспециальным и высшим образованием было практически поровну (35, 30 и 32% соответственно). Во 2-й группе преимущество осталось за беременными со среднеспециальным образованием (48%), а в 3-й – за женщинами со средним школьным образованием (44%) ( $p < 0,05$ ). 1/3 беременных в двух первых группах и 1/5 в третьей не находились на диспансерном наблюдении по беременности. Более половины обследуемых из 1-й группы не состояли в браке, тогда как у женщин 2-й и 3-й групп в 59,5 и 56% случаев соответственно брак был зарегистрирован ( $p < 0,05$ ).

Курящих среди обследованных из 1-й группы – 35%, из 2-й – 26%, из 3-й – 14% ( $p < 0,01$ ). Употребляющих наркотики из числа обследуемых в 1-й и 2-й группах было 5% и 2,6%, алкоголь – 2 и 8% соответственно. Среди пациенток 3-й группы таковых не выявлено. Рано начали половую жизнь 45% пациенток из 1-й группы и половина пациенток из 2-й (50%) и 3-й (52%) групп ( $p > 0,05$ ). У 35% женщин из 1-й группы, 42% из 2-й и 22% из 3-й в анамнезе отмечалось 2 и более искусственных аборта, а самопроизвольные выкидыши в первой и третьей группах встречались в 2 раза чаще, чем во второй ( $p < 0,05$ ). У каждой третьей пациентки 1-й и 2-й групп диагностированы заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистая патология. В 3-й группе указанная экстрагенитальная патология составила 16 и 10% соответственно ( $p < 0,01$ ). В 56% наблюдений беременность в 1-й группе протекала на фоне анемии (в том числе 23% составляла анемия 2 и 3 степени), во 2-й же группе была диагностирована только анемия 1 степени (36%) ( $p < 0,02$ ), в 3-й группе анемия диагностирована у 60% пациенток (в том числе у 18% – анемия 2 и 3 степени). В 44% наблюдений в 1-й группе, 30% – во 2-й группе и 20% – в 3-й беременности протекала на фоне ОРВИ ( $p < 0,01$ ), в 26, 29 и 14% соответственно, на фоне пиелонефрита ( $p < 0,05$ ). У 58% пациенток из 1-й группы, 46% – из 2-й и 48% – из 3-й группы бере-

менность осложнилась гестозами, у 24% в 1-й и во 2-й группах и у 58% в 3-й группе – угрозой прерывания ( $p < 0,001$ ), у 28, 13,5 и 14% – маловодием ( $p < 0,05$ ), у 19, 38 и 34% – многоводием ( $p < 0,01$ ). В 72% наблюдений в первой группе, в 62% во второй и в 36% в 3-й группе имели место воспалительные заболевания гениталий ( $p < 0,001$ ): кольпит (79% – в 1-й группе, 67% – во 2-й и 40% – в 3-й), хронический аднексит (24% в 1-й и 2-й группах, 26% – в 3-й), бактериальный вагиноз (14, 5 и 16%), хламидиоз (12, 5,4 и 2%, соответственно). У 79% пациенток из 1-й группы, 65% – из 2-й и 64% – из 3-й беременность протекала с явлениями хронической фетоплацентарной недостаточности, в 1-й и 2-й группах преимущественно на фоне воспалительных изменений в плаценте. А в 3-й группе преобладали циркуляторно-дистрофические изменения ( $p < 0,02$ ).

При гистологическом исследовании последов первой, второй и третьей групп выявлены: базальный децидуит (65, 45 и 32%), продуктивный виллузит (47, 44 и 10%), фибринозно-десквамативный интервиллузит (50, 40 и 4%), плацентарный хорионит (30, 35 и 28%, соответственно ( $p < 0,001$ )).

В 71% наблюдений антенатальной гибели плода основной причиной явилась ПН инфекционного генеза, сопровождающаяся преимущественно воспалительными изменениями в плаценте. В 31% случаев причиной антенатальной гибели плода явилась герпетическая инфекция, 25% – микстинфекция.

Среди ведущих причин интранатальной гибели плода выявлены: декомпенсированная хроническая фетоплацентарная недостаточность инфекционного генеза в родах (48%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (20%), врожденные пороки развития плода (16%), абсолютно короткая пуповина с наличием истинного узла (6%), острая гипоксия плода вследствие выпадения петель пуповины (4%) и тугого обвития пуповины вокруг шеи плода (4%), разрыв матки (2%).

Ведущая причина ранней неонатальной смерти – дыхательная недостаточность (68%), развившаяся на фоне врожденной пневмонии (66%) и болезни гиалиновых мембран (56%). В 22% наблюдений причиной смерти послужила асфиксия новорожденных. Врожденные пороки развития составили 6%, родовая травма – 4%. В 56% случаев ранних неонатальных потерь имело место внутриутробное инфицирование плода.

## Выводы

1. За 10 лет в г. Астрахани и Астраханской области перинатальная смертность снизилась в 2,1 раза. На этом фоне регистрируется рост мертворождаемости и антенатальной смертности в структуре перинатальных потерь, 6-кратное увеличение доли доношенных детей среди мертворожденных и 3-кратное – среди погибших в раннем неонатальном периоде, рост влияния на частоту перинатальной смертности инфекционного фактора. Всё это в целом снижает уровень рождаемости и требует разработки новых подходов к решению данной проблемы.

2. Анализ факторов риска антенатальных, интранатальных и ранних неонатальных потерь выявил достоверное различие между группами по возрасту, социальному и семейному положению, особенностям акушерско-гинекологического анамнеза, экстрагенитальной патологии и гестационным осложнениям, что подчёркивает неактуальность определения перинатального риска в целом. Наиболее рационально прогнозировать перинатальные исходы с позиции разделения их на группы антенатального, интранатального и раннего неонатального риска.

3. Группа антенатальных потерь как наиболее неблагоприятная включает более широкий диапазон факторов риска. В неё входят пациентки с двумя и более искусственными абортами и самопроизвольными выкидышами в анамнезе, в группе интранатального риска наиболее значимым оказался первый из двух вышеуказанных факторов, а в группе раннего неонатального риска – второй ( $p < 0,05$ ). Экстрагенитальная патология (заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистая патология, ОРВИ, пиелонефрит) – весомый фактор риска в группе антенатальных и интранатальных потерь в отличие от ранних неонатальных ( $p < 0,01$ ). Во всех исследуемых группах беременность осложнилась гестозами. Среди факторов антенатального риска отмечается маловодие ( $p < 0,05$ ), а интранатального и раннего неонатального – многоводие ( $p < 0,01$ ). Наиболее значимой угрозой прерывания беременности оказалась только в группе ранних неонатальных потерь ( $p < 0,001$ ).

## Список литературы

1. Демографический ежегодник России 2010. Федеральная служба государственной статистики. – М., 2010. – С. 201–214, 516.
2. Компенсаторные механизмы развития плода в условиях плацентарной недостаточности / С.В. Новикова, В.А. Туманова, Л.С. Логутова, В.А. Петрухин; под ред. член-

корр. РАМН профессора В.И. Краснопольского – М.: Изд-во «Медкнига», 2008. – 298 с.

3. Кулаков В.Н., Фролова О.Г. Репродуктивное здоровье в Российской Федерации // Народно-население, Демоскоп Weekly. Электронная версия бюллетеня «Население и общество». – 2004. – № 3. – URL:<http://www.demoscope.ru/weekly/2006/0241/analit02.php> (дата обращения: 24.01.2013).

4. Региональные аспекты перинатальной смертности / Фролова О.Г., Гудимова В.В., Саламадина Г.Е., Юсупова А.Н. // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 84–87.

5. Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». – 2011 (22). – № 6. – URL:<http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang.ru/> (дата обращения: 25.01.2013).

6. Суханова Л.П., Скляр М.С. Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска // Социальные аспекты здоровья населения. – 2007 (4). – № 4. – URL:<http://vestnik.mednet.ru/content/view/46/30/> (дата обращения: 25.01.2013).

7. Туманова В.А. Медико-социальные аспекты профилактики антенатальных потерь: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 2005. – 205 с.

### References

1. Demograficheskij ezhegodnik Rossii 2010. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki [Federal State Statistics Service]. Moscow, 2010, pp. 201–214, 516.

2. Kompensatornye mekhanizmy razvitiya ploda v usloviyah platsentarnoi nedostatochnosti. [Compensatory mechanisms of the fetus in placental insufficiency]. Novikova S.V., Tumanova V.A., Logutova L.S., Petruhin V.A. Pod red. Chlen-korr. RAMN professora V.I. Krasnopol'skogo. Moscow: Medkniga, 2008. 298 p.

3. Kulakov V.N., Frolova O.G. Narodonaselenie [Demoskop Weekly]. Elektronnaya versiya byulletenya «Naselenie i obschestvo», 2004, no.3. Available at <http://www.demoscope.ru/weekly/2006/0241/analit02.php> (accessed 24 january 2013).

4. Regional'nye aspekty perinatal'noi smertnosti. Frolova O.G., Gudimova V.V., Salamadina G.E., Jusupova A.N. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology], 2010, no. 5, p. 84–87.

5. Starodubov V.I., Suhanova L.P., Sychenkov Yu.G. Elektronnii nauchnyi zhurnal «Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya» [Electronic scientific journal «Social aspects of public health»], 2011 (22), no. 6. Available at <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang.ru/> (accessed 25 january 2013).

6. Suhanova L.P., Sklyar M.S. Elektronnii nauchnyi zhurnal «Sotsial'nye aspekty zdorov'ya nasele-niya» [Electronic scientific journal «Social aspects of public health»], 2007 (4), no.4. Available at <http://vestnik.mednet.ru/content/view/46/30/> (accessed 25 january 2013).

7. Tumanova V.A. Mediko-sotsial'nye aspekty profilaktiki antenatal'nyh poter': Avto-ref. dis. d-ra. med. nauk [Medical and social aspects of antenatal losses prevention: the abstract. thesis. Dr. medical. science.]. Moscow, 2005, 205 p.

### Рецензенты:

Дикарева Л.В., д.м.н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Минздрава России», г. Астрахань;

Шварёв Е.Г., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Минздрава России», г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 15.03.2013.

УДК 616.438-006:618.19-089.87

## ВЛИЯНИЕ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>2</sup>Суздальцев И.В., <sup>1</sup>Блохин С.Н., <sup>2</sup>Надеин К.В.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России», Москва;

<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Минздрава России», Ставрополь, e-mail: kvnadein@mail.ru

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией у женского населения большинства стран Северной Америки и Европы. В нашей стране РМЖ занимает первое место в структуре онкологических заболеваний с 1985 г. Значительное ухудшение качества жизни у данной группы больных связано не только с онкологическим заболеванием, но и с утратой важного органа, каким является молочная железа. Реабилитация больных после радикального лечения РМЖ является актуальной проблемой. С помощью русской версии опросника SF-36 изучено качество жизни пациенток, перенесших реконструкцию молочной железы после радикального лечения РМЖ. Получены статистически значимые различия в контрольной группе и группе сравнения, свидетельствующие о значительном ухудшении качества жизни после радикального лечения РМЖ. Качество жизни пациентов достоверно улучшается после проведения реконструктивно-пластических операций. Между тем показатели всех шкал у больных после реконструкции молочной железы остаются ниже, чем у здоровых женщин, что диктует необходимость проведения психосоциального компонента реабилитации больных РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, мастэктомия, реконструкция молочной железы, качество жизни

## DEPENDENCY BETWEEN RECONSTRUCTIVE-PLASTIC SURGERIES AND PATIENTS' LIFE QUALITY AFTER RADICAL TREATMENT OF BREAST CANCER

<sup>2</sup>Suzdaltsev I.V., <sup>1</sup>Blokhin S.N., <sup>2</sup>Nadein K.V.

<sup>1</sup>State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry for Healthcare and Social Welfare, Moscow;

<sup>2</sup>The Stavropol state medical academy, of Ministry for Healthcare and Social Welfare, Stavropol, e-mail: kvnadein@mail.ru

Breast cancer represents the leading oncologic pathology among the female population in most North-American and European countries. In our country breast cancer has been on the top of the list of all cancers since 1985. Significant deterioration in life quality of patients is related not to the oncologic malady only yet to the loss of the important organ – the mammary gland. Rehabilitation of patients surviving breast cancer treatment is an urgent issue. There is contradictory data available on the rehabilitating effect of reconstructive-plastic surgeries. The life quality of the patients who underwent breast reconstruction after radical breast cancer treatment has been studied. The major group included 103 patients who, after radical breast cancer treatment, went through delayed reconstructive-plastic surgeries. The comparison group included 101 patients who received radical breast cancer treatment yet with no further reconstructive plastics. The control group was 50 women who had no mammary gland issue in their medical history. The Russian version of the SF-36-Questionnaire (Short Form 36 Health Quality Survey) was used. The statistically meaningful differences obtained in the control group vs. the comparison group serve evidence of significant deterioration of the life quality among those who underwent radical breast cancer treatment. There is evident proof of the fact that the patients who underwent reconstructive-plastic surgery had their life quality improved. However, after reconstructive-plastic breast surgery all the indices in the patients still remain at a lower level if compared to healthy women. Surgical reconstruction of mammary gland will not completely resolve the issues that patients with breast cancer face. After the reconstructive-plastic surgeries such patients need psycho-social support, just like it is the case with those who did not receive the reconstructive-plastic part of the rehabilitation.

**Keywords:** breast cancer, mastectomy, breast reconstruction, quality of life

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией у женского населения. В 2008 г. его доля в России составила 20% от всех злокачественных заболеваний. В 2008 г. в России на 100 тыс. населения насчитывалось 318,9 больных РМЖ. С 1998 по 2008 гг. прирост стандартизованных показателей заболеваемости составил 15,02% [5].

Радикальная мастэктомия приводит к развитию тяжелых невротических рас-

стройств, депрессий различной степени выраженности у 81–96% больных [3, 10].

В связи с определенными успехами в лечении РМЖ, улучшении показателей общей и безрецидивной выживаемости все более актуальным становится вопрос качества жизни (КЖ) больных РМЖ [2]. Качество жизни, по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), является «многомерной, сложной структурой, включающей восприятие индивидом свое-

го физического и психологического состояния, своего уровня независимости, своих взаимоотношений с другими людьми и личных убеждений, а также свое отношение к значимым характеристикам окружающей среды» [4].

Ухудшение КЖ больных РМЖ доказывается многочисленными исследованиями [11]. В то же время о реабилитирующем эффекте реконструктивно-пластических операций имеются разноречивые данные. Ряд авторов отмечают значительное улучшение КЖ после реконструкции молочной железы [6, 8], другие же не обнаруживают значимых различий в группах больных с реконструкцией и без нее [7, 9].

В отечественной литературе имеются единичные сообщения о качестве жизни у больных раком молочной железы с выполненными реконструктивно-пластическими операциями [1]. Необходимо продолжить исследование влияния реконструкции молочной железы на качество жизни больных РМЖ.

**Цель** – изучить качество жизни пациенток, перенесших реконструкцию молоч-

ной железы после радикального лечения рака молочной железы и провести сравнительный анализ качества жизни пациенток основной группы, группы сравнения и контрольной группы.

В работе представлены результаты обследования и хирургического лечения 204 больных с гистологически доказанным РМЖ. Всем больным в период с 1994 по 2004 годы выполнено радикальное оперативное лечение. Больные разделены на 2 группы. Основную группу составили 103 больных в возрасте от 28 до 64 лет, которым после радикального лечения рака молочной железы выполнялись отсроченные реконструктивно-пластические операции. В группу сравнения вошла 101 пациентка (возраст 21–68 лет) после радикального лечения рака молочной железы без реконструктивно-пластического этапа. Контрольную группу составили 50 женщин в возрасте от 21 до 62 лет, не имеющих в анамнезе заболеваний молочной железы.

Статистически значимых различий по возрастным характеристикам в исследуемых группах не было (табл. 1).

**Таблица 1**

Возраст больных

Возраст (в годах)	Контрольная группа (n = 50)		Основная группа (n = 103)		Группа сравнения (n = 101)		Достоверность различий, P*
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
20–29	2	4	6	5,7	5	4,95	p = 0,862
30–39	18	36	35	34,3	31	30,7	p = 0,674
40–49	23	46	52	50,4	53	52,5	p = 0,897
50–59	3	6	7	6,7	8	7,9	p = 0,921
60 и старше	4	8	3	2,9	4	3,9	p = 0,367
Итого	50	100	103	100	101	100	

**Примечание.** \* – с использованием критерия  $\chi^2$ .

Возраст женщин варьировался от 23 до 67 лет. Как видно из представленных данных, подавляющее большинство пациенток было в возрасте от 30 до 49 лет: основная группа – 87 пациенток (84,46%), группа сравнения – 84 пациентки (83,1%), контрольная

группа – 41 (82%). Таким образом, большинство пациенток находилось в наиболее социально-активном и творческом периоде.

Статистически значимых различий по стадии онкопроцесса в основной группе и группе сравнения не было (табл. 2).

**Таблица 2**

Распределение пациентов в зависимости от стадии онкопроцесса

Стадия	Основная группа (n = 103)		Группа сравнения (n = 101)		Достоверность различий, P*
	Абс.	%	Абс.	%	
I	22	21,3	19	18,8	p = 0,892
II А	25	24,3	24	23,7	p = 0,932
II Б	30	29,2	32	31,7	p = 0,968
III А	18	17,5	17	16,8	p = 0,863
III Б	8	7,7	9	8,9	p = 0,852
Итого	103	100	101	100	

Пациенткам основной группы выполнена отсроченная реконструкция молочной железы в сроки от 6 месяцев до 7 лет после мастэктомии. 59 пациенткам (57,3%) выполнена пластика поперечным ректоабдоминальным

лоскутом (TRAM-пластика), у 24 пациенток (23,3%) молочная железа восстановлена с помощью торакодорсального лоскута, 20 пациенткам (19,4%) реконструкция выполнена установкой силиконового имплантата.

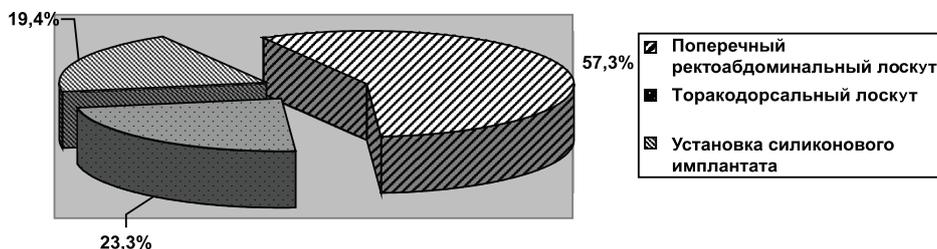


Рис. 1. Способы реконструкции молочной железы

Изучение качества жизни проведено у 55 больных основной группы, у 52 больных группы сравнения и у 50 здоровых женщин (контрольная группа). Пациентки основной группы и группы сравнения были опрошены на плановых осмотрах или с помощью рассылаемых анкет через 6 и более лет после оперативного вмешательства.

Для оценки уровня качества жизни использовалась русская версия опросника

SF-36 (Short Form 36 Health Quality Survey). Анкета опросника состоит из 8 шкал, максимальное значение каждой из которых составляло 100 баллов, где за 0 принималось отсутствие здоровья, а за 100 – полное здоровье. После обработки данных опросника рассчитывали относительные и средние величины по шкалам для каждой группы сравнения. Результаты исследования представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели качества жизни пациенток по шкалам опросника SF-36

Шкалы SF-36	Контрольная группа	Группа сравнения	Основная группа	Достоверность различий, P
Общее состояние здоровья (ОЗ)	77,4 ± 2,3	43,5 ± 6,2	60,1 ± 7,1	p < 0,01
Физическое функционирование (ФФ)	88,6 ± 1,4	39,4 ± 4,9	62,4 ± 5,2	p < 0,01
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФ)	71,2 ± 5,4	27,8 ± 7,2	56,8 ± 4,9	p < 0,01
Интенсивность боли (ИБ)	81,6 ± 4,2	47,5 ± 4,7	62,2 ± 6,9	p < 0,05
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РЭФ)	62,7 ± 6,4	34,1 ± 5,4	53,1 ± 6,7	p < 0,01
Социальное функционирование (СФ)	77,5 ± 3,4	46,8 ± 8,2	62,8 ± 5,8	p < 0,01
Жизненная активность (ЖА)	69,4 ± 7,1	47,8 ± 6,5	58,9 ± 5,8	p < 0,05
Психическое здоровье (ПЗ)	73,2 ± 5,1	53,6 ± 5,3	61,8 ± 7,3	p < 0,05

Примечание. Сравнение групп проводилось с использованием критерия  $\chi^2$ .

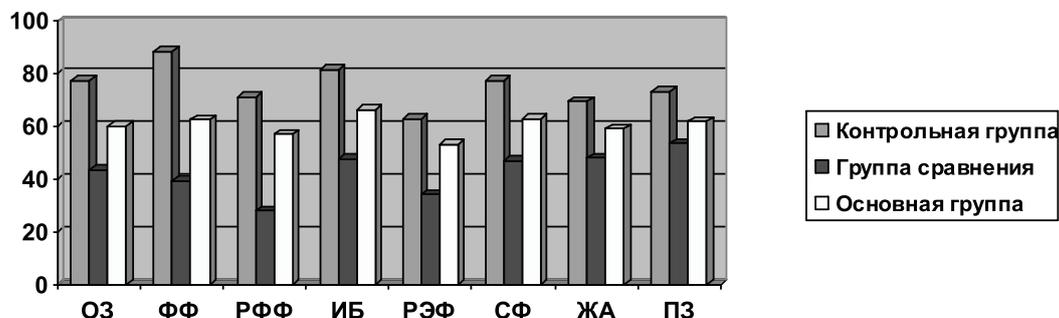


Рис. 2. Усредненный профиль качества жизни пациентов основной группы, группы сравнения и контрольной групп по шкалам опросника SF-36

Сравнительный анализ демонстрирует статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в контрольной группе и группе сравнения, свидетельствующие о значительном ухудшении качества жизни после радикального лечения РМЖ. Изменения затрагивают как составляющие психологического, так и физического компонентов. Наибольшие различия отмечаются в следующих шкалах: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, и социальное функционирование.

Значительно отличались ( $p < 0,01$ ) показатели по шкале «физическое функционирование», отражающие степень, в которой здоровье ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.):  $88,6 \pm 1,4$  в контрольной группе,  $39,4 \pm 4,9$  балла в группе сравнения. Ухудшение показателей данной шкалы происходит в результате следующих факторов: интраоперационная травма сосудисто-нервного сплетения, удаление лимфатических сосудов, формирование грубых послеоперационных рубцов, осложнений лучевой терапии (рубцовые изменения мягких тканей, рубцовые контрактуры плечевого сустава), осложнений оперативного лечения (лимфорез, расхождение краев раны, краевой некроз кожи, нагноение и др.)

Физическое состояние больных после радикального лечения РМЖ оказывает значительное влияние на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности). Таким образом, отмечается существенное ухудшение показателей шкалы «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием»:  $71,2 \pm 5,4$  балла в контрольной группе и  $27,8 \pm 7,2$  балла в группе сравнения. Вышеперечисленными причинами объясняется и ухудшение показателей по шкале «интенсивность боли»:  $81,6 \pm 4,2$  балла – контрольная группа,  $47,5 \pm 4,7$  – группа сравнения.

Ухудшение показателей по шкале «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» ( $62,7 \pm 6,4$  баллов контрольная группа и  $34,1 \pm 5,4$  группа сравнения) отражают изменения психологического статуса больных после РЛ РМЖ и демонстрируют, в какой степени эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая увеличение затрат времени, уменьшение объ-

ема выполненной работы, снижение качества ее выполнения и т.п.).

РЛ РМЖ существенно ограничивает социальную активность больных, что отражено в низких показателях в группе сравнения по шкале «социальное функционирование»:  $77,5 \pm 3,4$  контрольная группа против  $46,8 \pm 8,2$  группы сравнения.

Низкие показатели по данным шкалам свидетельствуют о значительном ограничении повседневной деятельности и социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния пациенток, перенесших мастэктомию или радикальную резекцию молочной железы по поводу РМЖ.

Качество жизни пациентов достоверно ( $p < 0,05$ ) улучшается после проведения реконструктивно-пластических операций. Наиболее значимые изменения отмечались в следующих шкалах: физическое функционирование –  $62,4 \pm 5,2$  балла основная группа и  $39,4 \pm 4,9$  группа сравнения; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, –  $56,8 \pm 4,9$  баллов у пациенток после реконструкции молочной железы и  $27,8 \pm 7,2$  баллов в группе сравнения; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, –  $53,1 \pm 6,7$  и  $34,1 \pm 5,4$  баллов основной и контрольной групп соответственно.

Между тем показатели всех шкал у больных после реконструкции молочной железы остаются ниже, чем у здоровых женщин. Различия в качестве жизни здоровых женщин и пациенток после реконструкции молочной железы свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования как реконструктивно-пластических операций, так и психосоциального компонента реабилитации больных РМЖ.

### Выводы

1. Утрата молочной железы после мастэктомии или ее выраженная деформация в результате радикальных резекций являются тяжелой психической травмой для большинства женщин.

2. Реконструкция молочной железы – эффективный способ реабилитации пациенток, перенесших радикальное лечение рака молочной железы. Однако хирургическое восстановление молочной железы не решает в полной мере всех проблем, с которыми сталкиваются больные РМЖ. Больные РМЖ после реконструктивно-пластических операций нуждаются в психосоциальной поддержке также, как и пациентки без реконструктивно-пластического компонента реабилитации.

### Список литературы

1. Исмагилов А.Х. Хирургический компонент в комбинированном и комплексном лечении рака молочной железы центральной и медиальной локализации: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Казань, 2004. – 32 с.

2. Кампова-Полевая Е.Б. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. / Е.Б. Кампова-Полевая, С.С. Чистяков. – М., 2006. – 511 с.

3. Касимова Л.Н. Результаты психопатологического и психологического исследования онкологических больных / Л.Н. Касимова, Т.В. Илюхина // Психические расстройства в общей медицине. – 2007. – № 3. – С. 21–25.

4. Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ. Европейская серия по достижению здоровья для всех. – 1999. – № 6. – 293 с.

5. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2008г. (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М., 2010. – 256 с.

6. Bellino S., Fenocchio M., Zizza M. et. al. Quality of life of patients who undergo breast reconstruction after mastectomy: effects of personality characteristics // *Plast Reconstr Surg.* – 2011 Jan; 127(1):10–7.

7. Harcourt D.M., Rumsey N.J., Ambler N.R. et. al. The psychological effect of mastectomy with or without breast reconstruction: a prospective, multicenter study // *Plast Reconstr Surg.* – 2003 Mar; 111(3):1060–8.

8. Heneghan H.M., Prichard R.S., Lyons R., et. al. Quality of life after immediate breast reconstruction and skin-sparing mastectomy – a comparison with patients undergoing breast conserving surgery // *Eur J Surg Oncol.* – 2011 Nov; 37(11):937–43.

9. Metcalf K.A., Semple J., Quan M.L., et. al. Changes in psychosocial functioning 1 year after mastectomy alone, delayed breast reconstruction, or immediate breast reconstruction // *Ann Surg Oncol.* – 2012 Jan; 19(1):233–41.

10. Rowland J.H., Massie M.J. Psychological aspects of breast cancer. In: Holland J.C., Breitbart W. et al., eds. *Textbook of Psycho-oncology.* – New York: Oxford University Press, 1998.

11. Van der Steeg A.F., De Vries I., Roukema J.A. Anxious personality and breast cancer: possible negative impact on quality of life after breast-conserving therapy // *World J Surg.* – 2010 Jul; 34(7):1453–60.

### References

1. Ismagilov A.H. Hirurgicheskiiy component v kombinirovannom i kompleksnom lechenii raka molochnoy zhelezy tsentral'noy i medial'noy lokalizatsii: avtoref. Dis. dokt. med. nauk. Kazan'. 2004. 32 p.

2. Kampova-Polevaya E.B. Klinicheskaja mammologija. Sovremennoe sostojanie problemy. 2006. 511 p.

3. Kasimova L.N. Rezultaty psihopatologicheskogo i psihologicheskogo issledovanija onkologicheskikh bol'nyh. 2007. no. 3. pp. 21–25.

4. Osnovy politiki dostizhenija zdorovja dlja vseh v Evropeyskom regione VOZ. Evropeyskaja serija po dostizheniju zdorovja dlja vseh. no. 6, 1999, 293 p.

5. Chissov V.I. Zlokachestvennyje novoobrazovanija v Rossii v 2008g. (zabolevaemost' i smertnost'). M., 2010. 256 p.

6. Bellino S., Fenocchio M., Zizza M. et. al. Quality of life of patients who undergo breast reconstruction after mastectomy: effects of personality characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jan; 127(1):10–7.

7. Harcourt D.M., Rumsey N.J., Ambler N.R. et. al. The psychological effect of mastectomy with or without breast reconstruction: a prospective, multicenter study. *Plast Reconstr Surg.* 2003 Mar; 111(3):1060–8.

8. Heneghan H.M., Prichard R.S., Lyons R., et. al. Quality of life after immediate breast reconstruction and skin-sparing mastectomy – a comparison with patients undergoing breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Nov; 37(11): 937–43.

9. Metcalf K.A., Semple J., Quan M.L., et. al. Changes in psychosocial functioning 1 year after mastectomy alone, delayed breast reconstruction, or immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jan; 19(1):233–41.

10. Rowland J.H., Massie M.J. Psychological aspects of breast cancer. In: Holland J.C., Breitbart W. et al., eds. *Textbook of Psycho-oncology.* New York: Oxford University Press. 1998.

11. Van der Steeg A.F., De Vries I., Roukema J.A. Anxious personality and breast cancer: possible negative impact on quality of life after breast-conserving therapy. *World J Surg.* 2010 Jul; 34(7):1453–60.

### Рецензенты:

Чернов В.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общей хирургии, ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону;

Бондарь Т.П., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой физико-химических основ медицины и клинической лабораторной диагностики, ГОУ ВПО «Ставропольский государственный университет», г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 18.03.2013.

УДК 159.9:616-009.7

## КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ У БОЛЬНЫХ ФИБРОМИАЛГИЕЙ

Сулейманова Г.П., Грехов Р.А., Зборовская И.А.

ФГБУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН»,  
Волгоград, email: rheuma@vlpst.ru

Изучены особенности клинических симптомов, аффективных нарушений и уровня субъективного контроля у больных фибромиалгией. Проведен анализ взаимосвязи уровня субъективного контроля и невротических симптомов (астении, депрессии, тревоги, ипохондрии) в зависимости от выраженности основных клинических проявлений заболевания. Установлено, что на фоне умеренно выраженной клинической симптоматики у больных фибромиалгией только фактор мышечной боли оказывал влияние на взаимосвязи между изучаемыми психологическими характеристиками. В группе больных, оценивающих проявления заболевания как интенсивные, практически все клинические феномены (утомляемость, мышечные боли, скованность, диссомния, а также увеличение количества диагностических болевых точек свыше 14) способствовали формированию отрицательных корреляционных взаимосвязей между уровнем субъективного контроля и аффективными расстройствами (депрессией, тревогой и ипохондрией). Наблюдаемая тенденция к углублению экстернатности субъективного контроля и усилению невротических нарушений на фоне клинической дезадаптации указывает на формирование низкой приверженности к лечению у больных фибромиалгией. Установленные тесные психосоматические взаимосвязи обосновывают необходимость индивидуального подхода к пациентам с фибромиалгией, применения комплексных лечебно-реабилитационных программ, включающих психотерапевтические методы.

**Ключевые слова:** фибромиалгия, уровень субъективного контроля, тревога, депрессия, астения, ипохондрия

## CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL CORRELATIONS IN FIBROMYALGIA PATIENTS

Suleymanova G.P., Grekhov R.A., Zborovskaya I.A.

Research Institute for clinical and experimental rheumatology, Volgograd, email: rheuma@vlpst.ru

Features of clinical symptoms, affective disturbances and level of subjective control were studied in patients suffering from fibromyalgia. The analysis of correlations between level of subjective control and neurotic symptoms (asthenia, depression, anxiety, hypochondria) depending on intensity of main clinical manifestations of the disease was carried out. It was established that single factor of muscular pain had impact on correlations between studied psychological characteristics on the background of moderate expressed clinical symptomatology in fibromyalgia patients. In group of patients who estimated manifestations of the disease as intensive, practically all clinical phenomena (fatigue, muscular pains, stiffness, insomnia, and increase in number of diagnostic tender points over 14) promoted formation of negative correlations between level of subjective control and affective disturbances (depression, anxiety and hypochondria). The observed tendency to enhancement of externality of subjective control and increase of neurotic abnormalities on the background of clinical deconditioning indicates to formation of low compliance to treatment in patients suffering from fibromyalgia. These close psychosomatic correlations prove a need of individual approach to fibromyalgia patients, applications of comprehensive medical and rehabilitation programs including psychotherapy methods.

**Keywords:** fibromyalgia, locus of control, anxiety, depression, asthenia, hypochondria

Фибромиалгия представляет собой внесуставное ревматическое заболевание, которое характеризуется генерализованной мышечной болью, утомляемостью скелетной мускулатуры и снижением уровня болевого порога при пальпации в определенных чувствительных точках [7, 10, 11].

Согласно данным литературы, очевидными предикторами развития и клинической декомпенсации течения фибромиалгии могут являться психологические феномены различного плана. На психосоматический характер заболевания указывают высокая частота встречаемости у больных фибромиалгией сопутствующих невротических расстройств (депрессия, тревога, астения), отсутствие видимых органических причин возникновения боли и других клинических симптомов, а также трудности контролирования и сдержива-

ния заболевания при изолированной лекарственной терапии [7, 8, 9, 10].

Перспективным представляется изучение личностных особенностей пациентов и их влияние на течение фибромиалгии. Именно личностный аспект реакции на заболевание занимает центральное место в основе формирования внутренней картины болезни (ВКБ) [3]. Патологическая реакция личности на заболевание зачастую выступает в качестве декомпенсирующего фактора, запуская психосоматические механизмы развития болезни [6].

В связи с этим исследование психосоматических соотношений при фибромиалгии позволит:

1) выявить психофармакологические и психотерапевтические «мишени» у больных фибромиалгией;

2) повысить индивидуальные адаптивные возможности пациента;

3) применить комплексный терапевтический подход, позволяющий гармонично учитывать и использовать соматические, психологические и социальные аспекты лечения.

**Целью исследования** явилось изучение особенностей психологического реагирования (в частности, интернальности в отношении здоровья и уровня невротических нарушений) у больных фибромиалгией в зависимости от интенсивности проявления основных симптомов заболевания.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведено комплексное клинико-психологическое обследование 100 больных фибромиалгией женщин в возрасте от 24 до 51 года. Фибромиалгия не имеет общепризнанной классификации по тяжести течения. В нашем исследовании интенсивность клинических проявлений ранжировалась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и оценивалась от 0 до 10 баллов. Диапазон 0–3 баллов соответствовал отсутствию или слабой выраженности симптома, диапазон 4–6 баллов – умеренной интенсивности и диапазон 7–10 баллов – высокой интенсивности клинических проявлений. Интенсивность основных симптомов заболевания оценивалась субъективно самим пациентом. Изучалась интенсивность мышечной и головной боли, утомляемости, скованности, нарушение сна, а также количество диагностических болевых точек, определяемых врачом при пальпации [11].

Изучение уровня субъективного контроля проводилось с помощью психологической методики «УСК» [1], уровень невротических нарушений изучался по методике «УНП» [2]. В зависимости от степени выраженности отмеченных психологических характеристик больные были разделены на две группы: с интенсивностью клинических проявлений от 0 до 6 баллов (1-я группа) и от 7 до 10 баллов (2-я группа).

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Анализ полученных результатов показал, что большинство средних значений изученных клинических проявлений фибромиалгии располагались в диапазоне 7 баллов, что соответствовало их высокой интенсивности: болевой синдром –  $7,2 \pm 0,16$  баллов, утомляемость –  $7,14 \pm 0,14$  баллов, интенсивность головных болей –  $6,82 \pm 0,23$  баллов, нарушение сна –  $6,66 \pm 0,27$  баллов. Исключение составили средние значения по шкале скованности, где средний числовой диапазон не превышал 5 баллов ( $4,8 \pm 0,23$ ), соответствуя умеренной интенсивности симптомов. Количество диагностических болевых точек в среднем составило  $14,27 \pm 0,25$ .

Доля лиц с клинически выраженным уровнем невротических расстройств (выше 6 баллов) составила 62,25%. У 33,5%

пациентов регистрировался субклинический уровень невротических расстройств (3–6 баллов). В целом усиление невротических симптомов до клинически выраженного уровня отмечалось по шкалам депрессии ( $6,46 \pm 0,15$ ), астении ( $6,72 \pm 0,17$ ) и тревоги ( $6,8 \pm 0,98$ ).

Средние значения уровня субъективного контроля по шкале отношения к здоровью и к болезни располагались в экстернальном диапазоне, составляя в среднем  $2,87 \pm 0,32$  баллов. Отмеченные тенденции уровня субъективного контроля могут свидетельствовать о том, что большинство больных фибромиалгией не считают себя способными контролировать симптомы заболевания, равно как и другие происходящие в их жизни события, снимают с себя ответственность за неудачу лечения, возлагая надежды исключительно на врачей, судьбу или другие внешние факторы. Таким образом, больной занимает пассивную позицию в борьбе со своим заболеванием, не желает придерживаться назначенного курса лечения; не проявляет активность в отношении выполнения профилактических мероприятий.

Статистический расчет корреляционных взаимосвязей между уровнем субъективного контроля (по шкале отношения к здоровью и болезни) и невротическими расстройствами производился в группах больных фибромиалгией с умеренным ( $\leq 6$  баллов) и интенсивным ( $\geq 7$  баллов) проявлением основных клинических симптомов заболевания. Полученные данные приведены в таблице.

Согласно полученным данным, на фоне умеренно выраженной клинической симптоматики у больных фибромиалгией только фактор мышечной боли оказывал влияние на взаимосвязь между изучаемыми психологическими характеристиками. При этом экстернальность в сфере здоровья и болезни отрицательно коррелировала с астенией, депрессией и ипохондрией. С увеличением интенсивности ( $\geq 7$  баллов) мышечных болей, нарушений сна, скованности, увеличением количества диагностических точек (более 14) уровень депрессии у больных отрицательно коррелировал с интернальностью по отношению к здоровью. Уровень тревоги обратно коррелировал с интернальностью по отношению к здоровью при усилении ( $\geq 7$  баллов) утомляемости и мышечных болей, а также наблюдались отрицательные корреляционные взаимосвязи между ипохондрией и уровнем субъективного контроля при увеличении утомляемости и количества болевых точек более 14.

Корреляционные взаимосвязи интернальности по отношению к здоровью и невротических нарушений у больных с фибромиалгией в зависимости от интенсивности клинических проявлений

	Группы больных с умеренной выраженностью основных клинических симптомов фибромиалгии				Группы больных с интенсивным проявлением основных клинических симптомов фибромиалгии			
	Утомляемость ≤ 6 баллов (N = 46)				Утомляемость ≥ 7 баллов (N = 54)			
	А	Д	Т	И	А	Д	Т	И
Из	0,081 p = 0,52	-0,292 p = 0,088	-0,033 p = 0,793	-0,254 p = 0,06	0,124 p = 0,647	-0,090 p = 0,713	-0,524* p = 0,037	-0,396 * p = 0,039
	Нарушение сна ≤ 6 баллов (N = 55)				Нарушение сна ≥ 7 баллов (N = 45)			
Из	-0,030 p = 0,823	-0,043 p = 0,779	-0,126 p = 0,358	-0,07 p = 0,604	0,146 p = 0,338	-0,336* p = 0,012	-0,135 p = 0,373	-0,205 p = 0,175
	Мышечная боль ≤ 6 баллов (N = 57)				Мышечная боль ≥ 7 баллов (N = 43)			
Из	-0,271* p = 0,004	-0,360* p = 0,031	0,091 p = 0,474	-0,276* p = 0,004	0,132 p = 0,681	-0,688* p = 0,013	-0,641* p = 0,029	0,464 p = 0,128
	Головная боль ≤ 6 баллов (N = 55)				Головная боль ≥ 7 баллов (N = 45)			
Из	-0,016 p = 0,907	-0,109 p = 0,425	-0,223 p = 0,101	-0,645 p = 0,132	0,154 p = 0,31	-0,21 p = 0,166	-0,682 p = 0,231	0,086 p = 0,97
	Скованность ≤ 6 баллов (N = 90)				Скованность ≥ 7 баллов (N = 10)			
Из	-0,088 p = 0,405	0,329 p = 0,353	-0,009 p = 0,352	-0,016 p = 0,964	0,037 p = 0,917	-0,287* p = 0,006	-0,182 p = 0,614	-0,224 p = 0,063
	Диагностические точки ≤ 14 (N = 37)				Диагностические точки > 14 (N = 63)			
Из	-0,532 p = 0,128	-0,177 p = 0,578	0,164 p = 0,200	-0,082 p = 0,771	-0,032 p = 0,765	-0,368* p = 0,043	-0,067 p = 0,867	-0,365* p = 0,026

Примечания:

\* – p < 0,05, Из – интернальность в отношении здоровья;  
А – астения, Д – депрессия, Т – тревога, И – ипохондрия.

Таким образом, усиление клинических и аффективных симптомов заболевания (депрессии, тревоги, ипохондрии) способствует углублению экстернальности субъективного контроля у больных фибромиалгией. У пациентов снижается мотивация к лечению, выполнению необходимых профилактических мероприятий, обращению за медицинской помощью, что в целом способствует снижению эффективности проводимой терапии и социально-психологической дезадаптации больных. Неудачи в лечении способствуют усилению ощущения беспомощности пациентов, опосредуя рост невротических акцентов заболевания. Отмеченные психосоматические взаимосвязи у больных фибромиалгией могут свидетельствовать о формировании у них недостатков, свойственных состоянию «наученной беспомощности» [4, 5].

Своевременная диагностика заболевания и назначение адекватной терапии, в том числе направленной на коррекцию аффективных нарушений у пациентов, может способствовать повышению субъективного

контроля у пациента по отношению к своему заболеванию и тем самым улучшать приверженность к лечению.

**Выводы**

Проведенное исследование свидетельствует о существовании тесных психосоматических взаимосвязей у больных фибромиалгией. Это служит обоснованием необходимости индивидуального подхода к пациентам, учета их специфической внутренней картины заболевания, разработки комплексных реабилитационных программ, включающих помимо фармакологических препаратов методы психотерапевтического лечения: гипносуггестивную терапию, аутогенную тренировку, метод биологической обратной связи, а также методы групповой, рациональной и поведенческой психотерапии. Целесообразным представляется также создание так называемых школ для больных с фибромиалгией, где пациенты могли бы получать полную информацию о своем заболевании и овладевать навыками его контролирования.

## Список литературы

1. Бажин Е.Ф., Галынкина Е.А., Эткинд А.М. Опросник уровня субъективного контроля (УСК). – М.: Смысл, 1993.
2. Дмитриева Л.Л. Методика формализованной оценки невротических проявлений // Журн. невропатол. и психиатрии. – 1995. – № 5. – С. 77–80.
3. Николаева В.В. Влияние хронической болезни на психику. – М.: Изд-во МГУ, 1987. – 168 с.
4. Сулейманова Г.П. Психосоматические соотношения и внутренняя картина болезни у больных синдромом первичной фибромиалгии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2005. – 22 с.
5. Грехов Р.А. Психосоматические соотношения и внутренняя картина болезни у ревматических пациентов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2010. – 56 с.
6. Ташлыков В.А. Психология лечебного процесса. – Л.: Медицина, Ленингр. отделение, 1984. – 192 с.
7. Blotman F., Branco J. Fibromyalgia. – New York, Editions Privat, 2007. – 253 p.
8. Giesecke T., Gracely R.H., Williams D.A. The relationship between depression, clinical pain and experimental pain in a chronic pain cohort // Arthritis Rheum. – 2005. – № 52. – P. 1577–1584.
9. Gusi N., Tomas-Carus P., Hakkinen A. Exercise in waist-high warm water decreases pain and improves health-related quality of life and strength in the lower extremities in women with fibromyalgia // Arthritis. Care. Res. – 2006. – № 55. – P. 66–73.
10. Muller W. Generalized tendomyopathy (fibromyalgia). 1990. Darmstadt, Steinkopff, 1991. – 354 p.
11. Wolfe F. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia / F. Wolf, H.A. Schmidt, M.B. Yunus // Arthritis. Rheumatol. – 1990. – № 33. – P. 160–172.
3. Nikolayva V.V. Vliyanie khronicheskoy bolezni na psichiku. M.: Izd-vo MGU, 1987. 168 p.
4. Suleymanova G.P. Psichosomaticheskie sootnosheniya i vnutrennyaya kartina bolesni u bolnykh sindromom fibromialgii: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. NII KiER RAMN. Volgograd, 2005. 22 p.
5. Grekhov R.A. Psichosomaticheskie sootnosheniya i vnutrennyaya kartina bolesni u revmaticheskikh pacientov: Avtoref. dis. ... dok. med. nauk. NII KiER RAMN. Volgograd, 2010. 56 p.
6. Tashlykov V.A. Psichologiya lechebnogo protsessa. L.: Medithina., Leningr. otdelenie, 1984. 192 p.
7. Blotman F., Branco J. Fibromyalgia. New York, Editions Privat, 2007. 253 p.
8. Giesecke T., Gracely R.H., Williams D.A. The relationship between depression, clinical pain and experimental pain in a chronic pain cohort. Arthritis Rheum., 2005, no. 52, pp. 1577–1584.
9. Gusi N., Tomas-Carus P., Hakkinen A. Exercise in waist-high warm water decreases pain and improves health-related quality of life and strength in the lower extremities in women with fibromyalgia. Arthritis Care. Res, 2006, no. 55, pp. 66–73.
10. Muller W. Generalized tendomyopathy (fibromyalgia). 1990. Darmstadt, Steinkopff, 1991. 354 p.
11. Wolfe F., Schmidt H.A., Yunus M. B. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Arthritis. Rheumatol., 1990, no. 33, pp. 160–172.

## References

1. Bazhin E.F., Galynkin E.A., Etkind A.M. Oprosnik urovnya subektivnogo kontrolya (USK). M.: Smysl, 1993.
2. Dmitrieva L.L. Metodika Formalizovannoy otsenci nevroticheskikh proyavleniy. Zhurn. Nevropatol. i psikiatrii. 1995. Vol.5: pp. 77–80.

## 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 04.04.2013.

УКД 616-073.7:616.65-006

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>Тухбатуллин М.Г., <sup>2</sup>Насруллаев М.М., <sup>1</sup>Насруллаев М.Н.

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития России», Казань, e-mail: msh-oao-kap@yandex.ru;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань

Проведена оценка информативности современных методов ультразвукового исследования в диагностике рака предстательной железы. Обследовано 65 пациентов, средний возраст которых составил  $68,1 \pm 5,3$  лет. При пальцевом ректальном исследовании (ПРИ) установлено увеличение размеров железы – у 21 пациента, повышение плотности железы – у 21 больного, наличие отдельных узлов повышенной плотности у 14 больных. При сопоставлении данных, полученных при ПРИ и показателей шкалы Глисона, выявлено, что в группе больных с баллом от 5 до 7 по шкале Глисона увеличение железы в размерах наблюдалось чаще, повышение плотности железы в группе больных менее 5 и 5–7 баллов, наличие отдельных узлов у больных 5–7 баллов и менее 5. Средний показатель уровня простат-специфического антигена в сыворотке крови у обследуемых пациентов составил  $15,0 \pm 6,97$  нг/мл. При трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ) у 38 больных выявлен гипоэхогенный очаг, у 14 – изоэхогенный и у 11 – очаг смешанной эхогенности. У 47 больных выявлена патологическая васкуляризация с дезинтеграцией и деформацией сосудистого рисунка. Проведено сопоставление данных, полученных при ТРУЗИ с показателями шкалы Глисона. Установлено, что гипоэхогенный очаг чаще встречается при сумме баллов 5–7 и менее 5 баллов, изоэхогенная опухоль чаще при сумме баллов 5–7. Патологическая васкуляризация с дезинтеграцией и деформацией сосудистого рисунка чаще диагностирована в группе больных с суммой баллов 5–7.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, ультразвуковое исследование, доплерография, патологическая васкуляризация, шкала Глисона

## THE MODERN METHODS OF ULTRASOUND STUDY IN THE PROSTATE'S CANCER DIAGNOSIS

<sup>1</sup>Tukhbatullin M.G., <sup>2</sup>Nasrullayev M.M., <sup>1</sup>Nasrullayev M.N.

<sup>1</sup>«Kazan State Medical Academy of the Ministry of Health and Social Development of Russia», Kazan, e-mail: msh-oao-kap@yandex.ru;

<sup>2</sup>Tatarstan Republican Clinical Oncology Center, Kazan

The assessment of modern methods of ultrasound study's informativeness in the prostate's cancer diagnosis was carried out. 65 patients which middle age was  $68,1 \pm 5,3$  years were examined. The digital rectal examination (DRE) found an increase of the prostate's size at 21 patient, increase of the prostate's density – at 21 patient, the high density's existence of separate nodes – at 14 patients. The process of comparing data obtained by digital rectal examination and Gleason score indicators revealed that in the group of patients with the point from 5 to 7 on Gleason's scale prostate's increase was observed more often, increase of the prostate's density in the group of patients less than 5 and 5–7 points, existence of separate nodes at sick 5–7 points and less than 5 points. The median level of prostate-specific antigen in the blood serum of the surveyed patients was  $15,0 \pm 6,97$  ng/ml. Under transrectal ultrasound (TRUS) at 38 patients the hypoechogenic center, at 14 – izochogenny and at the 11th center – the mixed echogenost was revealed. We identified 47 patients with abnormal vascularity in disintegration and deformation of vascular pattern. Comparison of data obtained at TRUS with indicators of the Gleason's scale was carried out. It was established that hypoechogenic focus is more common in the total score 5–7, and less than 5 points, izochogennaya tumor often with a score 5–7. The pathological vaskulyarization was more often diagnosed in group of patients with a score 5–7.

**Keywords:** prostate's cancer, ultrasound dopplerography, the pathological vaskulyarization, the Gleason's scale

Одной из актуальных проблем клинической онкологии в настоящее время продолжает оставаться рак предстательной железы (РПЖ).

Ранняя диагностика РПЖ в последнее десятилетие приобрела особую актуальность вследствие неуклонного роста заболеваемости [1, 2].

По величине прироста в России РПЖ занимает второе место (63,9%), уступив первое место (66,1%) раку почки [2].

По показателям заболеваемости РПЖ в настоящее время – одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей мужчин среднего и пожилого возраста. Способствующим этому фактором являет-

ся увеличивающаяся в развитых странах продолжительность жизни и естественное старение населения. Рак предстательной железы по уровню смертности во многих странах мира занимает второе место. Показатели смертности от РПЖ в России также высокие, причины – неудовлетворительная диагностика на ранних стадиях.

За последнее десятилетие, благодаря все большему внедрению в клиническую практику современных диагностических методов, увеличилось число впервые выявленных случаев заболевания РПЖ, т.е. на более ранних стадиях, когда у больных отсутствуют клинические признаки заболевания [3–6, 7–8].

Тем не менее до 70% пациентов обращаются за медицинской помощью на поздних стадиях, при которых невозможно проведение адекватного радикального лечения, что, несомненно, отражается на прогнозе заболевания [2, 10].

Смертность на первом году жизни после установления диагноза по данным отдельных авторов составляет около 30%, что указывает на диагностику РПЖ на поздних стадиях [5].

**Цель исследования** – изучить значение современных методов ультразвукового исследования в диагностике рака предстательной железы.

#### **Материалы и методы исследования**

Для выполнения поставленной цели нами обследовано 65 пациентов, средний возраст которых составляет  $68,1 \pm 5,3$  лет. Всем пациентам проводилось пальцевое ректальное исследование (ПРИ), клинико-биохимическое исследование, а также определение уровня простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови. Следующий этап обследования включал ультразвуковое трансабдоминальное и трансректальное исследование в В-режиме с последующим использованием методик цветового доплеровского картирования кровотока, энергетической доплерографии и 3-мерной доплерографии.

Для выполнения эхографии использовали ультразвуковой аппарат Logig 9 с применением датчиков 3,5–11,4 МГц по общепринятой методике.

Диагностическое обследование завершилось выполнением мультифокальной трансректальной биопсии под ультразвуковым контролем с последующим морфологическим исследованием полученного материала.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Пальцевое ректальное исследование проведено всем 65 пациентам. При ПРИ акцентировали внимание на наличие асимметрии железы, плотности, размерах железы, подвижности слизистой прямой кишки над железой, наличии отдельных узлов.

При ПРИ установлено наличие асимметрии железы у 7 больных, увеличение размеров железы – у 21 пациента, повышение плотности железы – у 21 больного, наличие отдельных узлов повышенной плотности – у 14 и ограничение подвижности слизистой прямой кишки над железой – у 2 больных.

Нами проведено сопоставление данных полученных при ПРИ, с показателями гистоморфологической градации опухоли по шкале Глисона.

При этом установлено, что у больных с баллом до 5 наличие асимметрии железы выявлено у 2 больных, увеличение размеров простаты – у 8 пациентов, повышенная плотность железы – у 7 больных, наличие отдельных узлов – у 5 пациентов, ограничение подвижности слизистой прямой кишки над железой не выявлено.

У пациентов с баллом от 5–7 наличие асимметрии железы выявлено у 3 больных, увеличение размеров простаты – у 11 паци-

ентов, повышенная плотность – у 12 больных, наличие отдельных узлов – у 6 больных, ограничение подвижности слизистой прямой кишки над железой не выявлено.

В группе пациентов с баллом более 7 наличие асимметрии железы выявлено у 2 больных, увеличение размеров простаты – у 2 пациентов, повышение плотности железы – у 2 больных, наличие отдельных узлов у 3, ограничение подвижности слизистой прямой кишки над железой – у 2 больных.

Анализ полученных результатов при сопоставлении данных, полученных при ПРИ и показателей шкалы Глисона, выявил, что в группе больных с баллом от 5 до 7 по шкале Глисона увеличение железы в размерах наблюдалось чаще, повышение плотности железы в группе больных менее 5 и 5–7 баллов, наличие отдельных узлов у больных менее 5 и 5–7 баллов.

Проведенный анализ полученных данных установил, что чувствительность ПРИ составила 68,9%, специфичность – 61,5%, а точность – 67,3%.

В последние десятилетия широко применяется для диагностики РПЖ определение уровня ПСА в сыворотке крови. Средний показатель уровня простат-специфического антигена в сыворотке крови у обследуемых пациентов составил  $15,0 \pm 6,97$  нг/мл.

Трансректальное ультразвуковое исследование проведено 65 больным.

При ТРУЗИ у 27 пациентов выявлена неровность контуров железы. У 38 (58,5%) больных выявлен гипоехогенный очаг с четкими контурами и дифференциацией от окружающей неизменной ткани предстательной железы.

У 14 (21,5%) больных опухоль визуализировалась в виде изоэхогенного образования. Изоэхогенные образования вызвали определенные затруднения в диагностике в связи с нечеткой дифференциацией границы опухоли и неизменной ткани предстательной железы.

У 11 (17%) больных опухоль определялась в виде очага смешанной эхогенности и у 2 (3%) пациентов как гиперэхогенное образование. Патологический очаг у 41 пациента локализовался в периферической зоне, у 7 – в центральной и у 17 – в переходной зоне.

По нашим данным, чувствительность ТРУЗИ при РПЖ составила 73,9%, специфичность – 57,5%, точность – 71,7%.

При ТРУЗИ с использованием ЦДК кровотока, энергетической и трехмерной доплерографией у 47 больных выявлена патологическая васкуляризация с дезинтеграцией и деформацией сосудистого рисунка. Увеличение количества кровеносных сосудов и их концентрации с преимущественной локализацией в периферической зоне выявлено у 25 больных и у 29 пациен-

тов внутриопухолевого локализация кровеносных сосудов.

Из 38 больных с гипоехогенным очагом патологическая васкуляризация выявлена у 30 пациентов, что составило 78,9%. Из 14 пациентов с изоэхогенными признаками опухоли патологическая васкуляризация диагностирована у 12 (85,7%) и из 11 больных с образованиями предстательной железы смешанной эхогенности патологическая васкуляризация установлена в 5 (45,5%) случаях.

По нашим данным, чувствительность УЗИ в сочетании с ЦДК кровотока, ЭД и ЗД при раке предстательной железы составила 85,7%, специфичность – 73,9%, точность – 82,9%.

При сопоставлении данных, полученных при УЗИ с показателями гистоморфологической градации опухоли по шкале Глисона, установлено: в группе пациентов с суммой баллов менее 5 гипоехогенный очаг выявлен у 15 больных, изоэхогенный очаг – у 5 и у 2 больных – очаг смешанной эхогенности. При сумме баллов 5–7 гипоехогенное образование встречалось в 18 случаях, изоэхогенное – в 8, гиперэхогенное – в 1 случае и очаг смешанной эхогенности – у 5 больных. У пациентов с суммой баллов более 7 гипоехогенный очаг выявлен у 5 больных, изоэхогенный – у 1, очаг смешанной эхогенности – у 4 пациентов и у 1 больного – гиперэхогенный очаг.

Патологическая васкуляризация с дезинтеграцией и деформацией сосудистого рисунка в группе больных с суммой баллов менее 5 наблюдалась у 14 (63,6%) пациентов, с суммой баллов 5–7 у 27 больных (87%) и у 6 (60%) пациентов с суммой баллов более 7.

Анализ полученных данных выявил, что гипоехогенный очаг чаще встречается при сумме баллов 5–7 и менее 5 баллов, изоэхогенная опухоль чаще при сумме баллов 5–7. Патологическая васкуляризация с дезинтеграцией и деформацией сосудистого рисунка чаще диагностирована в группе больных с суммой баллов 5–7.

После проведенного анализа полученных данных пациенты были распределены по стадиям: T<sub>1</sub> стадия установлена у 5 больных, что составило 7,7%, T<sub>2</sub> стадия – у 16 пациентов (24,6%), T<sub>3</sub> стадия – у 41 больного (63,1%) и T<sub>4</sub> стадия – у 3 пациентов (4,6%).

#### Заключение

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что РПЖ визуализировался в большинстве случаев как гипоехогенное образование с преимущественной локализацией в периферической зоне.

Характерным доплерографическим признаком РПЖ является патологическая васкуляризация с дезинтеграцией и деформацией сосудистого рисунка.

Установлена взаимосвязь эхографических признаков с показателями гистоморфологической градации опухоли по шкале Глисона.

Комплексная эхография с ЦДК кровотока, ЭД и ЗД является эффективным методом оценки структуры и васкуляризации опухолевых образований предстательной железы, что, несомненно способствует улучшению ранней диагностики рака предстательной железы и планированию адекватной тактики лечения.

#### Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ // Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. – № 20(3) (прил. 1).
2. Кислякова М.В., Платицын И.В., Гажонова В.Е. Возможности ТРУЗИ с ультразвуковой ангиографией в оценке местного распространения рака предстательной железы // Медицинский журнал «Sono Ace-International». – 2006. – № 14.
3. Кушлинский Н.Е., Соловьева Ю.Н., Трапезникова М.Ф. Рак предстательной. – М.: Изд-во РАМН. 2002. – С. 432.
4. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. – М., 2003. – С. 934.
5. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. – Харьков: «Факт», 2004. – 231 с.
6. Ушкарь Д.Ю., Бормотин А.В., Говоров А.В. Алгоритм ранней диагностики рака предстательной железы // РМЖ. – 2003. – № 8. – С. 483–487.
7. Gajonova V., Zoubarev A., Chuprik-Malinovskaya T., Matyakin G.V. 3-D Transrectal Contrast enhanced Power Doppler sonography in the follow up study during radiotherapy in prostate cancer // RSNA. – 2000. – Vol. 11. – P. 346–347.
8. Auvain J.L., Bourscheid D., Bloqueau P.V. Val of Power Doppler and 3D Vascular Sonography as a Method for Diagnosis and Staging of Prostate Cancer // European Urology – 2003. – Vol. 44. – P. 21–31.
9. Hompson I., Thrasher J.B. Aus G and Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate // Update J Urol. – 2007. – № 177. – P. 2106–2131.
10. Atanade H. Mass screening program for prostatic cancer in Japan // Jpn. J. Cancer Clin. – 2001. – Vol. 46. – P. 54–62.

#### References

1. Davidov M., Axel E. Cancer statistics in Russia and the CIS // Vestn RONTs of N. N. Blochin of the Russian Academy of Medical Science 2009; 20(3) (enc.1).
2. Ushkar D., Bormotin A., Govorov A. Algorithm for the early diagnosis of prostate cancer // RMZh. 2003. no. 8. pp. 483–487.
3. Kislyakova M.V., Platitsyn I.V. Gazhonova V.E. Possibilities of TRUZI with an ultrasonic angiografiya in an assessment of local distribution of a cancer of a prostate gland // the Medical magazine «Sono Ace-International». 2006. no. 14.
4. Kislyakova M., Platitsyn I., Gazhonova V. Transrectal ultrasound capabilities with angiography in the evaluation of local spread of prostate cancer // Russian Academy of Medical Science Publishing house. 2002. pp. 432.
5. Matveev B. Clinical urology. M., 2003. pp. 934.
6. Pereverzev A., Kogan M. Prostate cancer // Kharkov, Fact, 2004. 231 p.
7. Gajonova V., Zoubarev A., Chuprik-Malinovskaya T., Matyakin G. V 3-D Transrectal Contrast enhanced Power Doppler sonography in the follow up study during radiotherapy in prostate cancer // RSNA. 2000. Vol.11. pp. 346–347.
8. Sauvain J.L., Bourscheid D., Bloqueau P.V. of Power Doppler and 3D Vascular Sonography as a Method for Diagnosis and Staging of Prostate Cancer // European Urology. 2003. Vol. 44. pp. 21–31.
9. Thompson I., Thrasher J.B. Aus G and Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate // 2007 Update J Urol 2007; 177:2106–2131.
10. Watanade H. Mass screening program for prostatic cancer in Japan // Jpn. J. Cancer Clin. 2001. Vol. 46. pp. 54–62.

#### Рецензенты:

Ключкин И.В., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Казань;  
Акберов Р.Ф., д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 15.03.2013.

УДК 616.379-008.64:617.75

**СОСТОЯНИЕ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТА «ТИОГАММА» ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА****<sup>1</sup>Францева А.П., <sup>1</sup>Карпов С.М., <sup>2</sup>Белякова Н.А., <sup>1</sup>Седакова Л.В., <sup>2</sup>Францева В.О.,  
<sup>2</sup>Чичановская Л.В., <sup>1</sup>Шевченко П.П.***<sup>1</sup>Ставропольский государственный медицинский университет,  
Ставрополь, e-mail: karpov25@rambler.ru;**<sup>2</sup>Тверская государственная медицинская академия, Тверь*

Был обследован 31 пациент с диагнозом сахарный диабет первого типа, которым проводилось клинико-соматическое и неврологическое обследование. Авторами была сделана попытка анализа зрительного анализатора, его функциональное состояние, ответная реакция корковых структур на стимул. В этой связи всем больным проводилось нейрофизиологическое обследование с использованием вызванных зрительных потенциалов на сменяющийся шахматный паттерн. Для оценки эффективности препарата Тиогамма, вызванные потенциалы проводилось до и после лечения. Результаты исследования позволили утверждать, что при сахарном диабете в структурах зрительного анализатора происходят увеличение латентного периода, что соответствует процессам демиелинизации, а при использовании препарата Тиогамма данные изменения достоверно уменьшаются, что нашло отражение в уменьшении латентного периода и увеличения амплитуды вызванных потенциалов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, вызванные потенциалы, зрительный анализатор**STATE OF VISUAL ANALYZER WITH THE USE OF DRUGS TIOGAMMA IN DIABETES MELLITUS TYPE 1****<sup>1</sup>Frantseva A.P., <sup>1</sup>Karpov S.M., <sup>2</sup>Beljakova N.A., <sup>1</sup>Sedakova L.V., <sup>2</sup>Frantseva V.O.,  
<sup>2</sup>Chichanovskaya L.V., <sup>1</sup>Shevchenko P.P.***<sup>1</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: karpov25@rambler.ru;**<sup>2</sup>Tver State Medical Academy, Tver*

Was examined 31 patients diagnosed with Diabetes type 1 who underwent clinical, medical and neurological examination. The authors attempted to analyze the visual analyzer, its functional state, the response to the stimulus of cortical structures. In this connection, all the patients underwent neurophysiologic testing using visual evoked potentials on alternated chess pattern. To assess the effectiveness of the drug Tiogamma, evoked potentials were examined before and after the treatment. The Results of the study argue that in diabetes, in the structures of the visual analyzer there is an increased latent period, which corresponds to the process of demyelization, and with the use of the drug Tiogamma these changes are significantly reduced, which is reflected in the reduction of the latent period and the increase in the amplitude of evoked potentials allotted.

**Keywords:** diabetes mellitus, evoked potentials, visual analyzer

Среди патологических состояний нервной системы, возникающих при заболеваниях эндокринных желез, особое место занимают неврологические расстройства при сахарном диабете (СД). Это обусловлено не только распространенностью подобных нарушений, но и их тяжестью, значительным влиянием на прогноз и качество жизни. СД является одним из самых распространенных заболеваний в мире. По мнению экспертов к 2025 году общее число больных диабетом достигнет 324 млн человек [8]. В настоящее время в РФ около 8 миллионов человек страдают СД и их число непрерывно растет [2]. Несмотря на то, что доля СД 1 типа от всех форм диабета составляет не более 10–15% [2, 3], данная форма является важнейшей медико-социальной проблемой здравоохранения, т.к. это заболевание нередко возникает в детском и юношеском возрасте, характеризуется тяжестью течения, ранней инвалидизацией и нередко смертельным исходом [2].

Сосудистые поражения наблюдаются при всех формах сахарного диабета. Однако при СД 1 типа основной причиной высокой инвалидизации являются именно микроангиопатии, которые приводят к диабетической ретинопатии (ДР) [6,7]. Отмечено, что СД занимает одно из первых мест как причина слепоты и слабовидения во всех возрастных группах. Риск развития слепоты у больных СД в 25 раз выше, чем у людей без СД [4, 5]. В этой связи изучение состояния всего пути зрительного анализатора при сахарном диабете 1 типа имеет особое значение.

**Цель исследования:** уточнить нейрофизиологическое состояние проводящих путей зрительного анализатора у больных сахарным диабетом 1 типа до и после лечения.

**Материалы и методы исследования**

Был обследован 31 пациент (12 мужчин и 19 женщин; средний возраст  $21,3 \pm 2,10$  года) с диагнозом «СД 1 типа», находившихся на лечении в эндокрино-

логическом отделении ГКБ № 3 г. Ставрополя. Средняя продолжительность заболевания у них составила  $5,1 \pm 2,1$  лет. Всем больным было проведено клинико-лабораторное обследование, включающее определение антител к основному белку миелина (ОБМ), которые определялись методом иммуноферментного анализа с применением набора реагентов, разработанного Ястребовой Н.Е. и Ванеевой Н.П. (фирма «Навиия», г. Москва).

Большинство обследованных находились в состоянии декомпенсации СД. Клиническое состояние зрительного анализатора у больных изучалось совместно с офтальмологом. Критерием возможности проведения исследования явилось наличие СД 1 типа с начальной стадией диабетической ретинопатии или без изменений на глазном дне. Из числа исследуемых пациентов были исключены лица с анизометропией, миопией выше 1,0 диоптрии, астигматизмом, амблиопией, экзофорией, цветоаномалиями, какими-либо другими (кроме диабетической ретинопатии) глазными заболеваниями или травмами, никому ранее не проводилась фотолазеркоагуляция.

Для оценки зрительного анализатора проводилось нейрофизиологическое исследование на приборе «Нейро-МВП/4» производства фирмы «НейроСофт» с компьютерной обработкой, разработанным в Академии МТН РФ (г. Иваново). Изучался латентный период (ЛП) и амплитуда ответа вызванных зрительных потенциалов (ВЗП) на реверсный черно-белый шахматный паттерн. Достоинством данного исследования является наиболее четкое выделение в графическом отображении основной волны P100, что соответствует активации 17-го (первичная зрительная кора) и 18-го (зрительная ассоциативная кора) поля по Бродману [1]. Метод позволяет проследить проведение нервного импульса по зрительным волокнам, начиная от клеток сетчатки (палочки), по зрительному нерву, через зрительный тракт и структуры среднего мозга до затылочной доли коры головного мозга [1]. Кроме этого, он даёт количественную оценку скорости проведения по зрительному анализатору. Исследование проводилось по стандартной методике. Активный электрод размещался над затылочной областью в отведении O2, O1 международной схемы «10–20%» и заземляющим электродом на лбу (в точке Frz). Ипсилатеральный в точке Cz. Импеданс под электродами составлял не более 5 кОм. Стимуляция проводилась на сменяющийся черно-белый шахматный паттерн поочередно на левый и правый глаз, в затемненной комнате с предварительной адаптацией в положении сидя. Эпоха анализа – 500 мс. Число усреднений – 70–100. Оценивались компоненты ответа N75, P100 и N145 мс. Преимущественно делался упор на изучение основного компонента P100 и амплитуды волны N75–P100.

Для уточнения состояния биоэлектрической активности (БЭА) корковых структур головного мозга изучалась электроэнцефалограмма (ЭЭГ) на приборе «Нейро-МВП/4». Проводили визуальный и компьютерный анализ 16 монополярных отведений: Fr1, Fr2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T3, T4, T5, T6 по международной схеме «10–20%» с референтным электродом на мочке ипсилатерального уха. Эпоха анализа составляла 4 с при частоте дискретизации 250 в 1 с. Спектр плотности мощности в каждом отведении, нормированный на собственную мощность суммарной ЭЭГ, анализировали с шагом 0,125 Гц в интервале от 0,5 до 35 Гц. Заземляющий электрод

устанавливался на лобный полюс – Frz при импедансе не более 40 кОм. Определяли следующие частотные диапазоны ЭЭГ:  $\delta$  – 0,5–3,5 Гц,  $\theta$  – 4–7 Гц,  $\alpha$  – 8–13 Гц,  $\beta_1$  – 14–20 Гц,  $\beta_2$  – 21–40 Гц.

Обследование больных осуществлялось до и после проведенного базового лечения, основу которого составило использование препарата «Тиогамма». Последний вводился в дозе 600 мг внутривенно на 200 мл физиологического раствора в течение 10 дней, после чего повторно проводилось нейрофизиологическое исследование. В лечении больных СД использовали современные принципы терапии: наряду с диетотерапией и медикаментозной терапией применяли обучающие программы. Средняя суточная доза инсулина составила  $39,1 \pm 2,32$  ЕД. Все пациенты получали человеческие инсулины фирм Novo-Nordisk и Eli Lilly по интенсифицированной схеме инсулинотерапии. Контрольную группу составили 15 здоровых взрослых, сопоставимых по возрасту и полу.

Для анализа полученных результатов использовали расчет средних арифметических величин (M) и их ошибок (m), среднеквадратичное отклонение ( $\delta$ ). Достоверность различий средних значений оценивали с использованием критерия Стьюдента (t).

### Результаты исследования и их обсуждения

При клиническом обследовании у 18 (58,1%) больных была диагностирована диабетическая энцефалопатия, проявлением которой явились жалобы астенического характера: общая слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, тревожность, эмоциональная лабильность, нарушение концентрации внимания, снижение памяти. В 67,7% случаев выявлялся цефалгический синдром. Следует отметить, что головная боль чаще носила характер сжимающей, сдавливающей по типу «тесного головного убора».

Симметричная дистальная полинейропатия встретилась у 28 (90,3%) пациентов. При этом больных беспокоили покалывания, онемение, зябкость стоп и режущие кистей или ощущение жжения, боль в конечностях, которое чаще усиливалось в ночное время или в покое. У больных было выявлено снижение болевой, температурной или вибрационной чувствительности по типу «носков» и «перчаток», снижение рефлексов, тонуса в отдельных случаях умеренные двигательные нарушения. Гипостезия постепенно распространялась от дистальных отделов ног и рук к проксимальным.

Во всех случаях пациенты отмечали синдром вегетативной дистонии в виде разлитого дермографизма, диффузного гипергидроза, акроцианоза. В 3 случаях больные отмечали развитие предобморочных состояний. Вследствие поражения вегетативных волокон в 5 (16,1%) случаях у больных развились вегетативно-трофические расстройства в виде артропатии, проявляю-

щихся прогрессирующей деформацией голеностопного сустава и суставов стопы.

У 11 (35,5%) пациентов отмечалась депрессия разной степени выраженности, которая, на наш взгляд, являлась следствием болезни.

Проведенное нейрофизиологическое обследование позволило выявить ряд закономерностей (таблица). Так, анализируя результаты ЗВП было установлено, что у больных с СД 1 типа по сравнению с обследованными контрольной группы по показателю волны

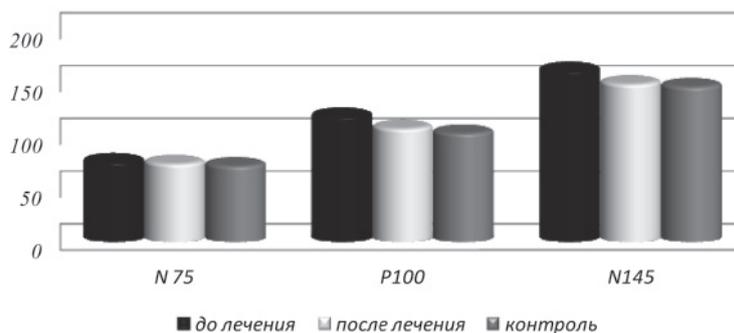
P100 отмечалось увеличение ЛП справа и слева до проводимого лечения, которое составило  $119,3 \pm 2,58$  мс против  $103,1 \pm 1,72$  мс в контроле ( $p < 0,05$ ). Также достоверные изменения в этот период по показателям ЛП были диагностированы у поздних компонентов ВП. Так, ЛП волны N145 составил  $172,3 \pm 3,66$  мс против  $151,3 \pm 2,22$  мкВ в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что удлинение ЛП волны P100 наблюдалось у подавляющего большинства обследованных (в 87,1% случаев).

Динамика количественных показателей ЗВП у обследуемых больных с сахарным диабетом 1 типа до и после лечения ( $M \pm m$ )

Период	СД 1 типа ( $n = 31$ ) до лечения	СД 1 типа ( $n = 25$ ) после лечения	Контрольная группа ( $n = 15$ )
Латент. период (мс)			
N75	$76,1 \pm 2,81$	$74,3 \pm 3,93$	$72,1 \pm 2,09$
P100	$119,3 \pm 2,58^*$	$110,6 \pm 2,74$	$103,1 \pm 1,72$
N145	$172,7 \pm 2,73^*$	$149,9 \pm 2,21$	$151,3 \pm 2,22$
Ампл. (мкВ) P100	$4,3 \pm 1,63$	$7,2 \pm 1,36$	$8,1 \pm 1,21$

Примечание. \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) – с контрольной группой.

Проведенный курс с использованием в базисной терапии препарата «Тиогамма» позволил выявить тенденцию к восстановлению ЛП (рисунок).



Показатели компонентов ЗВП относительно контрольной группы до и после лечения Тиогаммой в мс

Анализ амплитуды волны N75-P100 показал, что у больных имело место снижение амплитуды ответа на предъявляемый стимул. Так, у обследованных больных амплитуда волны N75-P100 составила  $4,3 \pm 1,63$  мкВ, что характеризовало состояние депрессии зрительных корковых структур. Для уточнения полученных данных, в частности, депрессивного характера имеющих изменений параллельно проводилось исследование ЭЭГ с регистрацией БЭА головного мозга. Результаты исследования позволили отметить, что нейрофизиологические показатели ЭЭГ по частотным и амплитудным характеристикам практически были сопоставимы с данными контрольной группы. Так, у пациентов с СД средние показатели амплитуды альфа-ритма составили  $75,8 \pm 2,3$  мкВ, средняя частота альфа-рит-

ма –  $9,6 \pm 1,1$  Гц, средний индекс – 71%. Результаты ЭЭГ характеризуют, что БЭА головного мозга в корковых зрительных зонах функционально остаются в состоянии, близком к контрольной группе. Это дает основание считать, что снижение амплитуды ответа по результатам ЗВП связано со снижением импульсного потока по волокнам зрительного анализатора и, как следствие этого, уменьшением числа нейронов, которые активируют ответную реакцию коры на предъявляемый стимул. В этой связи мы считаем, что снижение проводимости по волокнам зрительного анализатора может являться следствием процессов демиелинизации. Для уточнения данных изменений были проведены иммунологические исследования, связанные с уточнением концентрации антител Ig G к основному белку

миелина. Было выявлено, что концентрация уровня антител IgG к ОБМ у больных СД до проводимого лечения превышала уровень контрольной группы и составила соответственно  $156,2 \pm 4,22$  и  $50 \pm 2,1$  мкг/мл. Полученные иммунологические изменения дополнительно могут свидетельствовать о процессах демиелинизации, следствием которых являются снижение проводимости по волокнам зрительного анализатора.

Существующая теория о переходном процессе, связанная с оценкой ответа мозга на *импульсное воздействие*, связана с работой целой системы мозга: корково-подкорковым гомеостазом, ретикулярной формации ствола, ответственной за поддержание процессов сна-бодрствования, внимания и пр. [1]. На наш взгляд, результаты импульсного воздействия и, в частности, ВЗП позволяют дать объективную оценку не только состоянию зрительного анализатора, но и в целом иметь объективное представление о функциональном состоянии головного мозга.

### Заключение

Таким образом, полученные результаты указывают, что при СД I типа происходят процессы демиелинизации в структурах зрительного анализатора, которые способствуют снижению «потока» проводимости зрительного импульса в корковые структуры зрительного анализатора, что приводит к снижению ответной корковой реакции на предъявляемый стимул. Использование препарата «Тиогамма» в лечении СД I типа позволяет значительно улучшить метаболические процессы в структурах зрительного анализатора и тем самым восстановить их функциональное состояние.

### Список литературы

1. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – Таганрог: ТРТУ, 1997. – 252 с.
2. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Сахарный диабет. – 1998. – № 1. – С. 7–18.

3. Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: рук-во для врачей. – 2-е изд. – М.: Мед.инф. агенство, 2009. – 488 с.

4. Huang C., Lu C., Chang H-W., Tsai N., Chang W. Brainstem Auditory Evoked Potentials Study in Patients with Diabetes Mellitus // Acta Neurologica Taiwanica. – March 2010. – Vol 19. – № 1. – P. 33–40.

5. Karpov S.M., Gerasimova M.M. Evoked potential in diagnostic of craniocerebral trauma in children // European Journal of Neurology. – 2006. – T. 13. – С. 1343.

6. The Eurodiab IDDM. Complications study group (1994). Microvascular and acute complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Eurodiab IDDM complications study // Diabetologia. – 1994. – Vol. 37. – P. 278–285.

7. The Kroc Collaborative Study Group: Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 311. – P. 365–372.

### References

1. Gnezditskiy V.V. Vyzvannye potentsialy mozga v klinicheskoy praktike. Taganrog: TRTU 1997, 252 p.

2. Dedov I.I. Saharnyy Diabet v Rossiyskoy Federatsii: problemy i puti resheniya / I.I. Dedov // Saharnyy diabet. 1998. no. 1. pp. 7–18.

3. Kalinin A.P., Kotov S.V., Rudakov I.G. 2 izd., ruk-vo dlya vrachey Mediz.inf. agenstvo, M. 2009. 488 p.

4. Kahn H.A. Blindness caused by diabetic retinopathy / H.A. Kahn, R. Hiller // Am. J. Ophthalm. 1974. Vol. 78. pp. 58–76.

5. Karpov S.M., Gerasimova M.M. Evoked potential in diagnostic of craniocerebral trauma in children // European Journal of Neurology. 2006. T. 13. pp. 1343.

6. The Eurodiab IDDM. Complications study group (1994). Microvascular and acute complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Eurodiab IDDM complications study // Diabetologia. 1994. Vol. 37. pp. 278–285.

7. The Kroc Collaborative Study Group: Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 311. pp. 365–372.

### Рецензенты:

Стародубцев А.И., д.м.н., профессор, кафедра неврологии Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь;

Христофорандо Д.Ю., д.м.н., доцент, заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии городской клинической больницы скорой медицинской помощи, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 04.04.2013.

УДК 614.2

## РОЛЬ СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

Хузиханов Ф.В., Гатина Д.Н.

*ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Казань, e-mail: faridx@yandex.ru*

Изучение в динамике и оценка развития ребенка в подростковом периоде важны в анализе физического и репродуктивного здоровья следующего поколения. Целью исследования явилось изучение влияния социально-гигиенических факторов на характер нарушений репродуктивной системы у девочек-подростков в динамике. В результате проведенного исследования была выявлена роль социально-гигиенических факторов в возникновении заболеваний репродуктивной системы, существенное изменение силы влияния различных социально-гигиенических факторов в динамике, а именно усиление влияния факторов «нерациональное питание» и «отсутствие регулярного приема поливитаминов». Таким образом, правомочен вывод о необходимости постоянных комплексных медицинских наблюдений за влиянием неблагоприятных факторов на становление репродуктивной системы для своевременного проведения диагностических, оздоровительных и профилактических мероприятий, способствующих предупреждению и лечению нарушений репродуктивной функции.

**Ключевые слова:** репродуктивная функция, социально-гигиенические факторы

## ROLE OF SOCIAL-HYGIENIC FACTORS IN THE FORMATION REPRODUCTIVE HEALTH OF ADOLESCENT GIRLS

Khyzikhanov F.V., Gatina D.N.

*Kazan state medical university, Kazan, e-mail: faridx@yandex.ru*

The study of the dynamics and the evaluation of the development of the child in adolescence are important in the assessment of physical and reproductive health of the next generation. The aim of the observation was to study the effect of social-hygienic factors on reproductive disorders among adolescent girls in the dynamics. The results of the observation showed the role of social-hygienic factors in the occurrence of diseases, a significant change in the strength of influence of various social and hygienic factors in the dynamics, namely, the growing influence of factors poor diet and lack of regular use of multivitamins. Necessary comprehensive medical observation the impact of negative factors on the formation of the reproductive system, for timely diagnosis, treatment and prevention activities diseases.

**Keywords:** reproductive function, social-hygienic factors

Состояние физического развития и здоровья подростков является отражением благополучия социума на ближайшие 10–20 лет, именно поэтому изучение в динамике и многофакторная оценка развития ребенка в подростковом периоде так важны в оценке физического и репродуктивного здоровья следующего поколения и, следовательно, перспектив развития общества [1, 7, 9]. Антропометрические данные и возраст полового созревания подростков весьма вариабельны и зависят от таких факторов, как климат, расовые и национальные особенности, полноценность питания, условия труда и быта, наличия соматических заболеваний [2, 4, 6].

Становление репродуктивной системы в пубертатном возрасте зависит от совокупности факторов, начиная от массы тела ребенка при рождении, его соматотипа, сопутствующих заболеваний, социальных условий роста и развития ребенка, а также климата. Общеизвестно, что в странах с неблагоприятными социальными условиями половое созревание происходит со значительным запозданием и частыми дисморфизмами [2, 5, 9].

Не последнюю роль в формировании репродуктивной функции играют и экологические особенности окружающей среды. В частности, в зонах, эндемичных по недостатку йода, выявлено не только компенсаторное увеличение щитовидной железы, но и замедление темпов полового развития и увеличение числа бесплодных браков по сравнению с популяцией в целом [3, 8].

Совокупность изученных нами литературных источников не позволяет отчетливо определить градации влияния различных социально-гигиенических и поведенческих факторов риска на возникновение патологии репродуктивной сферы у девочек-подростков и разработать систему мер по их устранению.

В целях изучения влияния социально-гигиенических факторов на уровень и характер нарушений репродуктивной системы у девочек-подростков в 2001–2003 гг. в г. Казани профессором Ф.В. Хузихановым было проведено медико-социальное исследование. В программу сплошного скринингового обследования были включены 672 девочки-подростка в возрасте 12–16 лет.

В 2011–2012 гг. нами было проведено повторное исследование, **целью** которого явилось изучение влияния социально-гигиенических факторов на уровень и характер нарушений репродуктивной системы у девочек-подростков в динамике. Задачи настоящего исследования:

- 1) выявить силу влияния социально-гигиенических факторов на репродуктивное здоровье девочек-подростков;
- 2) изучить динамику изменения силы влияния в зависимости от времени.

### Материал и методы исследования

Было обследовано 283 девочки-подростки в возрасте 12–16 лет, проживающих в г. Казани. Обследованные были разделены на 3 возрастные группы: 12 лет (79 чел.), 14 лет (99 чел.) и 16 лет (105 чел.).

### Результаты исследования и их обсуждение

Уровень гинекологической заболеваемости представлен в табл. 1.

**Таблица 1**

Распространенность заболеваний репродуктивной системы у девочек-подростков в зависимости от возраста

Возраст, лет	Общее число обследований	Число выявленных лиц с гинекологическими заболеваниями	Распространенность (на 1000 обследованных)
12	79	28	354,43
14	99	39	393,93
16	105	51	485,71

Данные табл. 1 показывают, что в г. Казани гинекологическая заболеваемость у девочек-подростков 12–16 лет встречается в 416,96 случаев на 1000 обследованных. Так, если этот показатель в возрасте 12 лет составлял 354,43 на 1000 обследованных, то в возрасте 14 лет он достигает 393,93 на 1000 обследованных, 16 лет – 485,71.

Для оценки влияния факторов внешней среды и образа жизни, ведущих

к формированию гинекологических заболеваний у подростков, проживающих в условиях крупного промышленного города, нами был применен дисперсионный анализ – однофакторный комплекс для качественных признаков. Для этого мы подготовили 16 дисперсионных комплексов.

Результаты исследования приведены в табл. 2.

**Таблица 2**

Сила влияния социально-гигиенических факторов на репродуктивное здоровье девочек

Факторы	Сила влияния, %	Ранги	P (индекс влияния)
Неудовлетворительное материальное положение	5,4	IV	0,08
Неполная семья	0,3	XIV	0,786
Неудовлетворительные жилищные условия	2,0	VIII	0,242
Конфликты в семье	1,8	IX	0,288
Курение родителей	0,4	XIII	0,598
Злоупотребление родителями алкоголем	1,0	XI	0,392
Музыкальная школа, факультативные занятия	6,8	III	0,099
Ежедневные компьютерные игры	0,1	XV	0,834
Ночной сон менее 8 часов	5,0	V	0,083
Приготовление уроков более 2 часов	1,6	X	0,342
Отсутствие прогулок	4,3	VI	0,122
Отсутствие спортивных занятий	3,8	VII	0,167
Нерациональное питание	13,2	I	0,005
Отсутствие поливитаминов	9,5	II	0,045
Проезд в общественном транспорте	0,5	XII	0,576

Из данных табл. 2 следует, что по степени влияния первое место занимает нерациональное питание, второе – отсутствие поливитаминов, третье – факультативные занятия в школе и кружки как фактор допол-

нительной интеллектуальной и физической нагрузки, четвертое – неудовлетворительное материальное положение, проживание за чертой бедности, пятое – ночной сон менее 8 часов, шестое – отсутствие прогулок.

Результаты свидетельствуют о том, что влияние большинства факторов оказалось существенным, причем наиболее иерархически значимыми оказались легко устранимые факторы, а именно нерациональное питание и нарушение режима дня. Определение приоритетности влияющих факторов позволит

нам в дальнейшем сформировать конкретные мероприятия по ликвидации информационного дефицита в вопросах рационального и сбалансированного питания и рекомендации по организации режима дня учащихся.

Результаты исследования профессора Ф.В. Хузиханова представлены в табл. 3.

Таблица 3

Сила влияния социально-гигиенических факторов на репродуктивное здоровье девочек (по данным профессора Ф.В. Хузиханова)

Факторы	Сила влияния, %	Ранги	P (индекс влияния)
Неудовлетворительное материальное положение	4,5	V	0,084
Неполная семья	0,5	XII	0,542
Неудовлетворительные жилищные условия	0,4	XIII	0,584
Конфликты в семье	1,0	X	0,413
Курение родителей	0,009	XV	0,939
Злоупотребление родителями алкоголем	1,2	IX	0,351
Музыкальная школа	0,8	XI	0,452
Факультативные занятия	4,7	IV	0,075
Ежедневные компьютерные игры	0,1	XIV	0,754
Ночной сон менее 8 часов	12,6	I	0,004
Приготовление уроков более 2 часов	0,5	XII	0,561
Отсутствие прогулок	2,7	VII	0,177
Отсутствие спортивных занятий	2,5	VIII	0,196
Нерациональное питание	7,7	II	0,023
Отсутствие поливитаминов	5,0	III	0,067
Проезд в общественном транспорте	2,9	VI	0,163

Сравнив данные настоящего исследования с данными, полученными профессором Ф.В. Хузихановым, мы видим существенное изменение силы влияния тех или иных социально-гигиенических факторов в динамике, а именно усиление влияния факторов «нерациональное питание» и «отсутствие регулярного приема поливитаминов», «факультативные занятия в школе и кружки» как фактор дополнительной интеллектуальной и физической нагрузки. Установлено достоверное различие в силе влияния социально-гигиенических факторов на уровень и характер нарушений репродуктивной системы у девочек-подростков между первым и вторым исследованием ( $P < 0,001$ ).

### Выводы

Вышеприведенные данные позволяют нам сформулировать концепцию участия неблагоприятных социально-гигиенических и других факторов в возникновении нарушения формирования и заболеваний репродуктивной системы у девочек-подростков. Большинство этих факторов являются управляемыми.

Определение силы влияния того или иного неблагоприятного фактора позволит нам в дальнейшем определить алгоритм медико-социальной профилактики гинекологической заболеваемости у девочек-подростков.

Изучение динамики влияния социально-гигиенических факторов показывает, что сила влияния различных факторов со временем меняется. Таким образом, факторы необходимо постоянно изучать, проводить мониторинг для целенаправленной организации и проведения профилактических мероприятий по снижению нарушений формирования и заболеваний репродуктивной сферы у девочек-подростков.

### Список литературы

1. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: руководство для врачей. – СПб.: Фолиант, 2009. – 500 с.
2. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста: руководство для врачей. – 4-е изд., перераб., доп. – М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 340 с.
3. Коколина В.Ф. Гинекология детского возраста. – М.: Медпрактика, 2006. – 38 с.

4. Красникова М.Б., Трубина Т.Б. Факторы, влияющие на сексуальное поведение и репродуктивное здоровье девочек-подростков // Казанский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 94–96.

5. Маркин Л.Б., Маркина Э.Б. Детская гинекология: справочник. – М.: МИА, 2007. – 480 с.

6. Сергиенко М.Ю., Яковлева Э.Б. Репродуктивное здоровье и репродуктивные установки девочек-подростков Донецкой области // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 253. – 23 с.

7. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДпрессинформ, 2004. – С. 381–470.

8. Текеева Ф.Э., Аксененко В.А. Динамика характеристика развития девочек подростков города Ставрополя // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: аспекты реабилитации и восстановительного лечения: материалы научно-практической конф. (Пятигорск, 18–19 октября 2012 г.). – Пятигорск, 2012. – С. 114–116.

9. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей. – М.: Литтерра, 2009. – 392 с.

### References

1. Gurkin Yu.A. Ginekologiya podrostkov. Rukovodstvo dlya vrachej. St-Peterburg: Foliant, 2009. 500 p.

2. Kokolina V.F. Ginekologicheskaya e'ndokrinologiya detskogo i podrostkovogo vozrasta: rukovodstvo dlya vrachej. 4-e izdanie, pererabotannoe, dopolnennoe. M.: ID MEDPRAKTIKA-M, 2005. 340 p.

3. Kokolina V.F. Ginekologiya detskogo vozrasta. M.: Medpraktika, 2006. 38 p.

4. Krasnikova M.B., Trubina T.B. Faktory, vliyayushhie na seksual'noe povedenie i reproduktivnoe zdorov'e devochek-podrostkov // Kazanskij medicinskij zhurnal. 2010. no. 1. pp. 94–96.

5. Markin L. B., Markina E'. B. Detskaya ginekologiya: spravochnik. M.: MIA, 2007. 480 p.

6. Sergienko M.Yu., Yakovleva E'.B. Reproduktivnoe zdorov'e i reproduktivnye ustanovki devochek-podrostkov Doneckoj oblasti // Novosti mediciny i farmacii. 2008. no. 253. 23 p.

7. Serov V.N., Prilepskaya V.N., Ovsyannikova T.V. Ginekologicheskaya e'ndokrinologiya. M.: MEDpressinform, 2004. pp. 381–470.

8. Tekeeva F.E', Aksenenko V.A. Dinamika karakteristika razvitiya devochek podrostkov goroda Stavropolya // Aktual'nye voprosy akusherstva i ginekologii: aspekty reabilitacii i vosstanovitel'nogo lecheniya. Materialy nauchno-prakticheskoy konf. (Pyatigorsk, 18-19 oktyabrya 2012). Pyatigorsk, 2012. pp. 114–116.

9. Uvarova E.V. Detskaya i podrostkovaya ginekologiya: rukovodstvo dlya vrachej. M.: Litterra, 2009. 392 p.

### Рецензенты:

Галиуллин А.Н., д.м.н., профессор кафедры менеджмента в здравоохранении Казанского ГМУ, г. Казань;

Мингазова Э.Н., д.м.н., профессор кафедры гигиены детей и подростков Казанского ГМУ, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 08.04.2013.

УДК 616.831-005.1-082.4

## АНАЛИЗ КАЧЕСТВА СИСТЕМЫ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ ИНГУШЕТИЯ

Хутиева Л.С.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России»,  
Ростов, e-mail: leila-71@yandex.ru

В статье приведены результаты впервые проведенного в Республике Ингушетия исследования по оценке структуры организации и качества оказания лечебно-диагностической помощи больным с мозговым инсультом. Всего было проанализировано 408 случаев. Все больные с инсультом были госпитализированы в стационар. Анализ помощи больным с мозговым инсультом показал, что лишь половина из них госпитализируется бригадами скорой медицинской помощи. Только 49% поступлений в стационар осуществляется в первые 6 часов с момента развития инсульта, что влияет на качество оказываемой помощи и исход заболевания. На основании только клинических данных у 12% больных был ошибочно диагностирован ишемический инсульт, что привело к недооценке частоты кровоизлияний в мозг, подтвержденных нейровизуализацией головного мозга. Только у 23% больных отмечалось полное восстановление функций. Уровень инвалидизации к концу 1 года составил 72%. Летальность больных при геморрагических инсультах в остром периоде была значительно выше (58%) в сравнении с инфарктом мозга.

**Ключевые слова:** мозговой инсульт, летальность, инвалидизация, нейровизуализация, анализ качества помощи

## ANALYSIS OF THE QUALITY OF MEDICAL AND CARE FOR PATIENTS WITH ACUTE STROKE IN THE REPUBLIC OF INGUSHETIA

Khutieva L.S.

Rostov State Medical University, Rostov, e-mail: leila-71@yandex.ru

The results of the first study in the Republic of Ingushetia study on the structure of the organization and quality of treatment and diagnosis some help to patients with stroke. There were analyzed 408 cases. All patients with stroke were admitted to hospital. Analysis of the treatment of patients with acute stroke showed that only half of them are hospitalized ambulance crews. Only 49% of admissions are in the first 6 hours after stroke onset, which affects the quality of care and patient outcomes. Based on clinical data only 12% of patients were wrongly diagnosed ischemic stroke, which led to an underestimation of the frequency of brain hemorrhage, confirmed by imaging of the brain. Only 23% of patients had complete recovery of function. The level of disability at the end of 1 year was 72%. Mortality of patients with hemorrhagic stroke in the acute phase was significantly higher (58%) compared with brain infarction.

**Keywords:** stroke, mortality, disability, neuroimaging, analysis of the quality of care

Большая медико-социальная значимость проблемы сосудистых заболеваний головного мозга продиктована их значительной долей в структуре заболеваемости и смертности населения, высокими показателями временной утраты трудоспособности и инвалидизации [2, 4]. Проведенные в разных городах России исследования выявляют четкую связь между качеством организации и оказания медицинской помощи больным с инсультом и показателями смертности и инвалидизации [1, 5]. Смертность от инсульта в среднем по России достоверно коррелирует с заболеваемостью. Если уровень заболеваемости между регионами страны различается максимум в 5,3 раза, то смертность варьирует в 20,5 раза [5, 6]. Это свидетельствует о разном уровне эффективности медицинской помощи в разных регионах страны, что подтверждается и различиями показателей госпитальной летальности более чем в 6 раз [4, 6]. Помощь больным с мозговым инсультом (МИ) оказывается в недостаточном объеме. Так, доля госпитализированных больных даже

в крупных городах колеблется от 59,9 до 73,4% [2, 5]. В пределах «терапевтического окна» доставляется от 35 до 79% больных МИ [8]. Наблюдаются существенные различия в оказании помощи больным с инсультом, связанные с отсутствием единых принципов их ведения. Имеющуюся ситуацию возможно изменить путем развития активной профилактики инсульта и совершенствование системы оказания медицинской помощи больным с уже развившейся церебральной катастрофой [3, 7]. Повышение эффективности и контроля качества медицинской помощи в специализированных лечебно-диагностических учреждениях является важным моментом для своевременной и правильной тактики ведения больных с мозговым инсультом [7, 9]. Необходимость анализа деятельности как учреждения в целом, так и отдельно взятого стационарного отделения обусловлена тем, что существующая система оценки деятельности стационарной помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) не отражает реальной

картины по качеству оказания медицинской помощи в Республике Ингушетия. Отдаленные сельские и горные местности республики не могут быть представлены полноценными подразделениями. Существующая амбулаторно-поликлиническая помощь сельскому населению имеет минимальный набор специалистов (терапевтов, педиатров, акушеров). В связи с этим главной задачей является рациональная организация сети больниц по территории республики в перспективе, исходя из системы расселения, динамики численности и возрастной структуры населения.

В 2012 году в системе здравоохранения Республики Ингушетия медицинскую помощь населению оказывали 75 учреждений (коечный фонд – 120 неврологических коек): Ингушская республиканская клиническая больница (ИРКБ), которая проводила круглосуточную экстренную плановую консультативную помощь; три центральные районные больницы, сельские врачебные амбулатории, методическое руководство которых осуществляется центральными районными больницами по административной подчиненности. Средний койко-день при ишемических инсультах составил  $17,6 \pm 1,2$  дней, при геморрагических –  $18,1 \pm 4,8$  дней.

**Цель исследования:** оценить качество системы лечебно-диагностической помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения в Республике Ингушетия.

#### Материалы и методы исследования

С целью оценки качества оказания медицинской помощи больным с МИ в период с декабря 2011 г. по ноябрь 2012 г. на базе неврологического и реанимационного отделений (не являющихся специализированными нейрососудистыми отделениями) ИРКБ проводилось эпидемиологическое исследование с использованием регистра инсульта. Из 408 больных с мозговым инсультом 287 были госпитализированы в реанимационное отделение. ИРКБ оснащена кабинетами биохимических исследований, ультразвуковой диагностики (эхокардиография, электрокардиография (ЭКГ)), центром лучевой диагностики (магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная томографии (КТ)), офтальмоскопия, рентгенологическим кабинетом. Районные больницы не имеют полной оснащенности всем оборудованием, где обязательным минимумом является ЭКГ, общий и биохимический анализ крови, офтальмоскопия, рентгенография черепа.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ состояния организации медицинской помощи больным с мозговым инсультом показал, что 228 (56,6%) больных были направлены в стационар машиной скорой помощи, 155 (38%) обратились

в клинику самостоятельно или доставлены родственниками, 25 (6%) – другие каналы поступлений. Пути поступления в стационар представлены на рис. 1.

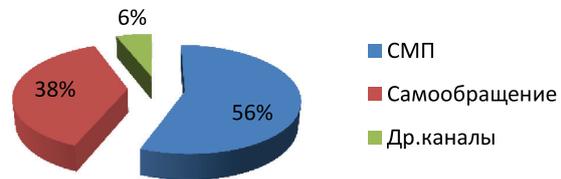


Рис. 1. Пути поступления больных на госпитализацию

Немаловажное значение имеют сроки с момента начала МИ до доставки в стационар. Анализ сроков госпитализации при инсульте показал, что в первые 0–3 часа поступило 93 (23%) больных, 3–6 часов – 106 (26%) пациентов, 6–12 часов – 69 (17%) больных, 12–24 часа – 86 (21%) больных, более 24 часов – 53 (13%) пациента. Сроки госпитализации представлены на рис. 2.

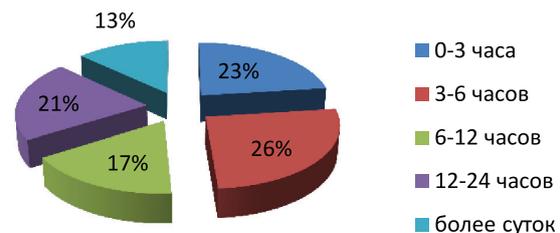


Рис. 2. Сроки госпитализации в стационар

93 (23%) пациента были госпитализированы в неспециализированный стационар в период «терапевтического окна». У большинства больных (82%) инсульт развился дома, у 4,6% – на работе, у 1,6% – в стационарах соматического профиля, в прочих местах – у 8%. Первый медицинский осмотр был произведен врачом скорой медицинской помощи у 58% больных, участковым терапевтом – у 22%, неврологом – у 6%, фельдшером – у 10%, прочими специалистами (врач амбулатории, медсестра, врач медицинского пункта, врачами других специальностей) – у 4%. Данные представлены на рис. 3.

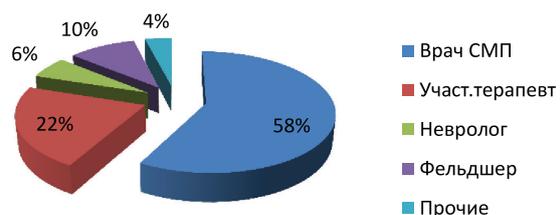


Рис. 3. Первый медицинский осмотр

По результатам исследования большинству больных (78%) был поставлен диагноз «ОНМК» после первого медицинского осмотра, «гипертонический криз» – 13%, «преходящее нарушение мозгового кровообращения» – 6%, другой диагноз – 3%. При госпитализации осмотр осуществлялся неврологом в 74% случаев, терапевтом – 54%, кардиологом – 52%, офтальмологом – 37%, нейрохирургом – 35%. ЭКГ-исследование произведено 79% больным в первые сутки поступления. Во всех случаях проводилось биохимическое исследование крови, коагулограмма, общий анализ крови и мочи. КТ/МРТ головного мозга выполнялась 74 (18%) больным в первые 3–6 часов с момента поступления в неспециализированный стационар, в первые сутки – 237 (58%) пациентам, в последующие – 98 (24%). В 117 (29%) случаях был диагностирован геморрагический инсульт (ГИ). У 21 больного до проведения нейровизуализации ГИ расценивался как ишемический (ИИ). Внутримозговые кровоизлияния (ВМК) были выявлены в 89 (22%) случаях. При этом 17 из них первоначально оценивались как инфаркты мозга. Субарахноидальные кровоизлияния (САК) верифицированы у 28 (7%) больных (у четырех – до исследования оценивались как ВМК). После проведения МРТ головного мозга ИИ установлен у 281 (69%) пациента. Тип инсульта не уточнен (НИ) у 10 (2,1%) больных. Данные предварительного и заключительного диагноза представлены в таблице.

Данные нейровизуализации  
до и после исследования

Тип инсульта	Диагноз	
	До исследования	После исследования
Ишемический инсульт	319	281
Внутримозговое кровоизлияние	93	89
Субарахноидальное кровоизлияние	24	28
Неуточненный инсульт	10	10

Таким образом, использование в диагностике характера инсульта только клинических данных приводит к недооценке частоты кровоизлияний в мозг.

Больным ИИ проводилось консервативное лечение с назначением антиагрегантов, антикоагулянтов, ноотропов, антигипоксантов, антиоксидантов, веноotonиков, гипотензивных средств. Им также осуществлялась гемодилюция и симптоматическая

терапия с учетом соматической патологии. В случаях ГИ осуществлялась консультация нейрохирурга с последующей срочной транспортировкой основной части больных в соседние республики в связи с отсутствием в Ингушетии специализированного нейрохирургического отделения. Тяжелым нетранспортабельным больным нейрохирургическая помощь оказывалась в непрофильных отделениях, чем была обусловлена высокая летальность (58%) в остром периоде заболевания. После проведенной интенсивной терапии и стабилизации соматического и неврологического статуса больных переводили из общей реанимации в неврологическое отделение с последующей реабилитацией в амбулаторных условиях. Отсутствие в стационаре методистов ЛФК, психологов и логопедов также определяет недостаточную эффективность помощи пациентам с МИ. По результатам индекса активности в повседневной жизни (Бартел) только у 23% больных отмечалось полное восстановление функций, у 27% – достаточное, у 15% – частичное, у 27% – минимальное, у 8% – полное отсутствие восстановления двигательных и речевых функций. Данные представлены на рис. 4.

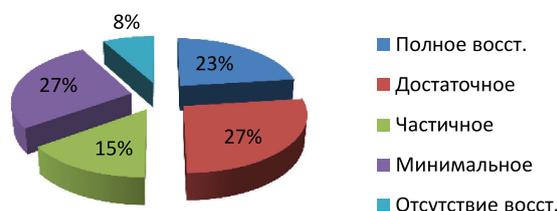


Рис. 4. Анализ неврологического дефицита больных после инсульта

Уровень инвалидизации к концу 1 года составил 72%.

### Выводы

Анализ помощи больным с мозговым инсультом показал, что в Республике Ингушетия лишь половина из них госпитализируется бригадами СМП, остальные поступают самостоятельно или доставляются родственниками. Только 49% поступлений в стационар осуществляется в первые 6 часов с момента развития инсульта, что влияет на качество оказываемой помощи и исход заболевания. Сохраняется большое количество пациентов, госпитализируемых в сроки позднее 6 часов. Основными причинами поздней госпитализации была неосведомленность населения о симптомах инсульта и лечение на дому перед госпитализацией в стационар. На основании только клини-

ческих данных у 12% (48) больных был ошибочно диагностирован ИИ, что привело к недооценке частоты кровоизлияний в мозг, подтвержденных МРТ/КТ головного мозга. Высокая летальность (58%) при ГИ обусловлена отсутствием адекватной специализированной нейрохирургической помощи в республиканском стационаре. Высокая инвалидизация больных (72%) после перенесенного инсульта свидетельствует о недостаточной эффективности реабилитационных мероприятий на раннем и позднем этапах восстановительного периода.

В связи с этим первоочередным должно быть создание специализированных бригад скорой помощи, в задачи которых должны входить постановка диагноза, проведение комплекса неотложных лечебных мероприятий. Необходимо увеличить процент госпитализации больных, обеспечить раннюю госпитализацию в первые 3 часа заболевания, организовать нейрососудистое и нейрохирургическое отделения в республиканском стационаре и койки для больных с инсультом в районных больницах с палатами интенсивной терапии и подготовленным персоналом для ведения больных с ОНМК, выбрать оптимальную лечебную тактику, а также обеспечить пациентам раннюю реабилитацию и мероприятия по профилактике инсульта.

### Список литературы

1. Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения // Атмосфера. Нервные болезни. – М., 2005. – № 2. – С. 4–10.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу, тезисы докладов. – М.: МедиаСфера, 2003. – Вып. 9. – С. 114.
3. Кадьков А.С., Шахпаронова Н.В. Реабилитация после инсульта // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 25. – С. 25–28.
4. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсульта в Российской Федерации. / Инсульт. Приложение к журналу неврологии и психиатрии: материалы 2 Российского Международного конгресса. 2007. – С. 3–5.
5. Сравнительный анализ качества медицинской помощи больным с инсультом на догоспитальном этапе в разных городах Российской Федерации / Л.В. Стаховская, К.В. Шевцова, Т.И. Рожкова, М.К. Бодыхов, В.Э. Цурикова, В.И. Скворцова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – № 9. – Вып. 2. – С. 36–41.
6. Сравнительный анализ организации помощи больным с инсультом в России, Европе, США / Л.В. Стаховская, В.В. Гудкова, М.В. Колесникова, М.А. Евзельман // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. – 2004. – № 11. – С. 64–67.
7. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики / Суслина З.А., Варакин Ю.Я. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс – информ, 2009. – С. 352.
8. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. – М.: МЕДпресс – информ, 2006. – С. 254.

9. Яхно Н.Н., Виленский Б.С. Инсульт как медико-социальная проблема // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 12. – С. 807–815.

### References

1. Varakin Yu.Ya. *Epidemiologicheskie aspekty profilaktiki narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya . Atmosfera. Nervnye bolezni* (Epidemiological aspects of the prevention of stroke . Atmosphere. Nervous Disorders). Moscow, 2005, no 2, pp. 4–10.
2. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. *Epidemiologiya insulta v Rossii . Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Insult. Prilozhenie k zhurnalu, tezisy докладov.* (Epidemiology of stroke in Russia. Journal of Neurology and Psychiatry S.S Korsakov. Stroke. Supplement, abstracts). Moscow: Mediasphere, 2003, Vol. 9, p.114.
3. Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. *Reabilitatsiya posle insulta . Russkiy meditsinskiy zhurnal* (Rehabilitation after stroke. Russian Journal of Medicine). 2003, Vol .11, no. 25, pp. 25–28.
4. Skvortsova V.I. *Snizhenie zabolevaemosti, smertnosti i invalidnosti ot insulta v Rossiyskoy Federatsii. Insult. Prilozhenie k zhurnalu neurologii i psikiatrii. Materialy 2 Rossiyskogo Mezhdunarodnogo kongressa* (Reducing morbidity, mortality and disability from stroke in the Russian Federation. Stroke. Supplement to the journal of neurology and psychiatry. Materials 2 Russian International Congress). 2007, pp. 3–5.
5. Stakhovskaya L.V., Shekhovtsova K.V., Rozhkova T.I., Bodykhov M.K., Tsurikova V.E., Skvortsova V.I. *Sravnitelnyy analiz kachestva meditsinskoy pomoshchi bolnym s insul'tom na dogospitalnom etape v raznykh gorodakh Rossiyskoy Federatsii . Zhurnal neurologii i psikiatrii S.S. Korsakova* (Comparative analysis of the quality of care for patients with stroke in the prehospital setting in different cities of the Russian Federation . Journal of Neurology and Psychiatry SS Korsakov). 2010, Vol 9, no. 2, pp. 36–41.
6. Stakhovskaya L.V., Gudkova V.V., Kolesnikova M.V., Yevzelman M.A. *Sravnitelnyy analiz organizatsii pomoshchi bolnym s insul'tom v Rossii, Yevrope, SShA . Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S Korsakova. Insult. Prilozhenie k zhurnalu* (Comparative analysis of the organization care for patients with stroke in Russia, Europe, USA .Journal of Neurology and Psychiatry SS Korsakov. Stroke. Supplement). 2004, no 11, pp. 64–67.
7. Suslina Z.A. *Sosudistye zabolevaniya golov'nogo mozga. Epidemiologiya. Osnovy profilaktiki . Suslina Z.A., Varakin Y.Y.* (Cerebrovascular diseases: Epidemiology. Framework for prevention / Suslina Z.A, Varakin U.Y). M.: MEDpress – Inform, 2009, Vol 2, p. 352.
8. Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya., Vereshchagin N.V. *Sosudistye zabolevaniya golov'nogo mozga* (Vascular diseases of the brain). M.: MEDpress – Inform, 2006. 256 p.
9. Yakhno N.N., Vilenskiy B.S. *Insult kak medikosotsialnaya problema. Russkiy meditsinskiy zhurnal* (Stroke as a medical and social problem . Russian Journal of Medicine). 2005, Vol. 13, no. 12, pp. 807–815.

### Рецензенты:

Балязин В.А., д.м.н, профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону;

Вазген В.М., д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 08.04.2013.

УДК 611.125+612.014.5

## КЛИНИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ТРАНСВЕНОЗНЫХ ДОСТУПОВ ЭНДОКАРДИАЛЬНЫХ СИСТЕМ

<sup>1</sup>Чаплыгина Е.В., <sup>1</sup>Корниенко Н.А., <sup>1</sup>Каплунова О.А.,

<sup>2</sup>Корниенко А.А., <sup>1</sup>Муканян С.С.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет  
Минздрава России», Ростов-на-Дону, e-mail: ev.chaplygina@yandex.ru;

<sup>2</sup>Отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электростимуляции  
Ростовской областной больницы, Ростовский центр кардиологии  
и сердечно-сосудистой хирургии, Ростов-на-Дону

Цель: изучить особенности анатомического строения заслонки венозного синуса у лиц с различными типами телосложения. Материалы и методы: исследованы 120 препаратов сердца человека (60 женщин и 60 мужчин). Использованы секционный, конституциональной диагностики и статистический методы исследования. Результаты: заслонка венозного синуса выявлена в 67,5% случаев. Полулунная форма заслонки венозного синуса при значительной степени ее выраженности может представлять наибольшую сложность в проведении интервенционных вмешательств, являясь механическим препятствием. При пикническом типе телосложения полулунная форма заслонки встречается в 2,5 раза чаще, чем перфоративная форма, и почти в 1,3 раза чаще, чем трабекулярная. При нормостеническом типе значительно преобладает полулунная форма по сравнению с остальными формами. При астеническом типе телосложения полулунная форма встречается в 6,5 раз чаще, чем перфоративная, и в 3 раза чаще, чем трабекулярная. Трабекулярная форма чаще всего (25% случаев) встречается при пикническом типе. Если заслонка венозного синуса имеет хотя бы одно отверстие диаметром 5 мм и более, то такая форма анатомического строения заслонки не препятствует катетеризации полости венозного синуса. Заслонки венозного синуса, препятствующие катетеризации, встречаются в 82,7% случаев. Вместе с тем в 17,3% случаев необходим поиск альтернативных методов имплантации левожелудочкового электрода. Выводы: полученные данные о вариабельности анатомического строения заслонки венозного синуса у людей с различными типами телосложения позволят определить индивидуальную тактику при выполнении катетеризации венозного синуса.

**Ключевые слова:** сердце, правое предсердие, венозный синус, заслонка Тебезия

## CLINICAL ANATOMY OF TRANSVENOUS ENDOCARDIAL ACCESS SYSTEMS

<sup>1</sup>Chaplygina E.V., <sup>1</sup>Kornienko N.A., <sup>1</sup>Kaplunova O.A., <sup>2</sup>Kornienko A.A., <sup>1</sup>Mukanjan S.S.

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov, e-mail: ev.chaplygina@yandex.ru;

<sup>2</sup>Electrical stimulation of the Rostov Regional Hospital, Rostov

Purpose: To study the characteristics of the anatomical structure of the valve of the coronary sinus in patients with different body types. Materials and Methods: We investigated 120 preparations of the human heart (60 women and 60 men). Used cell, constitutional diagnostic and statistical methods of research. Results: The valve of coronary sinus was found in 67,5% of cases. Semilunar flap of coronary sinus with a significant degree of its severity may be the greatest challenge in conducting interventional procedures, as a mechanical barrier. Endomorph body type at semilunar flap occurs 2,5 times more often than the perforated shape and almost 1,3 times more likely than the trabecular. Asthenic type of crescent-shaped body found 6,5 times more often than perforated and 3 times more likely than the trabecular. Trabecular form most often (25%) occurs in endomorph type. If the valves of coronary sinus has at least one hole diameter of 5 mm or more, this form of the anatomical structure of the damper prevents coronary sinus catheterization cavity. Coronary sinus flap preventing catheter found in 82,7% of cases. However, in 17,3% of cases required the search for alternative methods of implantation of left ventricular electrode. Conclusions: The data on the variability of the anatomical structure of coronary sinus valves in people with different body types will determine the individual the tactics when performing catheterization of the coronary sinus.

**Keywords:** heart, right atrium, coronary sinus, valve Thebesii

В настоящее время сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) признана стандартом лечения больных с хронической сердечной недостаточностью различного генеза [1]. СРТ – предсердно-синхронизирующая бивентрикулярная стимуляция, которая проводится с помощью имплантации трехэлектродного электрокардиостимулятора. Первый электрод устанавливается в ушко правого предсердия, второй – в правый желудочек, в область межжелудочковой перегородки, а третий, проведенный через венозный синус, в одну из вен сердца

на заднебоковой стенке левого желудочка для стимуляции левого желудочка [4].

При стандартном трансвенозном доступе возникают сложности до 15% случаев в постановке и дальнейшем позиционировании эндокардиальных систем для стимуляции левого желудочка, что связано с анатомическими особенностями венозной системы сердца [5, 7]. Среди проблем, связанных с доставкой электродов трансвенозным доступом, одной из частых является непроходимость венозного синуса из-за выраженности его заслонки. Данные о на-

личии и размерах заслонок венечного синуса, а также о преобладании формы самого синуса в различных возрастных группах весьма разнообразны [2, 6]. Вместе с тем в доступной нам литературе практически отсутствуют сведения о форме и размерах венечного синуса сердца человека в связи с различными типами телосложения.

**Цель исследования** – установить закономерности анатомического строения заслонки венечного синуса сердца человека у лиц с различными типами телосложения.

**Материал и методы исследования**

Материалом для секционного исследования послужили 120 препаратов сердец людей, умерших в возрасте от 22 до 72 лет. Среди них 60 мужчин и 60 женщин.

До проведения вскрытия умершим проводили измерение роста и поперечного диаметра грудной клетки по методике конституциональной диагностики L. Rees–H.J. Eisenck [8] и определяли тип телосложения умершего – астенический, нормостенический или пикнический.

Полученные результаты обрабатывали вариационно-статистическим методом на IBM PC/AT AMD Atlon 3200+ в среде Microsoft Windows XP Professional 2002 с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0».

**Результаты исследования и их обсуждение**

В результате проведенного исследования секционного материала установлено, что при пикническом типе телосложения заслонка венечного синуса встречается в 71,9% случаев, у лиц нормостенического типа – в 63,9% случаев, у представителей астенического типа – в 67,3% случаев.

В соответствии с классификацией А.А. Лопанова [3], выделяли полулунную, перфоративную и трабекулярную формы заслонки венечного синуса. Полулунная заслонка характеризуется сплошной соединительнотканной перепончатой структурой, которая в большинстве случаев находится в нижнем полюсе устья венечного синуса сердца и может прикрывать практически весь его вход. Перфоративная заслонка представляет собой мембрану, натянутую у устья венечного синуса сердца и имеющую до 3–12 отверстий различного диаметра. Трабекулярная заслонка устья венечного синуса – это одна или несколько (до пяти) соединительнотканых хорд, натянутых по краям устья венечного синуса и в некоторых случаях переходящих в Евстахиеву заслонку (рис. 1).

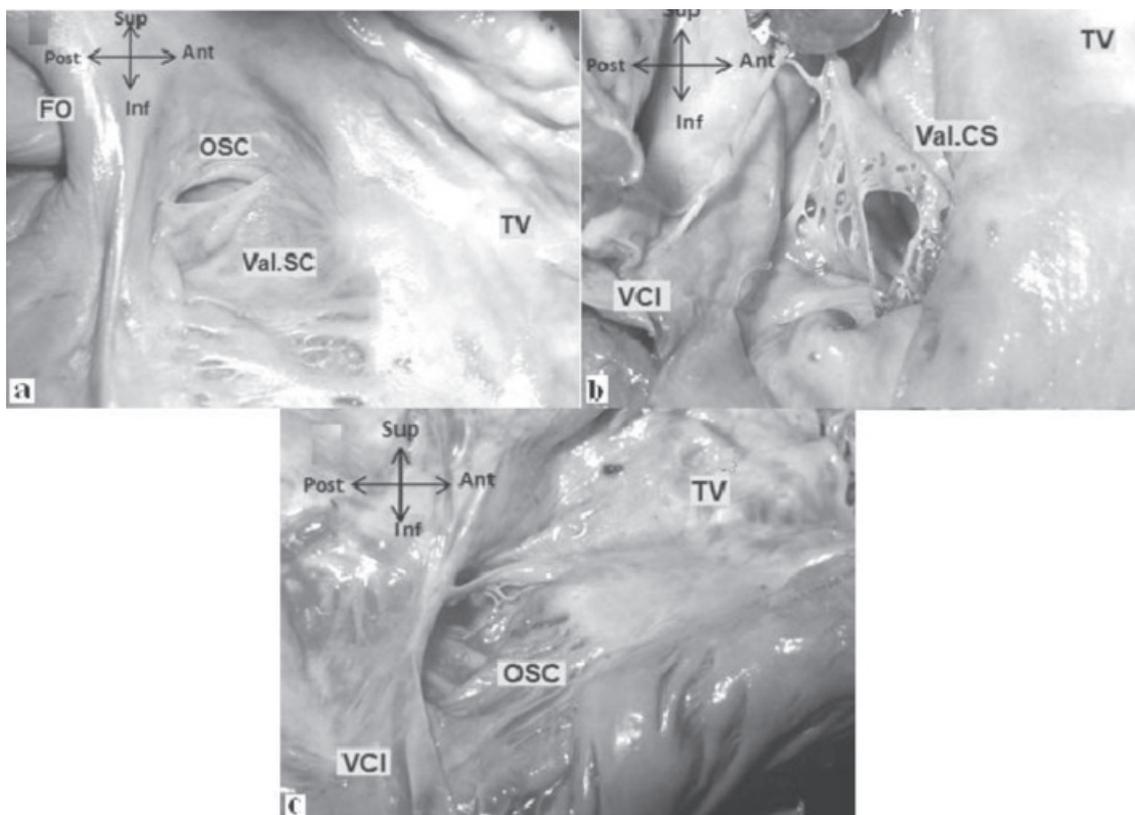


Рис. 1. Правое предсердие (вскрыто). Заслонка венечного синуса полулунной (а), перфоративной (b) и трабекулярной (c) формы. Овальная ямка (FO), устье венечного синуса (OSC), заслонка устья венечного синуса (Val.SC), трехстворчатый клапан (TV)

Результаты исследования частоты встречаемости различных форм заслонки венеч-

ного синуса у обследуемых представлены на рис. 2.

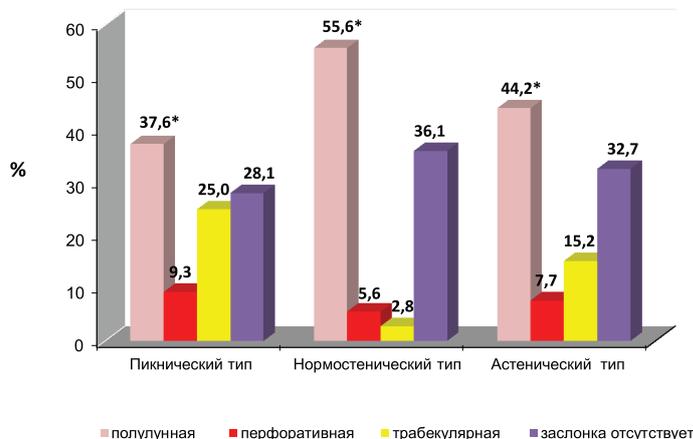


Рис. 2. Частота встречаемости различных форм заслонки венечного синуса у лиц различных типов телосложения (%). Примечание: \* – достоверно значимые различия,  $p < 0,05$

Используемая в работе классификация А.А. Лопанова позволяет определить форму заслонки венечного синуса. Однако в ходе эндоваскулярных оперативных вмешательств на сердце необходимо оценить не только форму заслонки венечного синуса, но и возможность катетеризации венечного синуса. Минимальный диаметр отверстия в заслонке венечного синуса, который позволит пройти электрофизиологическому диагностическому катетеру, должен быть не менее 3 мм, так как диаметр самого катетера составляет 1,98 мм. Системы доставки для позиционирования стимуляционных электродов в притоки венечного синуса имеют диаметр не менее 3,3 мм, что требует наличия отверстий в заслонке венечного синуса не менее 5 мм в диаметре. В связи с этим в ходе исследования была разработа-

на функциональная классификация заслонок венечного синуса, главным критерием которой является возможность его катетеризации в ходе эндоваскулярной электрофизиологической процедуры. Выделены два вида заслонок венечного синуса: катетеризируемые и условно катетеризируемые.

Если заслонка венечного синуса имеет хотя бы одно отверстие диаметром 5 мм и более, то такая форма анатомического строения заслонки не препятствует катетеризации полости венечного синуса, а полость венечного синуса является катетеризируемой (рис. 3, б). Если диаметр отверстия в заслонке менее 5 мм, то такой анатомический вариант вызовет значительные затруднения в ходе катетеризации венечного синуса, а полость венечного синуса является условно катетеризируемой (рис. 3, а).

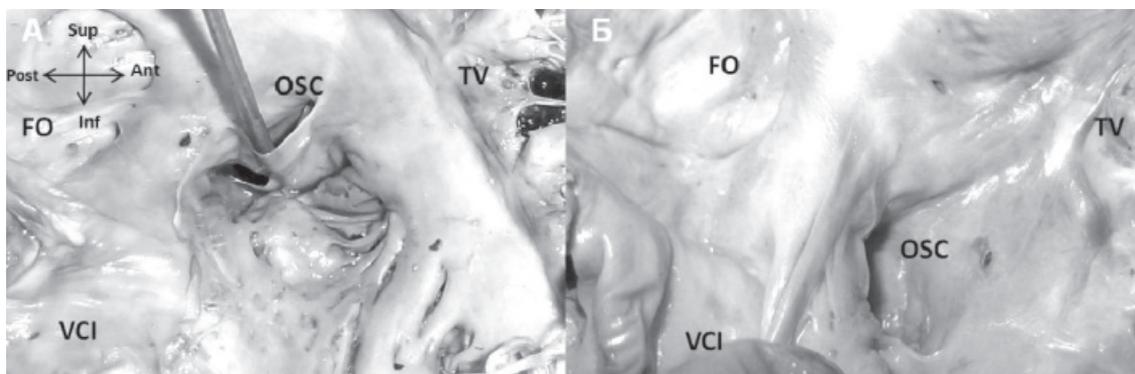


Рис. 3. Правое предсердие (вскрыто):

а – полулунная форма заслонки венечного синуса, которая прикрывает более 90% устья венечного синуса (введен зонд); б – полулунная заслонка венечного синуса, которая прикрывает менее 20% устья венечного синуса. Овальная ямка (FO), устье венечного синуса (OSC), нижняя полая вена (VCI), трехстворчатый клапан (TV)

Результаты исследования возможности катетеризации венечного синуса в зависимости от формы заслонки венечного синуса представлены в таблице.

Возможность катетеризации полости венечного синуса сердца в зависимости от типа заслонки венечного синуса

Форма заслонки	Вид	Катетеризируемый венечный синус		Условно катетеризируемый венечный синус	
		n	%	n	%
Полулунная заслонка		34	42,0	10	12,4
Перфоративная заслонка		19	23,5	4	4,9
Трабекулярная заслонка		14	17,2	-	-
Всего		67	82,7	14	17,3

Установлено, что катетеризируемые заслонки венечного синуса встречаются в 82,7% всех наблюдений. При этом наличие трабекулярной заслонки венечного синуса можно также отнести к катетеризируемой форме, так как ее трабекулы легко поддаются механическому смещению и не вызывают затруднения в прохождении в полость венечного синуса.

Таким образом, при всех типах телосложения преобладает заслонка венечного синуса полулунной формы. Именно полулунная форма заслонки венечного синуса при значительной степени ее выраженности может представлять наибольшую сложность в проведении интервенционных вмешательств, являясь механическим препятствием. При пикническом типе телосложения эта форма заслонки встречается в 2,5 раза чаще, чем перфоративная форма, и почти в 1,3 раза чаще, чем трабекулярная; при нормостеническом типе значительно преобладает полулунная форма по сравнению с остальными формами; при астеническом типе телосложения полулунная форма встречается в 6,5 раз чаще, чем перфоративная, и в 3 раза чаще, чем трабекулярная. Трабекулярная форма чаще всего (25% случаев) встречается при пикническом типе. Катетеризируемые заслонки венечного синуса встречаются в 82,7% случаев. Вместе с тем в 17,3% случаев необходим поиск альтернативных методов имплантации левожелудочкового электрода. Особый интерес в связи с этим представляют исследования с целью выявления закономерностей анатомической вариабельности вен, которые потенциально могут быть использованы кардиохирургами.

**Список литературы**

1. Кузнецов В.А. Сердечная ресинхронизирующая терапия: избранные вопросы. – М.: Изд-во Полиграфическая компания «Абис», 2007. – 128 с.
2. Лопанов А.А. Морфофункциональные особенности формирования архитектоники внутриорганный венозного русла сердца // Материалы 3-го съезда АГЭ РФ. – Тюмень, 1994. – С. 75–76.
3. Лопанов А.А. Вены сердца: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Пермь, 1995. – 49 с.

4. Ревিশвили А.Ш. Ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности // Журнал Сердечная недостаточность. – 2009. – Т.10, № 6. – С. 56.
5. Abraham W. T. Cardiac Resynchronisation for Heart // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 1845–1853.
6. Duda B., Grzybiak M. Variability of valve configuration in the lumen of the coronary sinus in the adult human hearts // Folia Morphol. – 2000. – Vol.59, № 3. – P. 207–209.
7. Kowalski O., Prokopczuk J., Lenarczyk R. et al. Coronary sinus stenting for the stabilization of the left ventricular and during resynchronization therapy // Europace. 2006. – № 8. – P. 367–370.
8. Rees Z., Ejsenck H. A factorial study of some morphological aspects of human constitution // J. Mennal Sci. – 1945. – № 91 (386). – P. 8–21.

**References**

1. Kuznecov V.A. Serdechnaja resinhronizirujushhaja terapija: izbrannye voprosy. M.: Izd-vo Poligraficheskaja kompanija «Abis», 2007. p. 128.
2. Lopanov A.A. Morfofunkcional'nye osobennosti formirovanija arhitektoniki vnutriorgannogo vnozoznogo rusla serdca. Materialy 3-go sezda AGE RF. Tjumen', 1994. pp. 75–76.
3. Lopanov A.A. Veny serdca: Avtoref. dis. dokt. med. nauk. Perm', 1995. p. 49.
4. Revishvili A.Sh. Resinhronizirujushhaja terapija pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti Zhurnal Serdechnaja nedostatochnost'. 2009, T.10, no 6. p. 56.
5. Abraham W.T. Cardiac Resynchronisation for Heart // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. pp. 1845–1853.
6. Duda B., Grzybiak M. Variability of valve configuration in the lumen of the coronary sinus in the adult human hearts // Folia Morphol. 2000. Vol.59, no. 3. pp. 207–209.
7. Kowalski O., Prokopczuk J., Lenarczyk R. et al. Coronary sinus stenting for the stabilization of the left ventricular and during resynchronization therapy // Europace. 2006. no. 8. pp. 367–370.
8. Rees Z., Ejsenck H. A factorial study of some morphological aspects of human constitution // J. Mennal Sci. 1945. no. 91 (386). pp. –21.

**Рецензенты:**

Карпов А.В., д.м.н., сердечно-сосудистый хирург, отделение кардиохирургии Ростовского центра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», г. Ростов-на-Дону;

Чудинов Г.В., д.м.н., врач высшей категории, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС, отделение сложных нарушений ритма сердца и ЭКС центра сердечно-сосудистой хирургии, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 04.04.2013.

УДК 617.583-073.756

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

<sup>1</sup>Чмутов А.М., <sup>2</sup>Астапенков Д.С., <sup>1</sup>Люкова Л.И., <sup>1</sup>Плотников К.А.

<sup>1</sup>Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Челябинск» ОАО «РЖД», Челябинск, e-mail: chmutov@inbox.ru;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск

Целью исследования является изучение возможностей однофотонной эмиссионной томографии для диагностики повреждений передней крестообразной связки коленного сустава и оценки послеоперационных изменений в тканях при ее оперативном восстановлении. В исследовании принимали участие 4 пациента: 3 мужчины и одна женщина в возрасте 29, 30, 47 и 37 лет соответственно. Первым двум исследуемым произведена однофотонная эмиссионная томография скелета в режиме «всё тело», последующим – однофотонная эмиссионная трёхфазная томография коленных суставов. Лучевая нагрузка – 4,0 мЗв. В процессе исследования выявлено, что результаты скинтиграфии чётко соответствуют анамнезу и клинической картине. Данные, полученные при обследовании пациентов, позволяют оценить интенсивность кровоснабжения тканей коленного сустава, выявить очаги накопления радиофармпрепарата и степень его аккумуляции в сравнении с контрлатеральным суставом.

**Ключевые слова:** скинтиграфия, томография, коленный сустав, крестообразная связка

## FIRST EXPERIENCE SINGLE PHOTON EMISSION TOMOGRAPHY AT DAMAGE OF THE ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT

<sup>1</sup>Chmutov A.M., <sup>2</sup>Astapenkov D.S., <sup>1</sup>Lyukova L.I., <sup>1</sup>Plotnikov K.A.

<sup>1</sup>Non-governmental health agency «Road Hospital station Chelyabinsk JSC» Russian Railways, Chelyabinsk, e-mail: chmutov@inbox.ru;

<sup>2</sup>State budget institution of higher education «Chelyabinsk State Medical Academy» the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk

The purpose of this study is to explore the possibilities photon emission tomography for the diagnosis of ACL knee injury and evaluation of postoperative tissue changes in its operational recovery. The study involved four patients: three men and one woman, aged 29, 30, 47 and 37 years respectively. The first two investigated single-photon emission tomography performed skeleton in the «whole body», then – three-phase single-photon emission tomography of the knee. Radiation exposure – 4,0 mSv. The study revealed that the results of scintigraphy clearly meet the medical history and clinical presentation. The data obtained on patients, allow to estimate the intensity of blood tissue knee reveals pockets of accumulation of the radiopharmaceutical and the degree of accumulation compared with contralateral joint.

**Keywords:** scintigraphy, tomography, knee joint, cruciate ligament

Диагностика повреждений передней крестообразной связки коленного сустава клиническим методом зачастую вызывает значительные затруднения. Анамнез травмы не несет значительной информации, поскольку у пациентов с дегенеративной патологией усилие, необходимое для разрыва связки, может быть минимальным [5]. У пациентов, ведущих активный образ жизни, повреждение, напротив, возникает при значительных нагрузках и затрагивает несколько структур коленного сустава, сопровождаясь при этом выраженным гемартрозом и отёком периартикулярных тканей [1, 6]. Степень выраженности клинических симптомов в остром периоде может быть также различна и зависит от индивидуальных особенностей пациента. Так, непосредственно после травмы выявить переднюю нестабильность коленного сустава затруднительно вследствие рефлекторного напряжения мышц бе-

дра и отёка тканей, которые затрудняют визуализацию смещения голени кпереди при проведении стандартных диагностических тестов [3]. Дополнительные неинвазивные методы обследования (рентгенография, ультрасонография, магнитнорезонансная томография) также не всегда позволяют достоверно установить повреждение передней крестообразной связки, что подтверждается достаточно высоким количеством расхождений их результатов с данными артроскопии.

Вопрос о выборе материала для восстановления передней крестообразной связки остаётся дискуссионным. Сторонники использования собственных тканей указывают на отсутствие аллергических реакций; возможность с течением времени полной интеграции связки с восстановлением не только биомеханических, но и проприоцептивных свойств; относительно низкую травматичность забора тканей из донорского ме-

ста с применением современных технологий; похожие прочностные показатели близких по структуре тканей, применяемых для пластики. Оппоненты утверждают, что помещенные в сустав аутотрансплантаты интегрируются лишь частично, их кровоснабжение и иннервация не восстанавливается и рассчитывать на полноценную реконструкцию связки не приходится. Доказано, что прочность ауто-трансплантата со временем уменьшается, при этом современный синтетический протез обладает постоянными характеристиками [1, 3].

Таким образом, нерешённые проблемы диагностики повреждений передней крестообразной связки коленного сустава и практические трудности в оценке функционального состояния ее протеза при оперативном восстановлении с учетом послеоперационных изменений в окружающих тканях явились основанием для изучения возможностей однофотонной эмиссионной томографии коленного сустава у данной категории пациентов.

**Цель исследования:** изучение возможностей однофотонной эмиссионной томографии для диагностики повреждения ПКС коленного сустава и оценки послеоперационных изменений в тканях при ее оперативном восстановлении.

#### Материал и методы исследования

В исследовании принимали участие 4 пациента. Первый пациент, мужчина 29 лет, не имел повреждения ПКС (условно здоров). Второй пациент, мужчина 30 лет, со свежим (менее 3 недель) разрывом передней крестообразной связки (диагноз верифицирован артроскопически). Третий пациент, мужчина 47 лет, обследован через 10 месяцев после артроскопического протезиро-

вания передней крестообразной связки синтетическим протезом из полиэтилентерефтолана размерностью 80 волокон с фиксацией титановыми интерферентными винтами производства «Остеомед», Россия. Четвёртый пациент, женщина 37 лет, обследована через 3 месяца после пластики передней крестообразной связки трансплантатом из собственной связки надколенника, фиксированным биodeградируемыми интерферентными винтами из полимолочной кислоты «De Pcu», США.

Всем пациентам был внутривенно введён изотоп: Tc-99m, 700 МБк, фосфотех. Первым двум исследуемым произведена однофотонная эмиссионная томография скелета в режиме «всё тело», последующим – однофотонная эмиссионная трёхфазная томография коленных суставов. Лучевая нагрузка – 4,0 мЗв. Радионуклидное исследование костной системы получено при выполнении 3-фазной сцинтиграфии: первая фаза – стадия оценки кровотока, начинается непосредственно после внутривенного введения 700 МБк радиофармпрепарата. Детектор гамма-камеры при этом располагается над областью коленного сустава и проводится динамическая запись в течение 60 секунд (2 секунды на 1 кадр). Вторая фаза – стадия оценки кровенаполнения, статическая сцинтиграфия с набором 500000 импульсов выполняется через 5–10 минут после первой фазы без смены положения детектора. Третья фаза – статическое исследование костей скелета, при котором сцинтиграммы получают через 3–4 часа после инъекции радиофармпрепарата [2, 4].

#### Результаты исследования и их обсуждение

У пациента без повреждения ПКС на сцинтиграммах костной системы на момент обследования очаги патологического включения радиофармпрепарата не визуализируются. Во всех отделах скелета накопление радиофармпрепарата относительно равномерное, без особенностей (рис. 1).

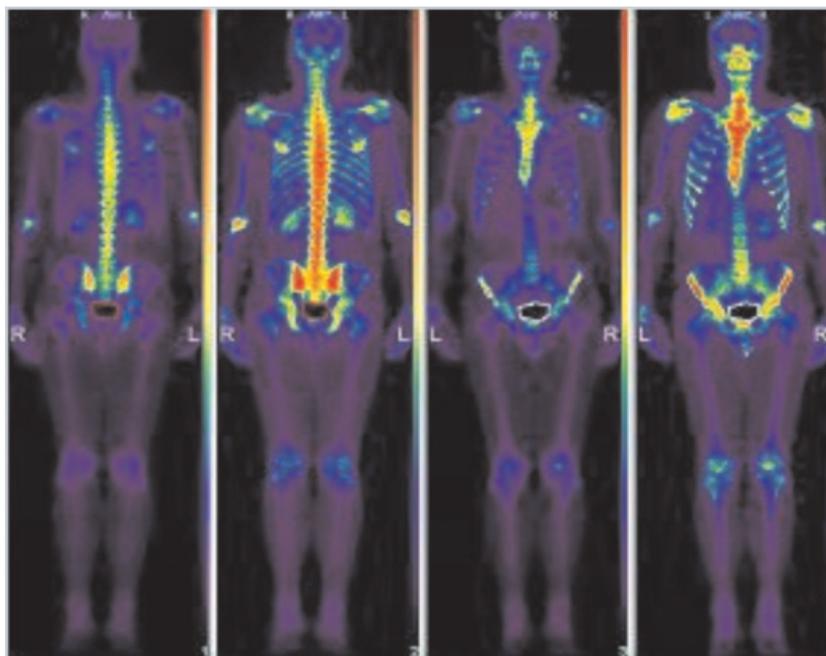


Рис. 1. Накопление радиофармпрепарата у пациента без повреждения передней крестообразной связки

У пациента со свежим разрывом передней крестообразной связки на момент обследования присутствовали жалобы на периодическое чувство «нестабильности коленного сустава», сопровождающееся болевыми ощущениями. На сцинтиграммах визуализируется очаг патологического

включения радиофармпрепарата в проекции соответствующего коленного сустава, что не указывает прямо на разрыв передней крестообразной связки, однако может служить важным косвенным признаком повреждения в остром периоде травмы (рис. 2).

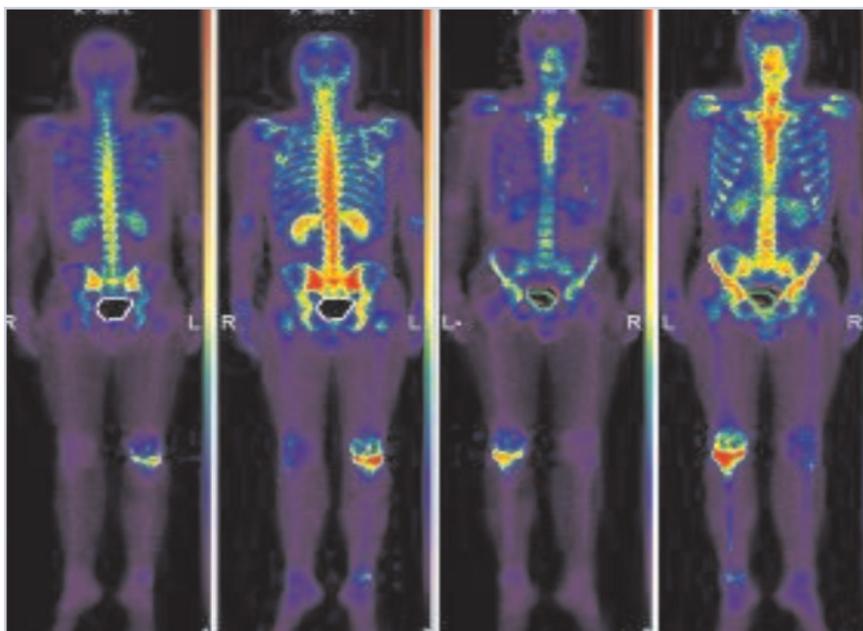


Рис. 2. Накопление радиофармпрепарата в области мышечков левой большеберцовой кости у пациента с разрывом передней крестообразной связки.

Пациент с синтетическим протезом передней крестообразной связки справа жалоб на момент обследования не предъявлял. На остеосцинтиграммах диффузно повышенная аккумуляция радиофармпрепарата визуализируется в проекции правого коленного сустава и соответствует местам расположения титановых интерферентных винтов, отражая нормальную перифокальную реакцию костной ткани на имплантат. На наш взгляд, подобная картина может являться примером стабильного положения фиксаторов ПКС в костной ткани с отсутствием выраженной воспалительной реакции на них (рис. 3).

При исследовании пациентки с пластикой передней крестообразной связкой из собственной связки надколенника через 3 месяца после операции было выявлено повышение кровотока (в 1,93 раза в сравнении со здоровой стороной) и кровенаполнения (в 2,21 раза) в оперированном суставе с последующим усилением очаговой аккумуляции радиофармпрепарата при однофотонной эмиссионной трёхфазной томографии (рис. 4, рис. 5). При этом у больной присутствовали жалобы на отёчность сустава и боли в области донорского места трансплантата в проекции надколенника.

Повышенный кровоток и кровенаполнение в области исследуемого сустава, на наш взгляд, соответствует клинической картине умеренного синовита, сохраняющегося вследствие высокой травматичности данной методики пластики передней крестообразной связки. Накопление радиофармпрепарата в надколеннике может свидетельствовать о нормальной регенерации костной ткани в донорском месте трансплантата передней крестообразной связки.

В процессе исследования выявлено, что результаты сцинтиграфии чётко соответствуют анамнезу и клинической картине. Данные, полученные при обследовании пациентов, позволяют оценить интенсивность кровоснабжения тканей коленного сустава, выявить очаги накопления радиофармпрепарата и степень его аккумуляции в сравнении с контрлатеральным суставом.

#### Выводы

1. Однофотонная эмиссионная (трёхфазная) томография коленного сустава позволяет выявить косвенные признаки повреждения передней крестообразной связки в остром периоде травмы, что позволяет повысить качество диагностики на фоне не-

высокой информативности традиционных методов дополнительного обследования.

2. Однофотонная эмиссионная (трёх-фазная) томография коленного сустава пригодна для оценки послеоперационных

изменений в тканях коленного сустава при пластике передней крестообразной связки синтетическим или аутотрансплантатом, ее возможности требуют дальнейшего изучения.

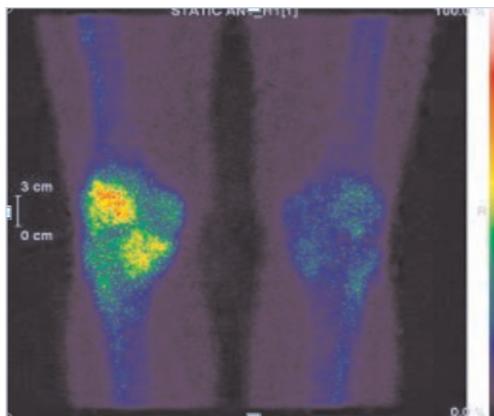


Рис. 3. Однофотонная эмиссионная трёхфазная томография коленных суставов пациента с синтетическим протезом передней крестообразной связки без признаков нестабильности

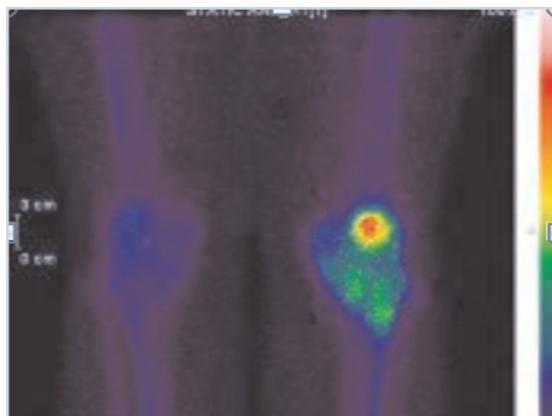


Рис. 4. Очаг накопления радиофармапрепарата в области донорского места трансплантата в проекции надколенника

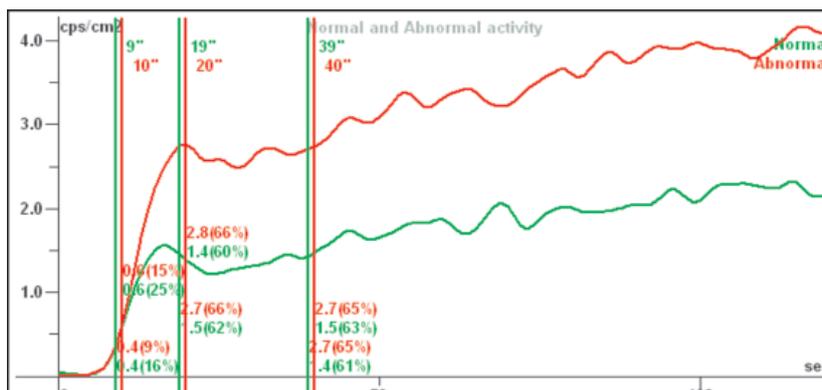


Рис. 5. Накопление изотопа при трёхфазной однофотонной эмиссионной томографии у пациентки после пластики передней крестообразной связки аутотрансплантатом

**Список литературы:**

1. Котельников Г.П., Чернов А.П., Измалков С.Н. Нестабильность коленного сустава. – Самара: Самарский дом печати, 2001. – С. 230.
2. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. – Томск: STT, 2010. – Т. 2. – С. 418.
3. Миронов С.П., Орлецкий А.К. Повреждения связок коленного сустава. – М.: Лесар, 1999. – С. 207.
4. Паша С.П., Тернокова С.К. Радионуклидная диагностика: учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 208.
5. Шумада И.В. Диагностика и лечение дегенеративно-дистрофических поражений суставов / И.В. Шумада, О.Я. Сулова, В.И. Стецула. – Киев-1: Здоровья, 1990. – С. 200.
6. Hootman J.M., Dick R., Agel J. Epidemiology of Collegiate Injuries for 15 Sports: Summary and Recommendations for Injury Prevention Initiatives // J Athl Train. – 2007. – Vol.42, № 2. – P. 311–319

**References**

1. Kotelnikov G.P., Chernov A.P., Izmalkov S.N. Instability of the knee // Samara: Samara Printing House, 2001. pp. 230.
2. Lishmanov J.B., Chernov V.I., National guidelines for nuclear medicine. Tomsk: STT, 2010. T. 2. pp. 418.
3. Mironov S.P., Orletsky A.K. Ligament injuries of the knee. M. Lesar, 1999. pp. 207.

4. Pasha S.P., Ternokova S.K. Radionuclide diagnosis: the manual. Moscow: GEOTAR Media, 2008. pp. 208.

5. Sumadija I.V., Diagnosis and treatment of degenerative joint lesions / I.V. Sumadija, O.Y. Suslov, V.I. Stetsula. Kiev-1: Health, 1990. pp. 200.

6. Hootman J.M., Dick R., Agel J. Epidemiology of Collegiate Injuries for 15 Sports: Summary and Recommendations for Injury Prevention Initiatives. 2007, J Athl Train. vol. 42, № 2, pp. 311–319.

**Рецензенты:**

Сергеев К.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Тюмень;

Атманский И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 08.04.2013.

УДК 612.6.6 16.3 (043.3)

**РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ МУЖЧИН ПРИ УРАВНИВАНИИ ДЛИНЫ  
ВРОЖДЕННО УКОРОЧЕННОЙ ГОЛЕНИ****Шарыпова Н.В., Свешников А.А.***ФГБОУ ВПО «Шадринский государственный педагогический институт»,  
Шадринск, e-mail: asveshnikov@mail.ru*

В процессе уравнивания длины врожденно укороченной нижней конечности методом чрескостного остеосинтеза по Г.А. Илизарову у 190 мужчин в возрасте 18–30 лет наблюдали за изменениями копулятивного полового компонента и репродуктивной функции. У мужчин они сводились к снижению либидо, частоты эякуляций, которые наступали преждевременно, что приводило к отсутствию положительных эмоций как в ранние стадии копулятивного цикла, так и после его осуществления. Уменьшение содержания пролактина ослабляло стимуляцию простаты, и меньшим становился объем эякулята. Снижение концентрации ФСГ приводило к нарушению сперматогенеза, медленнее происходила дифференцировка и пролиферация клеток Сертоли, ослаблялись поздние стадии сперматогенеза. Снижение содержания ЛГ приводило к уменьшению синтеза тестостерона в клетках Лейдига. На фоне сниженной концентрации половых гормонов происходило уменьшение минеральной плотности костей скелета (МПК). Заместительная терапия анаболическими стероидами ускоряла процесс репаративного костеобразования, существенно уменьшала проявление остеопороза в скелете и предотвращала расстройство половой функции.

**Ключевые слова:** конечности длины уравнивание, половая функция мужчин, гонадотропины, тестостерон**REPRODUCTIVE FUNCTION OF MEN IN THE EQUALIZATION LENGTH  
OF CONGENITAL SHORT LEGS****Sharypova N.V., Sveshnikov A.A.***Shadrinsk State Pedagogical Institute, Shadrinsk, e-mail: asveshnikov@mail.ru*

In the process of equalizing the congenitally shortened lower limb length by transosteal osteosynthesis by G.A. Ilizarov in 190 men aged 18–30 years observed the changing sexual component and copulatory reproductive function. In men, they boiled down to lower libido, frequency of ejaculations that were attacking prematurely, resulting in a lack of positive emotions both in the early stages of the copulatory cycle and after its implementation. Reduction of prolactin stimulates the prostate and weaken smaller became the volume of ejaculate. Reduction of the concentration of FSH lead to violation spermatogeneza, differentiation and proliferation occurred more slowly, sertoli cells, weakened late stage of spermatogenesis. Decreasing of LH content brought to a decrease of the testosterone synthesis in the Leydig cells. Against the background of reduced concentrations of sex hormones was decreased bone mineral density (BMD). Anabolic steroids replacement therapy has accelerated the process of reparative bone forming, significantly reduced the occurrence of osteoporosis in the skeleton and prevent disturbance of sexual function.

**Keywords:** limb adjustment, the sexual function of men, gonadotropin, testosterone

Постоянная импульсация из тканей, растягиваемых при уравнивании длины укороченной конечности, а также ограничение физической активности формируют очаг стойкого возбуждения в коре головного мозга, вызывают ощущение боли, порой сильной, которая нарушает сон, отрицательно воздействует на психику больных [6, 7]. О наличии стрессовой ситуации свидетельствует повышенная концентрация АКТГ, кортикостероидов и соматотропина [8]. Подобная ситуация поддерживает возбуждение и лимбической системе, снижает продукцию кортиколиберина. В результате тормозится деятельность структур гипоталамуса и меньше вырабатывается гонадотропинов [5]. Вследствие недостаточной продукции, в частности, ЛГ, снижалась деятельность гландулоцитов яичка (клеток Лейдига), продуцирующих тестостерон. Развивался гипогонадотропный синдром (вторичный гипогонадизм), истощались резервные возможности гонад, что было доказано пробой с гонадотропином хорионическим.

**Материал и методы исследования**

В процессе уравнивания длины врожденно укороченной нижней конечности состояние половой функции изучено у 190 мужчин. Уравнивание длины проводилось методом чрескостного остеосинтеза по Г.А. Илизарову в клинике ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия им. Г.А. Илизарова».

Сведения о состоянии копулятивного компонента половой функции получали по специально составленной анкете. Забор эякулята производился методом виб्रोэякуляции в стаканчик с пробкой через 4–5 дней после предыдущей эякуляции. Объем его измерялся в узком измерительном цилиндре емкостью 10 мл. Индикаторной бумагой определяли pH. Эякулят хранили при температуре 36–37,5 °С. Исследования начинали через 30–60 минут после получения эякулята. Подсчет числа сперматозоидов производили в счетных камерах для форменных элементов крови. Использовали обычный микроскоп при увеличении в 125 раз. Подсчет общего числа сперматозоидов и определение процента патологических форм в эякуляте производили по методике А.А. Рубенкова (1959) в модификации М.А. Кунина (1973).

Препараты для суждения о подвижности сперматозоидов просматривали при увеличении в 400 раз.

Поле зрения делили на четыре части. Подсчитывали сперматозоиды до числа 100, фиксируя число хорошо подвижных, малоподвижных и неподвижных. Сперматозоиды с очень большими и маленькими головками считали патологически измененными. Скорость движения сперматозоидов определяли по методикам Нунье (1962) и Беглашвили (1971). Определение фруктозы, щелочной и кислой фосфатаз проводили по методикам Б.Т. Старковой (1973). Под величиной фруктолиза понимали разницу между первым и вторым определением через несколько часов.

Для установления зависимости между концентрацией половых гормонов и минеральной плотностью костей (МПК) скелета ее определяли на костном денситометре фирмы «Lupa» (США), модель DPX NT.

**В задачу настоящего исследования** входило изучение репродуктивной функции мужчин при уравнивании длины врожденно укороченной голени.

### Результаты исследований и их обсуждение

Состояние репродуктивной функции мужчин, которым уравнивали длину врожденно укороченной нижней конечности, проявлялось в степени выраженности изменений со стороны двух составляющих половой функции: копулятивной (сексуальной) и репродуктивной. Расстройство копулятивной составляющей выражалось в снижении полового влечения, ослаблении эрекции, укороченном семяизвержении. Нарушения

эрекции и эякуляции были у 97% мужчин. Эти расстройства и психическая компонента в виде соответствующего настроения и яркости ощущений при половом общении были у 60% мужчин, а только одна эякуляторная компонента страдала у 45%. Эти изменения носили длительный характер, зависели от продолжительности формирования регенерата, числа задействованных в уравнивании сегментов и уровней остеотомий, либо от наличия заболевания (остеомиелит). Изменения репродуктивной составляющей выражались в уменьшении количества эякулята, количества сперматозоидов и их подвижности. Существенно уменьшалась скорость их прямолинейного движения сразу после эякуляции и через 6 и 12 часов. Возрастало число патологических форм сперматозоидов. Снижалось образование фруктозы и величины фруктолиза.

При уравнивании на 4 см (табл. 1) мы наблюдали уменьшение концентрации фруктозы и величины фруктолиза при нормоспермии, а также морфологических признаков изменения сперматозоидов, что также указывает на нарушение функции клеток Лейдига вследствие уменьшения ЛГ и утраты ими способности к использованию фруктозы.

**Таблица 1**

Репродуктивная функция мужчин в процессе уравнивания длины врожденно укороченной на 4 см нижней конечности на одном уровне одного сегмента ( $M \pm \sigma$ ,  $n = 190$ )

Показатели	1	2	3	После уравнивания длины (годы)		
				1	2	3
Эякулят: объем (мл)	3,4 ± 0,1	2,8* ± 0,2	3,0* ± 0,1	3,1* ± 0,2	3,4 ± 0,1	3,5 ± 0,3
pH через 1 час	8,2 ± 0,2	8,0 ± 0,3	8,1 ± 0,4	8,1 ± 0,3	8,2 ± 0,5	8,2 ± 0,3
лейкоциты в 1 мл	3,2 ± 0,1	4,8* ± 0,2	5,9* ± 0,3	4,9* ± 0,2	4,0* ± 0,1	3,6 ± 0,1
Сперматозоиды (млн/мл)	73,7 ± 3,1	61,0* ± 2,7	66,0* ± 3,3	69,2 ± 2,8	70,1 ± 3,1	72,3 ± 2,2
<i>Состояние подвижности (% к норме):</i>						
Активно-подвижные	80,1 ± 2,8	65,7* ± 3,7	70,4* ± 3,3	73,6* ± 4,0	77,3 ± 3,0	79,6 ± 1,9
через 6 часов	48 ± 2,4	39,4* ± 1,9	42,2* ± 2,4	44,1 ± 3,0	46,5 ± 2,2	47,0 ± 1,9
через 12 часов	30,2 ± 0,2	24,6* ± 0,4	26,4* ± 0,1	27,6 ± 0,4	29,1 ± 0,6	29,7 ± 0,5
малоподвижные	16,3 ± 1,0	22,3* ± 0,7	19,1 ± 0,9	19,2 ± 1,2	16,4 ± 0,8	15,2 ± 1,5
неподвижные	3,6 ± 0,3	12,0* ± 0,5	7,3* ± 0,4	7,1* ± 0,3	6,3* ± 0,5	4,2 ± 0,6
Скорость движения подвижных сперматозоидов (мм/мин)	3,10 ± 0,014	2,51* ± 0,018	2,64* ± 0,012	2,76* ± 0,027	2,91 ± 0,012	2,99 ± 0,014
Патология: формы	18,1 ± 2,7	26,4* ± 0,9	23,6* ± 2,0	20,3 ± 1,3	19,2 ± 0,3	17,8 ± 0,3
«-» головки	8,3 ± 0,4	16,4* ± 1,1	14,7* ± 0,9	10,7 ± 0,9	10,1 ± 0,2	9,0 ± 0,5
«-» шейки и хвоста	19,2 ± 1,3	28,2* ± 0,9	26,2* ± 1,7	22,4 ± 1,1	21,3 ± 0,8	20,1 ± 1,4
Клетки сперматогенеза (%)	1,2 ± 0,05	3,9* ± 0,4	3,6* ± 0,5	2,7* ± 0,1	2,3* ± 0,2	1,3 ± 0,1
Фруктоза (мг%)	281 ± 11,4	225* ± 10,2	253* ± 9,7	267* ± 10,3	274 ± 11,6	283 ± 10,6
Фруктолиз за 2 часа (мг%)	194 ± 9,6	160* ± 6,6	171* ± 5,9	179* ± 8,2	188 ± 5,5	196 ± 4,9
Лимонная кислота (мкг/мл)	610 ± 15,3	488* ± 12,1	549* ± 13,4	560* ± 11,2	583 ± 10,4	605 ± 9,3
Фосфатный индекс	0,265 ± 0,04	0,162* ± 0,05	0,204* ± 0,02	0,241* ± 0,03	0,260 ± 0,04	0,270 ± 0,02

**Примечания:** 1 – до операции; 2 – при уравнивании; 3 – в конце лечения. Здесь, а также в табл. 2–3, знаком «\*» обозначены величины, статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) отличающиеся от данных до операции.

Расстройства нарастали постепенно в процессе формирования регенерата и были наибольшими в конце этого процесса. Тенденция к нормализации наблюдалась во время окончательного формирования образованного регенерата (нормоспермия).

В результате уменьшения концентрации гонадотропинов и андрогенов уменьшался объем эякулята, что указывало на наличие функциональных нарушений в предстательной железе, придатках яичек и семенных пузырьках. Такое заключение подтверждено данными о количестве кислой фосфатазы в эякуляте (она простатического происхождения).

О функциональном состоянии клеток Лейдига, продуцирующих тестостерон, мы судили по четырем показателям: количеству фруктозы, образуемой под влиянием тестостерона в семенных пузырьках. Снижение количества фруктозы было признаком нарушения функции клеток Лейдига, так как отсутствовали признаки из-

менения со стороны семенных пузырьков. Величина фруктолиза характеризовала интенсивность обмена веществ в сперматозоидах и их жизнеспособность. Два других теста – фосфатный индекс и концентрация лимонной кислоты уменьшались в процессе уравнивания.

Существенные изменения возникали в количестве и качестве сперматогенеза при уравнивании длины конечности на 8–12 см (табл. 2), а также на аналогичную величину на разных сегментах и уровнях. Изменения сводились к уменьшению общего числа сперматозоидов и их подвижности (астенозоспермия), а также к существенному увеличению числа патологических форм (тератоспермия). Через 6 часов после получения число активных сперматозоидов уменьшалось до 30–39% (в норме их больше 40%). При больших удлинениях и в условиях остеомиелита снижение доходило до величины 16–24%.

Таблица 2

Репродуктивная функция мужчин в процессе уравнивания длины врожденно укороченной на 8 см нижней конечности на одном уровне одного сегмента ( $M \pm \sigma$ ,  $n = 190$ )

Показатели	1	2	3	После уравнивания длины (годы)		
				1	2	3
Эякулят: объем (мл)	3,0 ± 0,1	2,1* ± 0,2	2,2* ± 0,1	2,4* ± 0,2	2,8 ± 0,1	2,9 ± 0,1
pH через 1 час	8,1 ± 0,2	7,8 ± 0,1	7,4* ± 0,1	7,5* ± 0,1	7,8 ± 0,2	8,0 ± 0,1
лейкоциты в 1 мл	3,2 ± 0,1	4,8* ± 0,2	5,9* ± 0,3	4,8* ± 0,2	4,5* ± 0,1	3,4 ± 0,1
Сперматозоиды (млн/мл)	65,0 ± 2,1	54,0* ± 2,3	49,3* ± 2,6	58,0* ± 1,7	60 ± 2,6	62,3 ± 2,2
<i>Состояние подвижности (% к норме):</i>						
Активно-подвижные	76,8 ± 1,3	51,4* ± 3,0	54,6* ± 2,2	60,4* ± 2,3	69,5 ± 2,3	74,0 ± 1,6
через 6 часов	53,1 ± 2,0	36,2* ± 1,8	37,4* ± 1,6	41,8* ± 1,9	48,2 ± 2,1	51,0 ± 1,4
через 12 часов	26,2 ± 1,1	16,3* ± 0,9	18,5* ± 0,6	20,3* ± 0,4	23,7 ± 0,8	25,4 ± 1,2
малоподвижные	16,1 ± 1,3	20,3* ± 0,8	28,3* ± 1,0	24,6* ± 1,0	20,3 ± 0,9	17,2 ± 1,0
неподвижные	7,0 ± 0,5	17,3* ± 1,1	19,2* ± 0,7	20,0* ± 1,3	10,2* ± 0,4	8,1 ± 0,3
Скорость движения подвижных сперматозоидов (мм/мин)	2,80 ± 0,017	2,00* ± 0,013	2,09* ± 0,016	2,21* ± 0,010	2,35* ± 0,017	2,63 ± 0,009
Патология: формы (%)	20,4 ± 3,0	27,2* ± 1,3	34,2* ± 2,6	31,2* ± 2,2	25,4 ± 1,7	22,6 ± 2,0
«←» головки (%)	10,1 ± 0,4	14,2* ± 1,1	17,3* ± 2,1	19,7* ± 0,9	15,3 ± 0,2	12,7 ± 0,3
«→» шейки и хвоста (%)	23,1 ± 1,3	29,6* ± 2,2	37,3* ± 1,9	28,3 ± 2,2	26,4 ± 0,8	24,8 ± 2,0
Клетки сперматогенеза (%)	1,8 ± 0,1	4,1* ± 0,3	5,8* ± 0,6	5,0* ± 0,1	4,2* ± 0,3	2,0 ± 0,1
Фруктоза (мг %)	260 ± 10,2	182* ± 5,1	200* ± 4,4	216* ± 7,3	232* ± 5,3	252 ± 4,2
Фруктолиз за 2 часа (мг %)	182 ± 7,4	123* ± 4,9	129* ± 5,4	143* ± 4,6	165 ± 5,1	178 ± 4,7
Лимонная кислота (мкг/мл)	593 ± 12,0	415* ± 11,7	474* ± 10,3	499* ± 9,7	534* ± 14,2	583 ± 13,1
Фосфатный индекс	0,265 ± 0,04	0,162* ± 0,05	0,204* ± 0,02	0,241* ± 0,03	0,260 ± 0,04	0,270 ± 0,02

При астеноспермии подвижность сперматозоидов также снижена в связи с уменьшением количества фруктозы и снижением ее утилизации. Такое состояние при уравнивании на большие величины осложнялось увеличением числа мор-

фологически измененных, дегенеративных форм – их становилось более 40% при снижении общего числа сперматозоидов (менее 20 млн/мл; табл. 3). Тератозоспермия нередко бывает причиной недонашивания беременности.

Таблица 3

Репродуктивная функция мужчин в процессе уравнивания длины врожденно укороченной на 12 см нижней конечности на одном уровне одного сегмента ( $M \pm \sigma$ ,  $n = 190$ )

Показатели	1	2	3	После уравнивания длины (годы)		
				1	3	5
Эякулят: объем (мл)	2,4 ± 0,2	1,6* ± 0,1	1,8* ± 0,2	2,0* ± 0,2	2,1 ± 0,1	2,3 ± 0,1
pH через 1 час	8,2 ± 0,1	7,6* ± 0,1	7,8* ± 0,1	7,8* ± 0,1	8,0 ± 0,2	8,1 ± 0,1
лейкоциты в 1 мл	3,9 ± 0,2	7,1* ± 0,3	8,2* ± 0,4	6,6* ± 0,1	5,8* ± 0,1	4,0 ± 0,1
Сперматозоиды (млн/мл)	59,0 ± 4,7	41,0* ± 2,2	45,3* ± 1,8	50,0* ± 1,5	55, ± 1,2	57,0 ± 1,7
<i>Состояние подвижности (% к норме):</i>						
Активно-подвижные	74,3 ± 2,2	50,0* ± 3,7	46,0* ± 3,0	53,8* ± 2,7	60,7 ± 3,4	72,0 ± 4,4
через 6 часов	49,2 ± 2,3	30,0* ± 3,3	32,8* ± 2,5	35,8* ± 3,0	40,2 ± 3,0	47,3 ± 2,7
через 12 часов	25,1 ± 0,3	15,5* ± 0,11	16,8* ± 0,5	18,3* ± 1,2	20,5 ± 1,1	24,1 ± 0,9
малоподвижные	17,0 ± 2,1	27,0* ± 3,4	31,0* ± 4,0	26,1* ± 3,2	21,7 ± 2,8	15,6 ± 2,2
неподвижные	9,0 ± 0,2	23,0* ± 2,0	25,0* ± 3,27	20,1* ± 2,2	17,6* ± 1,9	110,0 ± 0,2
Скорость движения подвижных сперматозоидов (мм/мин)	2,74 ± 0,013	1,80* ± 0,014	1,92* ± 0,017	2,10* ± 0,016	2,25* ± 0,018	2,69 ± 0,016
Патология: формы (%)	23,1 ± 1,7	41,6* ± 2,9	43,3* ± 3,2	40,7* ± 2,1	31,4* ± 1,3	24,0 ± 2,1
«←» головки (%)	14,2 ± 0,9	19,7* ± 2,4	26,7* ± 2,3	22,3* ± 1,6	19,3 ± 1,2	15,2 ± 1,0
«→» шейки и хвоста (%)	24,7 ± 0,9	35,6* ± 1,7	40,7* ± 1,9	33,4* ± 2,9	26,5 ± 1,8	25,8 ± 1,7
Клетки сперматогенеза (%)	1,9 ± 0,3	6,4* ± 0,4	7,3* ± 0,5	6,2* ± 0,3	5,8* ± 0,4	2,1 ± 0,2
Фруктоза (мг%)	240 ± 9,7	160* ± 7,4	175* ± 6,9	192* ± 7,4	216* ± 6,2	237 ± 5,8
Фруктолиз за 2 часа (мг%)	175 ± 5,3	109* ± 4,4	118* ± 3,9	127* ± 2,8	143 ± 3,0	172 ± 4,4
Лимонная кислота (мкг/мл)	560 ± 13,4	335* ± 10,2	390* ± 11,2	448* ± 14,2	504* ± 12,0	552 ± 9,7
Фосфатный индекс	0,220 ± 0,03	0,090* ± 0,002	0,105* ± 0,006	0,131* ± 0,004	0,165 ± 0,003	0,212 ± 0,005

Время восстановления зависело от величины удлинения: при величине 4 см на одном уровне одного сегмента – 1 год, а на двух сегментах – через 3 года. При уравнивании на 8–12 см на одном уровне – через 2–3 года, а на двух сегментах и двух уровнях – до 5 лет. Наличие патологии (остеомиелит) удлиняло срок восстановления половой функции на один год.

Следует отметить, что впервые дни после травмы или при уравнивании конечности снижается деятельность ЖКТ, уменьшается всасывание кальция в кишечнике и стимулируется секреция паратиринина. Следствием снижения концентрации андрогенов являлось нарушение трофики тканей [2]. В еще большей мере она страдала при сочетании низкой концентрации андрогенов с довольно высоким содержанием глюкокортикоидов на фоне асептической реакции в месте уравнивания. Под влиянием сниженной концентрации половых гормонов в печени меньше синтезируется альбуминов, снижается их уровень в крови и изменяется обмен веществ. Больше выводится азота, калия, кальция, фосфора, креатинина, уменьшается масса тела, что, естественно, отражается на скорости роста регенерата и времени его минерализации [3].

Обычно после травмы снижается концентрация половых гормонов и уже через

4–5 часов выявляется остеопения. Дальнейшее уменьшение содержания половых гормонов приводит к более существенной убыли минеральных веществ в скелете (начальная стадия остеопороза). Уменьшение МПК происходит медленно и сохраняется годами. В условиях чрескостного остеосинтеза остеопения длится 1-3 года. При традиционных методах лечения – в течение 9 лет и больше, иногда сохраняется навсегда, что указывает на серьезные (стойкие) изменения в половых железах. При остеопорозе происходит уменьшение количества костного вещества в единице объема при нормальном уровне минерализации матрикса [1].

Так протекает процесс костеобразования в условиях лечебной практики, когда задается темп удлинения 0,5 или 1,0 мм в сутки – наиболее благоприятная для формирования дистракционного регенерата [3]. А у костеобразования в природных условиях свои законы: один остеобласт образует за сутки органического вещества для замещения дефекта длиной в 2-3 мкм. Образованный им костный матрикс минерализуется за 5–10 дней. Полный цикл костеобразования продолжается около трех месяцев [4].

Увеличение концентрации соматотропного гормона, кальцитонина и цАМФ при чрескостном остеосинтезе приводит к сти-

муляции биосинтеза костного матрикса и его минерализации во всем скелете [8].

При опросе мужчин, вступивших в брак после лечения методом чрескостного остеосинтеза, установлено, что у них были определенные затруднения в осуществлении половых актов. Трудность была не с эрекцией, а в отсутствии положительных сексуально-эротических ощущений, которые получают здоровые мужчины. Обусловлено это не столько низкой концентрацией тестостерона, сколько нарушениями функции гипоталамических структур. Поэтому заместительная терапия должна включать не только увеличение концентрации половых гормонов, но и, прежде всего, ликвидацию очага возбуждения в коре головного мозга [8].

### Выводы

1. Изменения копулятивного компонента половой функции у мужчин сводятся к снижению либидо, частоты эякуляций, которые наступают преждевременно. Это приводит к отсутствию положительных эмоций как в ранние стадии копулятивного цикла, так и после его осуществления.

2. Уменьшение содержания пролактина ослабляло стимуляцию простаты, и меньшим становился объем эякулята. Снижение концентрации ФСГ приводило к нарушению сперматогенеза, медленнее происходила дифференцировка и пролиферация клеток Сертоли, ослаблялись поздние стадии сперматогенеза. Снижение содержания ЛГ приводило к уменьшению синтеза тестостерона в клетках Лейдига. На фоне сниженной концентрации половых гормонов происходило уменьшение МПК скелета.

3. Заместительная терапия анаболическими стероидами ускоряла процесс репаративного костеобразования, существенно уменьшала проявление остеопороза в скелете и предотвращала расстройство половой функции.

### Список литературы

1. Свешников А.А. Изменение копулятивного компонента половой функции после травмы и при удлинении конечности // Возрастные изменения минеральной плотности костей скелета и проблемы профилактики переломов: материалы Первого Российского симпозиума. – Курган: РНЦ «ВТО», 2002. – С. 187–189.
2. Свешников А.А. Роль половых гормонов в репаративном костеобразовании / А.А. Свешников, А.В. Попков // Материалы I Пленума ассоциации травматологов и ортопедов РФ. – Самара, 1994. – С. 128–129.
3. Свешников А.А. Состояние половой функции у мужчин и плотность минеральных веществ скелета в процессе удлинения костей нижних конечностей / А.А. Свешников, С.В. Коуров // Научный вестник Тюменской медицинской академии. – Тюмень, 1999. № 3-4. – С. 73–74.
4. Sveshnikov A.A., Kourov S.V. The content of sexual hormones in a blood plasma at the men with a various level of a daily motor performance // 18-th Intern. Congr. of Biochem. and Molec. Biol. – 2000. – № 139.

5. Свешников А.А. Состояние половой функции после травм и в условиях удлинения конечностей / А.А. Свешников, С.В. Аршевский, Л.В. Прояева // Возрастные изменения минеральной плотности костей скелета и проблемы профилактики переломов: материалы Первого Российского симпозиума. – Курган: РНЦ «ВТО», 2002. – С. 192–193.

6. Свешников А.А. Радионуклидные и денситометрические исследования при нарушении копулятивного компонента половой функции после травмы и при уравнивании длины конечности / А.А. Свешников, К.А. Свешников // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2011. – № 2. – С. 13–14.

7. Свешников А.А. Минеральная плотность костей скелета и гормональный фон при нарушении половой функции под влиянием экзаменационного стресса и мышечного напряжения у мужчин-спортсменов / А.А. Свешников, К.А. Свешников // Вестник РНЦРР МЗ РФ (ВАК). – 2011. – № 2. – С. 21–22.

8. Шарыпова Н.В. Концентрация гормонов, регулирующих половую функцию, при длительном воздействии стресс-факторов чрезвычайной интенсивности / Н.В. Шарыпова, А.А. Свешников // Фундаментальные исследования. – 2013.

### References

1. Sveshnikov A.A. Izmenenie kopoljativnogo komponenta polovoj funkicii posle travmy i pri udlinenii konechnosti // Materialy Pervogo Rossijskogo simpoziuma «Vozrastnye izmeneniya mineral'noj plotnosti kostej skeleta i problemy profilaktiki perelomov». Kurgan, RNC «VTO». 2002. pp. 187–189.
2. Sveshnikov A.A., Popkov A.V. Rol polovoh gormonov v reparativnom kosteobrazovanii // Mater. I Plenuma asociicii travmatol. i ortopedov RF. Samara, 1994. pp. 128–129.
3. Sveshnikov A.A., Kourov S.V. Sostojanie polovoj funkicii u muzhchin i plotnost mineralnyh veshhestv skeleta v processe udlineniya kostej nizhnih konechnostej // Nauchnyj vestnik Tjumen'skoj medicinskoj akademii. Tjumen, 1999. no. 3–4. pp. 73–74.
4. Sveshnikov A.A., Kourov S.V. Soderzhanie polovoh gormonov v plazme krovi muzhchin s razlichnym urovnem povsednevnoj dvigatel'noj aktivnosti // 18-j Mezhdunarodnyj kongress po biohimii i molekularnoj biologii. 2000. no. 139.
5. Sveshnikov A.A., Arshevskij S.V., Projaeva L.V. Sostojanie polovoj funkicii posle travm i v uslovijah udlineniya konechnostej // Materialy Pervogo Rossijskogo simpoziuma «Vozrastnye izmeneniya mineralnoj plotnosti kostej skeleta i problemy profilaktiki perelomov». Kurgan, RNC «VTO». 2002. pp. 192–193.
6. Sveshnikov A.A., Sveshnikov K.A. Radionuklidnye i densitometricheskie issledovanija pri narushenii kopoljativnogo komponenta polovoj funkicii posle travmy i pri uravnenii dliny ukorochennoj konechnosti // Vestnik RNCRR MZ RF (VAK) 2011, no. 2, pp. 13–14.
7. Sveshnikov A.A., Sveshnikov K.A. Mineralnoj plotnosti kostej skeleta i gormonalnyj fon pri narushenii polovoj funkicii pod vlijaniem jekzamenacionnogo stressa i myshechnogo naprjazhenija u muzhchin-sportsmenov // Vestnik RNCRR MZ RF (VAK) 2011, no. 2, pp. 21–22.
8. Sharypova N.V., Sveshnikov A.A. Koncentracija gormonov, regulirujushhij polovuju funkciju, pri dlitelnom vozdejstvii stress-faktorov chrezvychajnoj intensivnosti // Fundamentalnye issledovanija. 2013.

### Рецензенты:

Астапенков Д.С., д.м.н., профессор, кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ Челябинской медицинской академии Министрства здравоохранения РФ, г. Челябинск;  
Таршис Л.Г., д.б.н., профессор кафедры биологии, экологии и методики их преподавания, ФГБОУ ВПО «Уральский государственный педагогический университет», г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 25.02.2013.

УДК 616.12-008.334:612.751.3]-07(048.8)

## ЖЕСТКОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ С ПОЗИЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С.

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

Представлен подробный анализ особенностей развития изменений эластичности сосудистой стенки, а также этиологических, запускающих и поддерживающих этот процесс факторов. Разработан интегральный подход, позволяющий понять причину, этапы развития и степень выраженности изменения сосудистой стенки у конкретного больного, в виде изучения клинико-биохимико-генетически-морфологического комплекса. Показано, что интегральный подход и суммарный анализ всех показателей клинико-биохимико-генетико-морфологического комплекса позволяет получить более полное представление как о состоянии коллагенообразования и изменения коллагенового матрикса, так и о жесткости сосудистой стенки в целом. Уточнено, что переключение внимания с выявления жесткости сосудистой стенки на факторы, определяющие и блокирующие саму возможность ее развития, способствует изменению подходов к диагностике (персонифицированной, донозологической), лечению и разработке новых препаратов, способных воздействовать на процессы синтеза и распада коллагена, тормозить формирование коллагеновых структур, которые во многом и определяют выраженность и степень жесткости сосудистой стенки.

**Ключевые слова:** жесткость сосудистой стенки, клинико-биохимико-генетико-морфологический комплекс, повреждение соединительной ткани

## THE STIFFNESS OF THE VASCULAR WALL AS THE DAMAGE OF THE CONNECTIVE TISSUE IN CARDIOVASCULAR DISEASES

Kats Y.A., Parckhonuk E.V., Akimova N.S.

State budget educational institution of high professional education «Saratov State medical university named after V.I. Razumovsky» Ministry of health care of Russia, Saratov, e-mail: astraveritas@yandex.ru

A detailed analysis of development of the changes in the elasticity of vascular walls, analysis of the component, launching and supporting this process factors. Designed integral approach, which allows to understand the reason for the stages of the development and severity of changes vascular walls of the specific patient, in the form of a study of clinical-biochemical -genetically-morphological complex. It is shown that the integral approach and the analysis of clinical-biochemical -genetically-morphological complex allows to get a more complete as of the state of the collagenogenesis and the change of the collagen matrix, as well as the stiffness of vascular wall as a whole. It is specified that the switching of attention with the identification of a stiffnes of the vascular wall at the factors determining and blocking of the possibility of its development, promotes the change of approaches to diagnosis, treatment and development of new drugs that could impact on the processes of synthesis and degradation of collagen.

**Keywords:** stiffness of the vascular wall, clinical-biochemical-genetically-morphological complex, damage of connective tissue

В настоящее время следует признать, что рубцевание (фиброзирование и склерозирование) из эволюционно закрепленной реакции на повреждение, выступающей первоначально как саногенный механизм, все чаще превращается в один из основных патогенных факторов, определяющих уменьшение функциональных единиц органов и, в конечном счете, – их недостаточность: легочную, почечную, печеночную, сердечную и т.д. Отсюда – значимость понимания, контроля, ранней диагностики и профилактики нарушений в работе функциональной системы коллагенообразования или коллагенообразующей системы – ФКОС [6]. Это становится тем более очевидным, если принять во внимание, что именно ФКОС во многом определяет этапы, ход и темп чрезмерного рубцевания (формирование пороков сердца, плевральных шварт, панцирного сердца и др.), склерозирования, фиброзирования и «циррозирования».

Достаточно вспомнить последние работы по так называемому «нецирротическому фиброзу печени» [1, 16], в основе которого лежит повышение выработки коллагена чаще всего под влиянием генетически обусловленных факторов Y [31,38] или/и в связи с бактериальным и вирусным воздействием, которые приводят к деградации матричных белков соединительной ткани, повреждению сосудистых стенок с последующей иммуновоспалительной реакцией в виде повышенной выработки коллагена и развитием диффузного фибросклероза [15, 32]. В этом ряду определенное место занимает изменение жесткости сосудистой стенки (ЖСС), которая сегодня рассматривается как важнейший фактор, участвующий в нарушениях функций органов при самых различных заболеваниях: гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), системной красной

волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА), системной склеродермии (ССД) и др. Доказано, что увеличение ЖСС является независимым предиктором нефатального инфаркта, фатального инсульта, смерти от любых причин у больных с АГ, сахарным диабетом II типа и др. [2, 3, 4, 5, 6, 18, 20, 30, 31, 35, 41, 43].

В то же время необходимо обратить особое внимание не только на наличие ЖСС при разных патологических состояниях, но и на природу этого явления, особенности развития, состояние структур и функциональных систем, определяющих жесткость, этиологические, запускающие и поддерживающие этот процесс факторы. ЖСС может быть представлена как результат своеобразного ремоделирования сосуда, как результат воспаления – васкулита, отмечаемого как при ГБ и атеросклерозе (АТ), так и при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ), и ХОБЛ [8, 17, 19, 13, 28, 29, 23, 25, 26, 34, 37, 38, 39]. Субстратной основой предболезни в этих случаях являются врожденные или приобретенные изменения различных структур соединительной ткани: волокон, межклеточного вещества, эндотелия, микроциркуляторного русла и, прежде всего, капилляров, что очень часто встречается особенно при наличии дисплазии соединительной ткани – ДСТ [10, 11]. Имеются в виду изменения, касающиеся типа коллагена, средних диаметров капилляров, разнообразия их форм, капиллярно-венозного шунтирования, утолщения тел эндотелиоцитов в ядерной зоне, в результате чего происходит сужение просвета сосуда и т.д. Когда все эти изменения касаются значительной массы капилляров, стенка которых образована 1–3 эндотелиоцитами, а нарушения их функций появляются после воздействия конкретного этиологического фактора или нескольких способствующих (факторов риска), то речь идет о своеобразном развитии эндотелиоза или капилляритов. Дальнейшее развитие событий может быть не однотипно и во многом зависит от характера этиологического фактора, вызывающего тот или иной тип воспаления (неспецифическое, аутоиммунное или специфическое). При продолжающемся воздействии повреждающих факторов, нарастает инфильтрация стенок артерий лейкоцитами, активация металлопротеиназ с разрушением эластических свойств сосудов, микроциркуляторные нарушения с гиалинозом сосудов, повышением периферического сопротивления, формированием АГ, а при вовлечении крупных артерий (или через вазо-вазорум) – появляются новые закономерности развития заболевания, харак-

терные для атеросклероза. Таким образом, ферментативно-морфологические особенности формируются и распространяются на все капиллярно-соединительнотканную структуры или клеточно-биохимические комплексы соединительной ткани (СТ). Роль последних многообразна. Во-первых, их значимость состоит в том, что через них осуществляется контроль над состоянием активности коллагенообразующей системы и биосинтезом коллагенового белка – основного компонента СТ. Во-вторых, внутриклеточные ферментные системы (киназы и фосфатазы) запускают транскрипционные факторы, а через них – на промоутеры (гены) и непосредственно после их экспрессии активируют процессы ремоделирования (РМ). Так как полной стереотипности структурно-геометрических изменений тканей нет, то в зависимости от темпа или интенсивности РМ и органа, в котором происходит «переустройство существующей структуры», развивается тот или иной вид нарушений функций со своими особенностями и закономерностями. В то же время значимость нарушений структуры и функции компонентов СТ в процессах РМ трудно переоценить, если иметь в виду не только участие СТ в виде различных структурных элементов во всех тканях, поддержание регуляции иммунологических, трофических и механических свойств тканей, но и осуществление согласованных взаимодействий с другими тканями и функциональными системами, что во многом определяет особенности того или иного патологического процесса. Отсюда становится еще более правомерным утверждение о том, что генетически обусловленные изменения биохимико-морфологических звеньев СТ, такие как, например, имеют место при ДСТ, составляют достаточно серьезную основу как для развития ДЗСТ, о чем свидетельствуют проведенные нами исследования, так и в качестве фактора риска развития АГ и АТ [11, 12, 13].

Прежде всего необходимо понять характер ЖСС в каждом конкретном случае, так как не подлежит сомнению, что участие и изменения структурных элементов, определяющих ЖСС, могут быть не однотипными. Следовательно, выявленная «индивидуальная структурная основа жесткости» во многом может указывать на особенность этиологии и патогенеза у конкретного больного, что, в свою очередь, определяет как направленность развития, так и потенциальную тропность поражения. Последние не могут не найти отражения в клинике, фазах процесса и др. Особое значение характеристика ЖСС приобретает при коморбидных

состояниях, когда каждая нозология может иметь особый структурный «отпечаток» в элементах, определяющих жесткость: характере эластинового и/или коллагенового каркаса, содержании и соотношениях мукополисахаридных комплексов, хеллатов и т.д. Отсюда становится понятной значимость изменений и изучения, в частности, соотношений типов коллагена в сосудистой стенке (СС). Особенно это касается коморбидных состояний, развившихся у больных с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), ГБ, АТ, ревматическими или системными заболеваниями соединительной ткани [10, 12, 13] и т.д. Здесь, как, впрочем, при изучении состояния ЖСС при любом заболевании, имеет огромное значение выявление особенностей обмена коллагена и эластина, их характеристика, соотношение и др. Специфичность выявленных изменений даст возможность установить правильный диагноз: морфологический и клинический. Таким образом, можно увидеть в коморбидности – единство или общность «в лице СС», а в единстве – разное (специфичное): фазность изменений СС, ее компонентов, характерное для каждого из заболеваний, входящих в коморбидность.

Касаясь некоторых вопросов методологии изучения ЖСС, хотелось бы акцентировать внимание на необходимости применения интегрального подхода в виде изучения клинико-биохимико-генетически-морфологического комплекса – КБГМК, который дает возможность получить наиболее полный объем информации, позволяющий понять причину, этапы развития и степень выраженности изменения СС у конкретного больного. Остановимся вкратце на каждой из составляющих КБГМК.

Клиника. Клиническая составляющая в виде определенной органопатологической – это одна из основных причин, которая заставляет врача обратить особое внимание на состояние и характер изменений сосудов, определяет необходимость самого тщательного целенаправленного обследования сердечнососудистой системы.

Биохимическая часть КБГМК требует более подробного описания, так как она включает определенный комплекс методических приемов, с помощью которых возможно изучение основных биохимических реакций, характеризующих состояние структур соединительнотканного матрикса, от которого собственно и зависит жесткость сосудистой стенки. Для более детального анализа состояния соединительнотканного сосудистого матрикса может быть применена методика изучения функционального состояния коллагенообразующей и коллагене-

нолитической систем [7, 11, 12, 14], эластинообразования и эластинолизиса. Не касаясь клеточных звеньев указанных систем, которые входят в морфологическую часть КБГМП, укажем лишь на теснейшую их взаимосвязь через биохимические продукты обмена и прежде всего – коллагена. На коллагеновый белок приходится 6% массы тела, от 25 до 33% общего белка в организме составляет основу матрикса сосудистой стенки, входит в структуру коллагеновых волокон [21]. Отсюда становится понятной значимость получения информации о состоянии обмена коллагена. Пластическим материалом, необходимым для биосинтеза коллагенового белка, является глюкоза, гликоген и ряд важнейших аминокислот, составляющих молекулу коллагена. Причем коллаген относится к категории гликопротеинов, поскольку содержит различные количества галактозы или галактозилглюкозы, ковалентно связанной с определенными остатками гидроксизина. Типы коллагена во многом различаются составом углеводного компонента. Например, в коллагене I и IV типов значительно больше гидроксизина и углеводного компонента, чем в коллагене I и II типов [24]. Особенностью биосинтеза коллагена является гидроксирование пролина и лизина, превращение их в окипролин и оксизин, причем оксипролин является своеобразной меткой коллагена. Особая значимость пролина состоит в том, что более 80% этой аминокислоты в организме человека идет на биосинтез коллагенового белка. Причем в коллагене более трети аминокислотных остатков приходится на пролин и гидроксипролин, которые стабилизируют тройную спираль коллагена по отношению к действию протеаз [22]. Известно, что пролин в человеческом организме синтезируется из орнитина, а у бактерий основным предшественником пролина является глутамат. В то же время нами было обнаружено [7], что в условиях нарушения функций коллагенообразующей системы, связанной со снижением активности реакций в орнитин-цитруллиновом цикле или утилизации в фибробластах, биосинтез пролина происходит не из орнитина, а прежде всего из глутамата. Путь из глутамата через глутамат-у-семиальдегид и продукт его спонтанной циклизации – P5C – был впервые описан Вогелем и Девисом в 1952 году [34].

Таким образом, состояние цепочки орнитин-пролин-оксипролин составляет биохимическую основу в коллагенообразующей системе организма (КОСО), изменения функционирования которой могут вызвать дезорганизацию соединительнотканного

матрикса сосудов, жесткость сосудистой стенки.

1. Представление о состоянии морфологической части клеточно-биохимического комплекса КОСО может быть получено при изучении характера коллагенового белка и клеточных структур, с которыми связан биосинтез коллагена. Доказано, что «гидроксилирование коллагена является важным фактором выведения его из клетки», так как при ингибировании процесса, протоколлаген (или «атипичный коллаген») накапливается в цитоплазме, нарушается самосборка микрофибрилл и последующие этапы фибриллогенеза. Отсюда ясно, что необходим анализ состояния ультраструктур клеток (фибробластов), ответственных за биосинтез (полисомальный аппарат фибробластов) и выведение коллагенового белка (аппарат Гольджи и цитоплазматический ретикулум). В настоящее время, кроме того, доказано, что проникновение в кровяное русло проколлагена после его созревания в межклеточном пространстве идет с отщеплением N и C-концевых пропептидов проколлагена I типа (NC – КПП-I). Причем количество молекул NC-КПП-I равно (тождественно) количеству синтезированного коллагена. Несмотря на определенную спорность этого положения, (учитывая вышеописанные стадии формирования белковой молекулы), количество NC-КПП-I признано маркером активности синтеза коллагена I типа, наиболее значимого при изучении ДСТ. Доказано, что из 3-х основных типов (всего более 20) коллагенового белка, более 90% всего коллагена составляет именно I тип, представленный в сосудах, сердце, коже, костях, связках и др. [21]. Проведенное нами изучение состояния коллагенообразующей системы [7] свидетельствует, что одно из важнейших мест при морфологическом исследовании (особенно фибробластов, перicyтов, эндотелия сосудов и др.) должно быть отведено электронной микроскопии клеток с морфометрическим анализом удельных площадей полисом, цистерн цитоплазматического ретикула, ядерно-цитоплазматического соотношения и т.д. Кроме того, необходимо применение гистохимических методов, обращая внимание не только на соотношение типов коллагена, но и на общее содержание мукополисахаридов, особенно количество хондроитин-сульфата «В», который оказывает «ориентирующее и стабилизирующее влияние» при формировании соединительнотканного матрикса и при «развитии рубцовой ткани». В морфологической части клеточно-биохимического комплекса следует предусмотреть изучение, кроме кол-

лагеновых, и других волоконных структур: ретикулярных и эластиновых.

Эластиновые волокна – это элементы соединительной ткани, основу которых составляет эластин, состоящий из мономеров тропоэластина, в состав которого входит более 850 аминокислот. Заслуживает особого внимания тот факт, что аминокислоты преимущественно представлены, как и в коллагеновом белке пролином, кроме которого имеются в значительном количестве глицин, валин и аланин [24]. Демпфирующий эффект сосудистой стенки во многом связан с состоянием эластинового каркаса, разрушение которого приводит к «повреждению сосудов с последующим формированием аневризм при васкулитах». Критерием деградации эластина служит нарастание концентрации в моче десмозина, участвующего вместе с изодесмозином в формировании эластиновых (тропоэластиновых) волокон. Предлагаемые в настоящее время доступные методики исследования эластиновых волокон позволяют получить лишь косвенные представления об их структуре. Эластин метаболически и функционально достаточно инертный субстрат, что, в частности, определяет относительную значимость попыток иммунологического подхода к его изучению.

1. Генетическое звено КБГМК представлено группой генов, ответственных как за синтез пролина, так и за биосинтез коллагена [22]. В настоящее время известно более 20 генов, участвующих в формировании и кодировании различных цепей коллагена. Установлено, что эти гены содержат кодирующие последовательности (экзоны), разделенные большими некодирующими последовательностями (интронами). ДНК считывается с образованием мРНК-предшественницы, которая переводится в функциональную мРНК путем расщепления и сращивания, что сопровождается удалением части мРНК, закодированной интронами. Обработанная мРНК покидает ядро и транспортируется к полирибосомам в эндоплазматическом ретикулуме, где образуются полипептидные цепи [22]. Однако следует помнить, что по пути от ДНК к матричной РНК часть генных продуктов (РНК) может подвергаться альтернативному сплайсингу, в результате чего может синтезироваться белок с измененной структурой. Кроме того, известно, что существует класс рибонуклеиновых кислот – микроРНК или малые РНК, которые могут связываться с матричной РНК и блокировать синтез с них белков, в том числе, видимо, и коллагеновых. Однако данных, подтверждающих наше предположение, в доступной литературе не встретилось.

2. Морфологический компонент КБГМП представлен клеточным звеном, участвующим в биосинтезе коллагена и, прежде всего, фибробластами, на плацдарме полисом которых осуществляется утилизация пролина и др. аминокислот, участвующих в синтезе молекулы коллагена. Нами была разработана методика оценки функциональной активности фибробластов с морфометрическим анализом удельных площадей ультраструктур, ответственных за биосинтез коллагена [7].

Интегральный подход и суммарный анализ всех показателей клинико-биохимико-генетико-морфологического комплекса позволяет получить более полное представление как о состоянии коллагенообразования и изменения коллагенового матрикса, так и о жесткости сосудистой стенки в целом.

Таким образом, переключение внимания с выявления жесткости сосудистой стенки на факторы, определяющие и блокирующие саму возможность ее развития, способствует изменению подходов к диагностике (персонифицированной, донозологической), лечению и разработке новых препаратов, способных воздействовать на процессы синтеза и распада коллагена, тормозить формирование коллагеновых структур, которые во многом и определяют выраженность и степень жесткости сосудистой стенки.

### Список литературы

1. Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И. Нецирротический фиброз печени // Российский гастроэнтерологический журнал. – 2000. – № 4. – С. 21–23.
2. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзоров В.А. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 45–50.
3. Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. и соав. Неспецифическое воспаление и структурные изменения артерий у мужчин с гипертонической болезнью среднего и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений // Тер. арх. – 2012. – № 9. – С. 53. – 57.
4. Эндотелиальная дисфункция у больных системной красной волчанкой и взаимосвязь с почечным кровотоком / Н.В. Зеленева, Л.О. Глазун, Э.Н. Оттева, Т.В. Попова // Дальневосточный мед. журнал. – 2009. – №3. – С. 6–9.
5. Кароли Н.А., Ребров А.П. Жесткость артерий у больных системной склеродермией // Тер. архив. – 2011. – № 5. – С. 38–41.
6. Кароли Н.А., Долишняя Г.Р., Ребров А.П. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клини. мед. – 2012. – № 9. – С. 39–42.
7. Кац Я.А. Состояние коллагенообразующей системы у больных ревматизмом до и после введения гидрокортизона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 1974. – 12 с.
8. Кац Я.А. Гипертоническая болезнь и атеросклероз – васкулит. Одно или два заболевания? // 1-ая Всероссийская национальная ассамблея кардиологов. – М., 1998. – С. 45–46.
9. Кац Я.А. Эволюция ревматизма. – Саратов, 2002. – 243 с.

10. Кац Я.А. Дисплазия соединительной ткани – предболезнь некоторых ревматических заболеваний // Человек и лекарство: XIV Российский национальный конгресс. – М., 2007. – С. 365.
11. Кац Я.А. Концептуально-методологическая модель изучения системности дисплазии соединительной ткани // Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики в кардиологии: сб. научных трудов. – Саратов, 2005. – С. 65–67.
12. Кац Я.А. Артериальная гипертония, дисплазия соединительной ткани, атеросклероз, системные заболевания соединительной ткани и единый биохимико-морфологический субстрат болезней // Кардиология 2007: материалы 9-го Всероссийского научно-образовательного форума. – М., 2007. – С. 124–125.
13. Кац Я.А., Скрипцова А.Я. Генез васкулярных заболеваний: гипертоническая болезнь и атеросклероз // Настоящее и будущее кардиологии: материалы 2-го съезда кардиологов Приволжского Федерального округа. – Саратов, 2008. – С. 53–54.
14. Кац Я.А. Диагностика: основы теории и практики: монография. – Саратов, 2012. – 358 с.
15. Логинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени. – М., 1985. – 240 с.
16. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. – М., 1987. – 272 с.
17. Насонов Е.Л. Ревматоидный процесс как общемедицинская проблема // Тер. арх. – 2004. – № 5. – С. 5–7.
18. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции // Сердце. – 2006. – № 5(2). – С. 65–69.
19. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. Болезни сердца и сосудов, 2010, 2: 46-53.
20. Ребров А.П., Никитина Н.М. и соавт. Жесткость сосудов в зависимости от факторов риска развития сердечнососудистых заболеваний // Тер. арх. – 2009. – № 3. – С. 54–55.
21. Стерин Дж. Вест Секреты ревматологии // Бином. – М., 1999. – С. 758.
22. Фомина С.А. Влияние уровня экспрессии генов пути биосинтеза L-пролина и генов центральный путей метаболизма на продукцию L-пролина клетками *Escherichia coli*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 102 с.
23. Форстер О.В., Шварц Ю.Г. Существует ли взаимосвязь между степенью дисплазии соединительной ткани, «инфекционным грузом» и фибрилляцией предсердий у больных ишемической болезнью сердца? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 3(6), ч. II. – С. 55–59.
24. Хаким А., Клуни Г., Хак И. Справочник по ревматологии. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – С. 560.
25. Чазов Е.И. Взгляд из прошлого в будущее // Тер. арх. – 2004. – № 6. – С. 8–15.
26. Показатели воспаления, Chlamydia pneumoniae и дисперсия интервала QT у больных с ишемической болезнью сердца и пароксизмальной фибрилляцией предсердий / Ю.Г. Шварц, Н.В. Маршалкина, Д.В. Елисеев, Э.А. Федотов, Е.Е. Коц // Вестник аритмологии. – 2001. – № 23. – С. 15–19.
27. Шварц Ю.Г., Маршалкина Н.А., Федотов Э.А. Инфекционные факторы риска у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сердечной недостаточностью и пароксизмальной мерцательной аритмией // Сердечная недостаточность. – 2005. – № 1. – С. 22 – 24.
28. Шилкина Н.П., Дряженкова И.В. Системные васкулиты и атеросклероз // Тер. арх. – 2007. – № 3. – С. 84–92.
29. Артериальная гипертония и системный воспалительный процесс: современное состояние проблемы /

Н.П. Шилкина, И.Е. Юнонин, С.А. Столярова, Э.В. Михайлова // Тер. арх. – 2008. – № 5. – С. 91–96.

30. Шилкина Н.П., Савина Ж.Е., Юнонин И.Е. и соав. Параметры жесткости сосудистой стенки у пациентов с системной красной волчанкой и гипертонической болезнью // Клини. фармакол. и терапия. – 2012. – № 21 (3). – С. 54–57.

31. Шилкина Н.П., Юнонин И.Е. и др. Маркеры активации эндотелия при ревматоидном артрите. Тер. арх 2012, 8: 29-32.

32. Bissell D.M., Friedman S.L., Maher J.J., Roll F.J. Connective tissue biology and hepatic fibrosis: Report of a conference // Hepatology. – 1990. – Vol. 11. 3. – P. 488–498.

33. De Vos M., Baruer F., Cuveher C. Congenital hepatic fibrosis // J. Hepatol. – 1988. – Vol. 6. 2. – P. 222–228.

34. Kaplan N.M., Clinical Hypertension. – 9th ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – № 3. – 86 p.

35. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. Et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // Eur Heart J. – 2006. – № 27. – P. 2588–2605.

36. Laurent S., Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? // J Nephrol. – 2007. – № 20 (Suppl 12). – P. 45–50.

37. Libby P., Ridker P., Maseri A., Inflammation and atherosclerosis // Circulation. – 2002. – № 105. – P. 1135–1147.

38. Glass C.K., Witztum J.L. Atherosclerosis: the road ahead // Cell. – 2001. – № 104. – P. 503–511.

39. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // N. Engl. J. Med. – 1999. – № 340. – P. 115–126.

40. Sarin S., Mehra N., Agarwal A. et al. Familial aggregation in noncirrhotic portal fibrosis: A report of four families // Am J. Gastroenterol. – 1987. – Vol. 82, 11. – P. 1130–1133.

41. Soltesz P., Der H., Kerekes G. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment // Autoimmun Rev. – 2011. – № 10 (7). – P. 416–425.

42. Vogel, H.J., B.D. Davis. Glutamic  $\gamma$ -semialdehyde and  $\Delta^1$ -pyr- roline-5-carboxylic acid, intermediates in the biosynthesis of proline // J. Am. Chem. Soc. – 1952. – № 74. – P. 109–112.

43. Yildiz M. et al. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders // Cardiovascular Med. J. – 2010. – № 4. – P. 83–88.

## References

1. Valenkevich L.N., Jahontova O.I. Necirroticheskij fibroz pečeni. Rossijskij gast-rojenterologicheskij zhurnal 2000, 4:21–23.

2. Gel'cer B.I., Brodskaja T.A., Nevzorov V.A. Ocenka arterial'noj rigidnosti u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezni'ju legkih. Pul'monologija 2008, 1: 45–50.

3. Dmitriev V.A., Oshhepkova E.V., Titov V.N. i soav. Nespecificcheskoe vospalenie i strukturnye izmenenija arterij u muzhchin s gipertonicheskoj bolezni'ju srednego i vysokogo riska razvitiija serdechno-sosudistyh oslozhnenij. Ter. arh 2012, 9: 53–57.

4. Zeleneva N.V., Glazun L.O., Otteva Je.N., Popova T.V. Jendotelial'naja disfunkcija u bol'nyh sistemnoj krasnoj volchankoj i vzaimosvjaz' s poचेchnym krovotokom. Dal'nevostochnyj med. zhurnal, 2009, 3: 6–9.

5. Karoli N.A., Rebrov A.P. Zhestkost' arterij u bol'nyh sistemnoj sklerodermiej. Ter. arhiv 2011, 5: 38–41.

6. Karoli N.A., Dolishnjaja G.R., Rebrov A.P. Arterial'naja rigidnost' u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezni'ju legkih. Klin. med. 2012, 9: 39–42.

7. Kac Ja.A. Sostojanie kollagenobrazujushhej sistemy u bol'nyh revmatizmom do i posle vvedeniija gidrokortizona: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saratov, 1974. 12 p.

8. Kac Ja.A. Gipertonicheskaja bolezni' i ateroskleroz – vaskulit. Odno ili dva zaboleva-nija? // V kn.: 1-aja Vserossijskaja nacional'naja assambleja kardiologov. Moskva. 1998; 45–46.

9. Kac Ja.A. Jevoljucija revmatizma. Saratov. 2002. 243 p.

10. Kac Ja.A. Displazija soedinitel'noj tkani – predbolezni' nekotoryh revmaticheskikh zabolevanij. XIV Rossijskij nacional'nyj kongress «Chelovek i lekarstvo». Moskva. 2007, pp. 365.

11. Kac Ja.A. Konceptual'no-metodologicheskaja model' izuchenija sistemnosti displazii soedinitel'noj tkani // V kn.: Sovremennye aspekty diagnostiki, lechenija i profilaktiki v kardiologii. Sb. nauchnyh trudov. Saratov, 2005. pp. 65–67.

12. Kac Ja.A. Arterial'naja gipertonija, displazija soedinitel'noj tkani, ateroskleroz, sistemnye zabolevanija soedinitel'noj tkani i edinyj biohimiko-morfologicheskij sub-strat boleznej. Materialy 9-go Vserossijskogo nauchno-obrazovatel'nogo foruma «Kardio-logija 2007». Moskva. 2007. pp. 124–125.

13. Kac Ja.A., Skripčova A.Ja. Genez vaskuljarnyh zabolevanij: gipertonicheskaja bolezni' i ateroskleroz. //V sb. materialov 2-go sezda kardiologov Privolzhskogo Federal'nogo okruga «Nastojashhee i budushhee kardiologii», Saratov, 2008, pp. 53–54.

14. Kac Ja.A. Diagnostika: osnovy teorii i praktiki: Monografija. – Saratov. 2012. 358 p.

15. Loginov A.S., Aruin L.I. Klinicheskaja morfologija pečeni. M. 1985. 240 p.

16. Loginov A.S., Blok Ju.E. Hronicheskie gepatity i cirrozy pečeni. M. 1987. 272 p.

17. Nasonov E.L. Revmatoidnyj process kak obshhe-meditsinskaja problema. Ter. Arh. 2004, 5: 5–7.

18. Orlova Ja.A., Ageev F.T. Zhestkost' arterij kak integral'nyj pokazatel' serdechno-sosudistogo riska fiziologija, metody ocenki i medikamentoznoj korrekcii. Serdce 2006, 5(2): 65–69.

19. Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Kardiovaskuljarnye faktory riska pri revmaticheskikh zabolevanijah: svjaz' s vospaleniem. Bolezni serdca i sosudov, 2010, 2: 46–53.

20. Rebrov A.P., Nikitina N. M. i soav. Zhestkost' sosudov v zavisimosti ot faktorov riska razvitiija serdechnososudistyh zabolevanij. Ter. arh. 2009, 3: 54–55.

21. Sterin Dzh. Vest Sekrety revmatologii. Binom, M. 1999. pp. 758.

22. Fomina S.A. Vlijanie urovnja jekspressii genov puti biosinteza L-prolina i genov central'nyj putej metabolizma na produkciju L-prolina kletkami Escherichia coli. Avto-ref. ...kand. med. nauk. Moskva. 2005. 102 p.

23. Forster O.V., Shvarc Ju.G. Sushhestvuet li vzaimosvjaz' mezhdju stepen'ju displazii soedinitel'noj tkani, «infekcionnym gruzom» i fibrilljaciej predserdij u bol'nyh ishemicheskoj bolezni'ju serdca? // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2004, 3(6), ch. II. pp. 55–59.

24. Hakim A., Kluni G., Hak I. Spravochnik po revmatologii. GJeOTAR –Media. 2010. p. 560.

25. Chazov E.I. Vzglyad iz proshlogo v budushhee. Ter. arh. 2004; 6: 8–15.

26. Shvarc Ju.G., Marshalkina N.V., Eliseev D.V., Fedotov Je.A., Koc E.E. Pokazateli vospalenija, Chlamydia pneumonia i dispersija intervala QT u bol'nyh s ishemicheskoj bolezni'ju serdca i paroksizmal'noj fibrilljaciej predserdij. Vestnik aritmologii. 2001, 23: 15–19.

27. Shvarc Ju. G., Marshalkina N. A., Fedotov Je. A. Infekcionnye faktory riska u bol'nyh ishemicheskoj bolezni'ju serdca v sochetanii s serdechnoj nedostatochnost'ju i paro-ksizmal'noj mercatel'noj aritmiej // Serdechnaja nedostatochnost'. 2005, 1: 22–24.

28. Shilkina N.P., Drjazhenkova I.V. Sistemnye vaskulity i ateroskleroz. *Ter. arh.* 2007, 3: 84–92.
29. Shilkina N.P., Junonin I.E., Stoljarova S.A., Mihajlova Je.V. Arterial'naja giper-tonija i sistemnyj vospalitel'nyj process: sovremennoe sostojanie problemy. *Ter. Arh.* 2008, 5: 91–96.
30. Shilkina N.P., Savina Zh.E., Junonin I.E. i soav. Parametry zhestkosti sosudistoj stenki u pacientov s sistemnoj krasnoj volchankoj i gipertonicheskoj bolezni'ju. *Klin. farmakol. i terapija* 2012; 21 (3): 54–57.
31. Shilkina N.P., Junonin I.E. i dr. Markery aktivacii jendotelija pri revmatoidnom artrite. *Ter.arh* 2012, 8: 29–32.
32. Bissell D.M., Friedman S.L., Maher J.J., Roll F.J. Connective tissue biology and hepatic fibrosis: Report of a conference *Hepatology* 1990. Vol. 11. 3: 488–498.
33. De Vos M., Baruer F., Cuveher C. Congenital hepatic fibrosis *J. Hepatol* 1988. Vol. 6. 2: 222–228.
34. Kaplan N.M., *Clinical Hypertension*. 9<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2006, 3: 86.
35. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. Et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.*, 2006, 27: 2588–2605.
36. Laurent S., Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol* 2007, 20 (Suppl 12): 45–50.
37. Libby P., Ridker P., Maseri A., Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002, 105: 1135–1147.
38. Glass C.K., Witztum J.L. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001, 104: 503–511.
39. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340: 115–126.
40. Sarin S., Mehra N., Agarwal A. et. al. Familial aggregation in noncirrhotic portal fibrosis: A report of four families *Am J. Gastroenterol.* 1987 (Vol. 82), 11: 1130–1133.
41. Soltész P., Der H., Kerekes G. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmun Rev.*, 2011, 10 (7): 416–425.
42. Vogel, H.J., B.D. Davis. Glutamic  $\gamma$ -semialdehyde and D1-pyr- roline-5-carboxylic acid, intermediates in the biosynthesis of proline. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74:109–112.
43. Yildiz M. et al. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders. *Cardiovascular Med. J.*, 2010, 4: 83–88.

**Рецензенты:**

Козлова И.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии лечебного и стоматологического факультетов, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава 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 04.04.2013.

УДК 616.151.5 – 085.357

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТАХ ЭРИТРОПОЭТИНА

<sup>1</sup>Осиков М.В., <sup>2</sup>Григорьев Т.А., <sup>1</sup>Федосов А.А.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Минздрава России», Челябинск, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;

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

В работе представлены сведения о структуре эритропоэтина, его лиганд-рецепторных взаимодействиях, внутриклеточных мессенджерах трансдукции сигнала и связанных с ними протекторных свойства эритропоэтина в неэритропоэтических тканях. Декларированы результаты анализа современных данных отечественных и зарубежных исследователей о гемостазиологических эффектах эритропоэтина, реализуемых на уровне тромбоцитов, эндотелиоцитов, плазменных протеолитических систем фибринообразования, фибринолиза, противосвертывающей системы в условиях дефицита эндогенного эритропоэтина у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Продемонстрировано, что на феноменологическом уровне накоплен обширный материал о влиянии эритропоэтина на количество и функциональную активность тромбоцитов, функциональное состояние эндотелиоцитов и плазменных протеолитических систем, участвующих в гемостазе, однако представленные сведения неоднозначны и не формируют целостной картины о механизмах гемостазиологических эффектов эритропоэтина, что требует проведения дополнительных комплексных и широкомасштабных исследований, которые расширят показания для применения эритропоэтина в клинической практике с целью коррекции нарушений в системе гемостаза.

**Ключевые слова:** эритропоэтин, гемостаз, тромбоциты, свертывание крови, хроническая почечная недостаточность

## MODERN CONCEPTS OF ERYTHROPOIETIN HEMOSTASIOLOGIC EFFECTS

<sup>1</sup>Osikov M.V., <sup>2</sup>Grigoryev T.A., <sup>1</sup>Fedosov A.A.

<sup>1</sup>Chelyabinsk State Medical Academy of Health Ministry of Russia, Chelyabinsk, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;

<sup>2</sup>Chelyabinsk Regional Hospital, Chelyabinsk, e-mail: aya111@mail.ru

The paper provides information on the structure of erythropoietin, its ligand-receptor interactions, intracellular messengers of signal transduction and related protective properties of erythropoietin in non-erythropoietic tissues. The results of the analysis of recent Russian and foreign researchers' data of erythropoietin hemostasiologic effects present at platelets, endothelial cells, and plasma proteolytic systems of fibrin formation, fibrinolysis and anticoagulation system in case of deficiency of endogenous erythropoietin in patients with end-stage chronic renal failure were declared. The phenomenological level accumulated extensive data on the effect of erythropoietin on the platelet number and functional activity as well as functional state of endothelial cells and plasma proteolytic systems involved in hemostasis. However, the presented data are ambiguous and do not create a complete picture of the mechanisms of erythropoietin hemostasiologic effects, thus additional complex and large-scale studies have to be performed to expand the indications for erythropoietin administration in clinical practice and correct hemostatic disorders.

**Keywords:** erythropoietin, hemostasis, platelets, blood clotting, chronic renal failure

1. *Эритропоэтин: особенности структурной организации, лиганд-рецепторных взаимодействий, внутриклеточные мессенджеры трансдукции сигнала.* Эритропоэтин (ЭПО) – гликопротеин с молекулярной массой 30400 Д, имеет в составе молекулы до 40% углеводов, в т.ч. 14 остатков сиаловой кислоты. В эмбриональном периоде ЭПО в основном продуцируется клетками печени, в дальнейшем – пери- и тубулярными клетками почек. Стимулом для синтеза ЭПО является снижение содержания кислорода в клетках, приводящее к формированию гипоксией индуцируемого фактора-1 (HIF-1) с последующей продукцией мРНК и собственно ЭПО [1]. Ген ЭПО содержит участок, комплементарный HIF-1a, связывание с которым запускает транскрип-

цию мРНК ЭПО. В течение 30 минут после начала гипоксии экспрессия HIF-1 уже определяется в клетках. Основной точкой приложения действия ЭПО являются бурст- и колониеобразующие единицы гранулоцитарно-моноцитарно-мегакариоцитарно-эритроцитарные, на которых имеются специфические рецепторы. ЭПО отвечает за пролиферацию, дифференцировку и угнетение апоптоза в этих клетках, при этом главным эффектом ЭПО является снижение скорости апоптоза эритроидных клеток-предшественниц в костном мозге. ЭПО оказывает действие через поверхностные рецепторы, количество которых не превышает 1000 на одну клетку. Рецепторы к ЭПО обнаружены также на клетках нервной ткани, яичников и яичек, матки, гладкомышечных

клетках сосудов, кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, эпителии легких и почечных канальцев [24]. Эти клетки способны не только экспрессировать рецепторы ЭПО, некоторые из них способны синтезировать сам ЭПО. Наличие таких потенций позволяет предположить, что ЭПО выполняет ряд функций, отличных от гемопозитической [1, 31].

Внутриклеточная сигнализация, опосредующая пролиферацию и дифференцировку клеток после образования эритропоэтин-рецепторного комплекса, включает RAS-митогенактивирующую протеинкиназу, Akt/фосфатидилинозитол-3-киназу, JAK-2, транскрипционные факторы STAT-5, GATA-1, GATA-2, NF-2, NF-κB и др. На негемопозитических клетках рецептор ЭПО ассоциирован с субъединицей βcR, входящей в состав рецептора КСФ-ГМ, ИЛ-3, ИЛ-5. Полагают, что рецептор ЭПО и субъединица βcR соэкспрессируются на поверхности нейронов, нефроцитов, гепатоцитов, кардиомиоцитов, эндотелиоцитов, формируя гетеродимерный комплекс [14].

Протекторный эффект ЭПО в незритропоэтических тканях может быть опосредован связыванием с рецептором-1 фактора некроза опухолей и последующей активацией транскрипционных факторов JAK-2 и NF-κB [31]. При этом в клетках происходит фосфорилирование ряда протеинкиназ: STAT-5, Akt, ERK, Ras [27]. Комбинация ЭПО с инсулиноподобным фактором роста-1 усиливает защитный эффект ЭПО, в частности, в отношении нервной ткани через активацию фосфатидилинозитол-3-киназного/Akt/GSK-3β сигнального пути [19]. Антиапоптогенный эффект ЭПО реализуется за счет активации генов «семейства» bcl-2, bcl-XL и блокады соответствующих каспаз: 3, 7, 8, 9, а также регуляции активности проапоптогенных генов, например, bax и DP5 [22]. Показано, что нейропротекторный эффект ЭПО при экспериментальной модели ишемии-реперфузии головного мозга, а именно противоотечное действие, обусловлено не только вышеуказанными сигнальными путями апоптоза, но и вовлечением в процесс белка аквапорина-4 [15].

**2. Плейотропные эффекты эритропоэтина: общая характеристика.** Поиск эндогенных регуляторов гомеостаза мультитропного действия является актуальной и клинически востребованной задачей современной медицины [2, 3, 5–7]. В 1987 году Eschbach J.W. and al. впервые сообщили об успешном прохождении клинических испытаний рекомбинантного ЭПО для коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН). В 2000 году Eschbach J.W. опубликовал основные прин-

ципы лечения анемии с помощью ЭПО. Несомненно, клиническая важность коррекции анемии у больных с ХПН первостепенна тем не менее в последнее время появились сведения о других, плейотропных эффектах ЭПО [17, 21]. В частности, установлено позитивное влияние ЭПО на аффективный статус, психофизиологический статус, функциональное состояние вегетативной нервной системы у больных ХПН, реализуемое за счет антианемического и дезинтоксикационного действия [8, 10].

**3. Гемостазиологические эффекты эритропоэтина.** У больных ХПН после применения ЭПО в течение 12 недель наблюдается сокращение времени кровотечения, увеличение среднего объема и улучшение адгезии тромбоцитов. В условиях интактного организма ЭПО способен оказывать двоякий эффект на количество тромбоцитов в крови: малые дозы стимулируют их продукцию, при назначении больших – наблюдается двухфазный характер ответа: после фазы стимуляции наблюдается снижение числа тромбоцитов [13]. Vinhas J. and al. (1991) указывают, что ЭПО улучшает агрегацию тромбоцитов, а также укорачивает АПТВ. В перфузионных экспериментах *in vitro* было показано, что ЭПО улучшает взаимодействие тромбоцитов и субэндотелиальных структур. При измерении уровня растворимого Р-селектина в плазме оказалось, что прирост его был выше у пациентов, получающих ЭПО [29]. Установлено, что ЭПО-терапия усиливает спонтанную агрегацию тромбоцитов в цельной крови, а назначение больным ХПН аспирина полностью нивелирует данный эффект.

Нами в экспериментальных условиях *in vivo*, *in vitro*, а также у больных ХПН в условиях дефицита эндогенного ЭПО установлено, что применение ЭПО у больных с терминальной стадией ХПН снижает выраженность геморрагического синдрома в связи с повышением количества тромбоцитов в периферической крови, восстановлением тромбоцитарно-клеточных взаимодействий, функциональной активности тромбоцитов и эндотелиоцитов. Механизм гемостазиологических эффектов ЭПО реализуется за счет антианемического, ПОЛ-ограничивающего и дезинтоксикационного действия [4, 9, 11].

В культуре эндотелиоцитов ЭПО повышает содержание внутриклеточного кальция в покоящейся клетке, а также усиливает высвобождение кальция в ответ на норадреналин и ангиотензин-II [12]. В культуре эндотелиальных клеток и при экспериментальной патологии ЭПО оказывает пролиферативный и хемотаксический эффект,

особенно выраженный в постишемическом периоде [23]. Внутривенное введение ЭПО в дозе 100–500 ЕД/кг здоровым людям вызывает активацию эндотелиоцитов: значимый прирост уровня Е-селектина более чем на 100%, а также увеличение содержания Р-селектина и VCAM-1.

Применение ЭПО у больных с терминальной стадией ХПН в течение 16 недель наряду с коррекцией времени кровотечения приводит к повышению уровня фибриногена, фактора VIII, vWF и числа тромбоцитов. Данные изменения коагуляционного гемостаза могли бы быть отнесены на счет действия ЭПО как фактора, корригирующего анемию. Однако данное предположение опровергается тем, что укорочение времени кровотечения наблюдается уже через несколько дней после начала терапии ЭПО, когда уровень гемоглобина и гематокрит у ряда пациентов еще не изменяются. При этом в первые дни терапии ЭПО, когда основные показатели гемостаза (число тромбоцитов, ПТВ, АПТВ, уровень фибриногена) еще не изменяются, наблюдается снижение уровня антитромбина и плазминогена [32]. Некоторые исследователи приводят данные об отсутствии влияния ЭПО на внешний путь свертывания крови [16]. Оценка влияния ЭПО на активность противосвертывающей системы у больных ХПН показала, что уже через 1 месяц после начала терапии снижается уровень протеинов S и C, через 6 месяцев он нормализуется, но свободная фракция по-прежнему остается низкой, через 12 месяцев уровень протеинов S и C не отличается от исходного. Авторы сделали вывод, что нарушения антикоагулянтной защиты, наблюдаемые в начале ЭПО-терапии, полностью нивелируются в течение 1 года [18]. Christensson A.G. and al. (2001) показали, что колебания уровня протеина S вообще являются единственным значимым изменением системы гемостаза у больных ХПН при ЭПО-терапии.

Данные о влиянии ЭПО на систему фибринолиза также противоречивы: Opatny K. Jr. and al. (1995) показали, что терапия ЭПО в течение 10 недель не приводит к каким-либо изменениям активности и уровня t-РА и РА1, как базальных, так и определяемых после венозной гиперемии. Эти же авторы полагают, что применение ЭПО при ХПН не оказывает влияния на показатели тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, а также антикоагулянтной системы. Другие исследователи считают, что ЭПО повышает фибринолитическую активность, укорачивает время эуглобулинового лизиса. Pawlak K. and al. приводят данные, что назначение ЭПО оказывает нормализующий

эффект на систему фибринолиза, если какие-либо показатели были исходно изменены, то через 8–12 месяцев терапии они нормализуются [28].

Механизм действия ЭПО на систему гемостаза в целом следует считать малоизученным. Заслуживают внимания сообщения Malyszko J. and al. о роли серотонинергических процессов: улучшение ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне ЭПО положительно коррелирует с уровнем серотонина в плазме и тромбоцитах [25]. Bogawski J. and al. (1998) пытались развить данную идею и смогли показать, что у больных ХПН, получающих ЭПО, имеется положительная корреляция между агрегацией тромбоцитов, уровнем серотонина в тромбоцитах и их количеством. Активно обсуждается вопрос о связи гемостазиологических и эпителиоэтических эффектов ЭПО. Wirtz J.J. and al. (1992) при повышении гематокрита у больных ХПН с 19 до 34% наблюдали достоверное укорочение времени кровотечения, увеличение количества тромбоцитов, снижение порога реактивности тромбоцитов на АДФ, а из плазменных компонентов противосвертывающей системы – снижение активности протеинов С и S. Некоторые исследователи установили, что назначение ЭПО больным ХПН вызывает достоверное повышение вязкости цельной крови при неизменных показателях вязкости плазмы и деформальности эритроцитов, а коррекция времени кровотечения под влиянием ЭПО, по их мнению, вообще не связана с улучшением функции тромбоцитов, а обусловлена только повышением гематокрита [30].

Учитывая высокую значимость процессов свободно-радикального окисления в патогенезе нарушений гемостаза, мы проанализировали данные об антиоксидантном эффекте ЭПО. Так, Eiselt and al. (2000) приводят данные о том, что у больных ХПН, не получающих ЭПО, уровень антиоксидантных систем в эритроцитах, а также СОД плазмы достоверно ниже, чем у здоровых доноров и больных ХПН, находящихся на ЭПО-терапии. Сведения о влиянии ЭПО на процессы свободно-радикального окисления при ХПН неоднозначны. Применение ЭПО у больных ХПН нормализует уровень глутатиона. Приводят и противоположные данные: у всех обследованных диализных больных независимо от ЭПО-терапии был повышен уровень ТБК-положительных продуктов, а уровень антиоксидантных ферментов повышен по сравнению со здоровыми донорами, то есть имеются признаки как оксидативного стресса, так и компенсаторной активации антиоксидантных систем [26].

Считают, что ЭПО может оказывать антиоксидантный эффект за счет активации гемоксигеназы-1 и глутатионпероксидазы, а также снижения внутриклеточного содержания железа (II). Само по себе повышение уровня эритроцитов также может оказывать антиоксидантный эффект [20].

Таким образом, на современном этапе развития медицинской науки на феноменологическом уровне накоплен обширный материал о влиянии ЭПО на системы гемостаза и антигемостаза, количество и функциональную активность тромбоцитов, функциональное состояние эндотелиоцитов и плазменных протеолитических систем, участвующих в гемостазе. Представленные сведения неоднозначны и не формируют целостной картины о механизмах гемостазиологических эффектов ЭПО, что требует проведения дополнительных комплексных и широкомасштабных исследований для расширения показаний применения эритропоэтина в клинической практике с целью коррекции нарушений в системе гемостаза.

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

#### Список литературы

1. Захаров Ю.М. Цитопротекторные функции эритропоэтина // Клиническая нефрология. – 2009. – № 1. – С. 16–21.
2. Осиков М.В. Анализ эфферентных свойств церулоплазмينا и альфа-1-кислого гликопротеина при экспериментальном перитоните / М.В. Осиков, Л.В. Кривохижина, А.В. Мальцев // Эфферентная терапия. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 36–39.
3. Осиков М.В. Гемостазиологические эффекты альфа-1-кислого гликопротеина при экспериментальном септическом перитоните / М.В. Осиков, Е.В. Макаров, Л.В. Кривохижина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 8. – С. 143–145.
4. Осиков М.В. Влияние гемодиализа на процессы свободно-радикального окисления у больных хронической почечной недостаточностью / М.В. Осиков, В.Ю. Ахматов, Л.В. Кривохижина // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2007. – № 16 (71). – С. 95–97.
5. Осиков М.В. Влияние альфа-1-кислого гликопротеина на процессы свободно-радикального окисления при экспериментальной печеночной недостаточности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 7. – С. 29–31.
6. Осиков М.В. Реактивные изменения клеточно-гуморальной системы организма как типовой патологической процесс и его регуляция реактантами острой фазы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 2008. – 44 с.
7. Осиков М.В. Роль орозомукоида в регуляции активности систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 7. – С. 27–30.
8. Осиков М.В. Анализ гематологических эффектов эритропоэтина у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на диализе / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, Л.В. Кривохижина, В.Ю. Ахматов // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2009. – № 20 (153). – С. 79–82.
9. Осиков М.В. Роль эритропоэтина в коррекции нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9–3. – С. 462–466.
10. Осиков М.В. К вопросу о механизме влияния эритропоэтина на аффективный статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, А.А. Федосов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7–1. – С. 140–145.
11. 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.
12. Akimoto T. Erythropoietin modulates angiotensin II- or noradrenaline-induced Ca(2+) mobilization in cultured rat vascular smooth-muscle cells / T. Akimoto, E. Kusano, N. Fujita et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16, № 3. – P. 491–499.
13. Beguin Y. Erythropoietin and platelet production / Y. Beguin // Haematologica. – 1999. – Vol. 84, № 6. – P. 541–547.
14. Brines M.L. The therapeutic potential of erythropoiesis-stimulating agents for tissue protection: a tale of two receptors / M. Brines // Blood Purif. – 2010. – Vol. 29, № 2. – P. 86–92.
15. Brissaud O. Short-term effect of erythropoietin on brain lesions and aquaporin-4 expression in a hypoxic-ischemic neonatal rat model assessed by magnetic resonance diffusion weighted imaging and immunohistochemistry / O. Brissaud, F. Villega, J. Konsman // Pediatr. Res. – 2010. – Vol. 68, № 2. – P. 123–127.
16. Bronowicz A. Effect of erythropoietin on tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in uremic hemodialysis patients / A. Bronowicz, H. Perkowski, K. Pawlak // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2004. – Vol. 112, № 1. – P. 787–796.
17. Cariou A. Extra-hematopoietic effects of erythropoietin / A. Cariou, S. André, Y.E. Claessens // Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug. Targets. – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 173–178.
18. Jaar B. Effects of long-term treatment with recombinant human erythropoietin on physiologic inhibitors of coagulation / B. Jaar, A. Denis, B. Viron et al. // Am. J. Nephrol. – 1997. – Vol. 17, № 5. – P. 399–405.
19. Kang Y.J. Erythropoietin plus insulin-like growth factor-I protects against neuronal damage in a murine model of human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders / Y.J. Kang, M. Digicaylioglu, R. Russo // Ann. Neurol. 2010. – Vol. 68, № 3. – P. 342–352.
20. Katavetin P. Antioxidative effects of erythropoietin / P. Katavetin, K. Tungsanga, S. Eiam-Ong // Kidney Int. Suppl. – 2007. – Vol. 107. – P. 10–15.
21. Kes P. Pleiotropic effects of erythropoietin / P. Kes, N. Basić-Jukić, V. Furić-Cunco // Acta Med. Croatica. – 2009. – Vol. 63. – P. 46–53. – Suppl. 1.
22. Kim M.S. The neuroprotective effect of recombinant human erythropoietin via an antiapoptotic mechanism on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats / M.S. Kim, Y.K. Seo, H.J. Park // Korean J. Pediatr. – 2010. – Vol. 53, № 10. – P. 898–908.
23. Kim Y.J. Systemic injection of recombinant human erythropoietin after focal cerebral ischemia enhances oligodendroglial and endothelial progenitor cells in rat brain / Y.J. Kim, Y.W. Jung // Anat. Cell. Biol. – 2010. – Vol. 43, № 2. – P. 140–149.
24. Lappin T. The cellular biology of erythropoietin receptors / T. Lappin // The Oncologist. – 2003. – Vol. 8, № 1. – P. 15–18.
25. Malyszko J. Hemostasis, platelet function and serotonin in acute and chronic renal failure / J. Malyszko, J.S. Malyszko, D. Pawlak et al. // Thromb. Res. – 1996. – Vol. 83, № 5. – P. 351–361.
26. Mircescu G. Influence of epoetin therapy on the oxidative stress in haemodialysis patients / G. Mircescu, C. Capusa, I. Stoian // Nephron. Clin. Pract. – 2005. – Vol. 100, № 4. – P. 126–132.
27. Nairz M. Erythropoietin contrastingly affects bacterial infection and experimental colitis by inhibiting nuclear factor-κB-inducible immune pathways / M. Nairz, A. Schroll, A.R. Moschen // Immunity. – 2011. – Vol. 34, № 1. – P. 61–74.

28. Pawlak K. Effects of long-term erythropoietin therapy on fibrinolytic system in haemodialyzed patients / K. Pawlak, D. Pawlak, M. Mysliwiec // *Thromb. Res.* – 2008. – Vol. 121, № 6. – P. 787–791.
29. Stasko J. Soluble P-selectin during a single hemodialysis session in patients with chronic renal failure and erythropoietin treatment / J. Stasko, P. Galajda, J. Ivanková et al. // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2007. – Vol. 13, № 4. – P. 410–415.
30. Stenver D. The effect of erythropoietin on platelet function and fibrinolysis in chronic renal failure / D. Stenver, L. Jeppesen, B. Nielsen et al. // *Inl. J. Artif. Organs.* – 1994. – Vol. 17, № 3. – P. 141–145.
31. 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.
32. Tsao C.J. The effect of recombinant human erythropoietin on hemostatic status in chronic uremic patients / C.J. Tsao, R.H. Kao, T.Y. Cheng et al. // *Int. J. Hematol.* – 1992. – Vol. 55, № 2. – P. 197–203.
17. Cariou A. Extra-hematopoietic effects of erythropoietin / A. Cariou, S. André, Y.E. Claessens // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug. Targets.* 2008. Vol. 8, no. 3. pp. 173–178.
18. Jaar B. Effects of long-term treatment with recombinant human erythropoietin on physiologic inhibitors of coagulation / B. Jaar, A. Denis, B. Viron et al. // *Am. J. Nephrol.* 1997. Vol. 17, no. 5. pp. 399–405.
19. Kang Y.J. Erythropoietin plus insulin-like growth factor-I protects against neuronal damage in a murine model of human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders / Y.J. Kang, M. Digicaylioglu, R. Russo // *Ann. Neurol.* 2010. Vol. 68, no. 3. pp. 342–352.
20. Katavetin P. Antioxidative effects of erythropoietin / P. Katavetin, K. Tungsanga, S. Eiam-Ong // *Kidney Int. Suppl.* 2007. Vol. 107. pp. 10–15.
21. Kes P. Pleiotropic effects of erythropoietin / P. Kes, N. Basić-Jukić, V. Furić-Cunko // *Acta Med. Croatica.* 2009. Vol. 63. pp. 46–53. Suppl. 1.
22. Kim M.S. The neuroprotective effect of recombinant human erythropoietin via an antiapoptotic mechanism on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats / M.S. Kim, Y.K. Seo, H.J. Park // *Korean J. Pediatr.* 2010. Vol. 53, no. 10. pp. 898–908.
23. Kim Y.J. Systemic injection of recombinant human erythropoietin after focal cerebral ischemia enhances oligodendroglial and endothelial progenitor cells in rat brain / Y.J. Kim, Y.W. Jung // *Anat. Cell. Biol.* 2010. Vol. 43, no. 2. pp. 140–149.
24. Lappin T. The cellular biology of erythropoietin receptors / T. Lappin // *The Oncologist.* 2003. Vol. 8, no. 1. pp. 15–18.
25. Malyszko J. Hemostasis, platelet function and serotonin in acute and chronic renal failure / J. Malyszko, J.S. Malyszko, D. Pawlak et al. // *Thromb. Res.* 1996. Vol. 83, no. 5. pp. 351–361.
26. Mircescu G. Influence of epoetin therapy on the oxidative stress in haemodialysis patients / G. Mircescu, C. Capusa, I. Stoian // *Nephron. Clin. Pract.* 2005. Vol. 100, no. 4. pp. 126–132.
27. Nairz M. Erythropoietin contrastingly affects bacterial infection and experimental colitis by inhibiting nuclear factor- $\kappa$ B-inducible immune pathways / M. Nairz, A. Schroll, A.R. Moschen // *Immunity.* 2011. Vol. 34, no. 1. pp. 61–74.
28. Pawlak K. Effects of long-term erythropoietin therapy on fibrinolytic system in haemodialyzed patients / K. Pawlak, D. Pawlak, M. Mysliwiec // *Thromb. Res.* 2008. Vol. 121, no. 6. pp. 787–791.
29. Stasko J. Soluble P-selectin during a single hemodialysis session in patients with chronic renal failure and erythropoietin treatment / J. Stasko, P. Galajda, J. Ivanková et al. // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2007. Vol. 13, no. 4. P. 410–415.
30. Stenver D. The effect of erythropoietin on platelet function and fibrinolysis in chronic renal failure / D. Stenver, L. Jeppesen, B. Nielsen et al. // *Inl. J. Artif. Organs.* 1994. Vol. 17, no. 3. pp. 141–145.
31. 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, no. 105. pp. 6185–6190.
32. Tsao C.J. The effect of recombinant human erythropoietin on hemostatic status in chronic uremic patients / C.J. Tsao, R.H. Kao, T.Y. Cheng et al. // *Int. J. Hematol.* 1992. Vol. 55, no. 2. pp. 197–203.

### References

1. Zaharov Ju.M. *Klinicheskaja nefrologija*, 2009, vol. 1, pp. 16–21.
2. Osikov M.V., Krivohizhina L.V., Mal'cev A.V. *Jefferent-najaterapija – Efferent therapy*, 2006, vol. 12, no. 4, pp. 36–39.
3. Osikov M.V., Makarov E.V., Krivohizhina L.V. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. – Bulletin of experimental biology and medicine*, 2007, vol. 144, no.8, pp. 143–145.
4. Osikov M.V., Ahmatov V.Ju., Krivohizhina L.V., *Vestnik Juzhno- Ural'skogogo sudarstvennogo universiteta. Serija: Obrazovanie, zdravoohranenie, fizicheskajakul'tura*, 2007, vol. 16 (71), pp. 95–97.
5. Osikov, M.V. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. – Bulletin of experimental biology and medicine*, 2007, vol. 144, no.7, pp. 29–31
6. Osikov, M.V. *Reaktivny'e izmeneniya kletочно gumoral'noj sistemy' organizma kak tipovoj patologicheskoi processii ego reguljaciya reaktanta miostrojfazy' [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.*
7. Osikov M.V. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. – Bulletin of experimental biology and medicine*, 2009, vol. 148, no.7, pp. 27–30
8. Osikov M.V., Ahmatov K.V., Krivohizhina L.V., Ahmatov V.Ju. *Vestnik Juzhno-Ural'skogogo sudarstvennogo universiteta. Serija: Obrazovanie, zdravoohranenie, fizicheskajakul'tura*, 2009, vol. 20, pp. 79–82.
9. Osikov M.V., Grigor'ev T.A. *Fundamentalnie issledovaniä – Fundamental research*, 2011, no. 9-3, pp. 462–466.
10. Osikov M.V., Ahmatov K.V., Fedosov A.A. *Fundamentalnie issledovaniä – Fundamental research*, 2012, no. 7–1, pp. 140–145.
11. Osikov M.V., Grigor'ev T.A. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. – Bulletin of experimental biology and medicine*, 2012, vol. 153, no.1, pp. 27–30
12. Akimoto T. Erythropoietin modulates angiotensin II- or noradrenaline-induced Ca(2+) mobilization in cultured rat vascular smooth-muscle cells / T. Akimoto, E. Kusano, N. Fujita et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. Vol. 16, no. 3. pp. 491–499.
13. Beguin Y. Erythropoietin and platelet production / Y. Beguin // *Haematologica.* 1999. Vol. 84, no. 6. pp. 541–547.
14. Brines M.L. The therapeutic potential of erythropoiesis-stimulating agents for tissue protection: a tale of two receptors / M. Brines // *Blood Purif.* 2010. Vol. 29, no. 2. pp. 86–92.
15. Brissaud O. Short-term effect of erythropoietin on brain lesions and aquaporin-4 expression in a hypoxic-ischemic neonatal rat model assessed by magnetic resonance diffusion weighted imaging and immunohistochemistry / O. Brissaud, F. Villega, J. Konsman // *Pediatr. Res.* – 2010. Vol. 68, no. 2. pp. 123–127.
16. Bronowicz A. Effect of erythropoietin on tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in uremic hemodialysis patients / A. Bronowicz, H. Perkowski, K. Pawlak // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2004. Vol. 112, no. 1. pp. 787–796.

### Рецензенты:

Абрамовских О.С., д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Минздрава России», г. Челябинск;

Цейликман В.Э., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии, ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 18.03.2013.

(<http://www.rae.ru/fs/>)

В журнале «Фундаментальные исследования» в соответствующих разделах публикуются научные обзоры, статьи проблемного и фундаментального характера по следующим направлениям.

- |                                   |                                 |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1. Архитектура                    | 12. Психологические науки       |
| 2. Биологические науки            | 13. Сельскохозяйственные науки  |
| 3. Ветеринарные науки             | 14. Социологические науки       |
| 4. Географические науки           | 15. Технические науки           |
| 5. Геолого-минералогические науки | 16. Фармацевтические науки      |
| 6. Искусствоведение               | 17. Физико-математические науки |
| 7. Исторические науки             | 18. Филологические науки        |
| 8. Культурология                  | 19. Философские науки           |
| 9. Медицинские науки              | 20. Химические науки            |
| 10. Педагогические науки          | 21. Экономические науки         |
| 11. Политические науки            | 22. Юридические науки           |

**При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.**

- Заглавие статей должны соответствовать следующим требованиям:
  - заглавия научных статей должны быть информативными (*Web of Science* это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных);
  - в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения;
  - в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

*Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.*

- Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых международных систем транслитерации (см. далее раздел «**Правила транслитерации**»)

Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит
<b>А</b>	A	<b>З</b>	Z	<b>П</b>	P	<b>Ч</b>	CH
<b>Б</b>	B	<b>И</b>	I	<b>Р</b>	R	<b>Ш</b>	SH
<b>В</b>	V	<b>Й</b>	Y	<b>С</b>	S	<b>Щ</b>	SCH
<b>Г</b>	G	<b>К</b>	K	<b>Т</b>	T	<b>Ъ, Ъ</b>	опускается
<b>Д</b>	D	<b>Л</b>	L	<b>У</b>	U	<b>Ы</b>	Y
<b>Е</b>	E	<b>М</b>	M	<b>Ф</b>	F	<b>Э</b>	E
<b>Ё</b>	E	<b>Н</b>	N	<b>Х</b>	KH	<b>Ю</b>	YU
<b>Ж</b>	ZH	<b>О</b>	O	<b>Ц</b>	TS	<b>Я</b>	YA

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

- В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы, сведения о рецензентах. Не допускаются обозначения в названиях статей: сообщение 1, 2 и т.д., часть 1, 2 и т.д.

- Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст после абзаца с первой ссылкой на нее.

- Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Каждый рисунок должен иметь подпись (под рисунком), в которой дается объяснение всех его элементов. Для построения графиков и диаграмм следует использовать программу Microsoft Office Excel. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel.

- Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной

статьи – не менее 5 и не более 15 источников. Для научного обзора – не более 50 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008.

*Списки литературы представляются в двух вариантах:*

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники

**Новые требования к оформлению списка литературы на английском языке (см. далее раздел «ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).**

7. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков, шрифт 12 Times New Roman, интервал – 1,5, поля: слева, справа, верх, низ – 2 см), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы. Публикация статьи, превышающей объем в 8 страниц, возможна при условии доплаты.

8. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

9. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках. **Новые требования к резюме (см. далее раздел «АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).**

**Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТ 7.9-95 – 850 знаков, не менее 10 строк).** Реферат объемом не менее 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты. Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт – полужирный, размер шрифта – 10 пт. **Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовок (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.**

10. Обязательное указание места работы всех авторов. (Новые требования к англоязычному варианту – см. раздел «НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ), их должностей и контактной информации.

11. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

12. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

13. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

14. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

15. Статьи могут быть представлены в редакцию двумя способами:

- Через «личный портфель» автора
- По электронной почте [edition@rae.ru](mailto:edition@rae.ru)

**Работы, поступившие через «Личный ПОРТФЕЛЬ автора» публикуются в первую очередь**

Взаимодействие с редакцией посредством «Личного портфеля» позволяет в режиме on-line представлять статьи в редакцию, добавлять, редактировать и исправлять материалы, оперативно получать запросы из редакции и отвечать на них, отслеживать в режиме реального времени этапы прохождения статьи в редакции. Обо всех произошедших изменениях в «Личном портфеле» автор дополнительно получает автоматическое сообщение по электронной почте.

**Работы, поступившие по электронной почте, публикуются в порядке очереди по мере рассмотрения редакцией поступившей корреспонденции и осуществления переписки с автором.**

Через «Личный портфель» или по электронной почте в редакцию одновременно направляется полный пакет документов:

- материалы статьи;
- сведения об авторах;
- копии двух рецензий докторов наук (по специальности работы);
- сканированная копия сопроводительного письма (подписанное руководителем учреждения) – содержит информацию о тех документах, которые автор высылает, куда и с какой целью.

#### **Правила оформления сопроводительного письма.**

Сопроводительное письмо к научной статье оформляется на бланке учреждения, где выполнялась работа, за подписью руководителя учреждения.

Если сопроводительное письмо оформляется не на бланке учреждения и не подписывается руководителем учреждения, оно должно быть **обязательно** подписано всеми авторами научной статьи.

Сопроводительное письмо обязательно (!) должно содержать следующий текст.

*Настоящим письмом гарантируем, что опубликование научной статьи в журнале «Фундаментальные исследования» не нарушает ничьих авторских прав. Автор (авторы) передает на неограниченный срок учредителю журнала неисключительные права на использование научной статьи путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала.*

*Автор (авторы) несет ответственность за неправомерное использование в научной статье объектов интеллектуальной собственности, объектов авторского права в полном объеме в соответствии с действующим законодательством РФ.*

*Автор (авторы) подтверждает, что направляемая статья негде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания.*

*Также удостоверяем, что автор (авторы) согласен с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией журнала «Фундаментальные исследования», опубликованными и размещенными на официальном сайте журнала.*

Сопроводительное письмо сканируется и файл загружается в личный портфель автора (или пересылается по электронной почте – если для отправки статьи не используется личный портфель).

• копия экспертного заключения – содержит информацию о том, что работа автора может быть опубликована в открытой печати и не содержит секретной информации (подпись руководителя учреждения). Для нерезидентов РФ экспертное заключение не требуется;

• копия документа об оплате.

Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

*Редакция убедительно просит статьи, размещенные через «Личный портфель», не отправлять дополнительно по электронной почте. В этом случае сроки рассмотрения работы удлиняются (требуется время для идентификации и удаления копий).*

16. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора (первого автора).

17. В конце каждой статьи указываются сведения о рецензентах: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город, рабочий телефон.

18. Журнал издается на средства авторов и подписчиков. **Плата с аспирантов (единственный автор) за публикацию статьи не взимается.** Обязательное представление справки об обучении в аспирантуре, заверенной руководителем учреждения. Оригинал справки с печатью учреждения высылается по почте по адресу: 105037, Москва, а/я 47, Академия естествознания. Сканированные копии справок не принимаются.

19. Представляя текст работы для публикации в журнале, автор гарантирует правильность всех сведений о себе, отсутствие плагиата и других форм неправомерного заимствования в рукописи произведения, надлежащее оформление всех заимствований текста, таблиц, схем, иллюстраций. Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений.

*Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редакцию, принимает личную ответственность за оригинальность исследования, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.*

*Плагиатом считается умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или мысли или искусства или изобретения. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве таковых может повлечь за собой юридическую ответственность Автора.*

*Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.*

Редакция оставляет за собой право направлять статьи на дополнительное рецензирование. В этом случае сроки публикации продлеваются. Материалы дополнительной экспертизы предъявляются автору.

20. Направление материалов в редакцию для публикации означает согласие автора с приведенными выше требованиями.

## ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 615.035.4

**ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДА ТИТРАЦИИ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ****<sup>1</sup>Шварц Ю.Г., <sup>1</sup>Артанова Е.Л., <sup>1</sup>Салеева Е.В., <sup>1</sup>Соколов И.М.**

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

Проведен анализ взаимосвязи особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина и клинических характеристик у больных фибрилляцией предсердий. Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированная в процессе титрования. При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий его терапевтическая доза, длительность ее подбора и колебания при этом МНО, зависят от следующих клинических факторов – 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, стойкости фибрилляции предсердий, функционального класса сердечной недостаточности и наличия стенокардии напряжения. По данным непараметрического корреляционного анализа изучаемые нами характеристики периода подбора терапевтической дозы варфарина не были значимо связаны между собой.

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий, международное нормализованное отношение (МНО)

**CHARACTERISTICS OF THE PERIOD DOSE TITRATION WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. RELATIONSHIP WITH CLINICAL FACTORS****<sup>1</sup>Shvarts Y.G., <sup>1</sup>Artanova E.L., <sup>1</sup>Saleeva E.V., <sup>1</sup>Sokolov I.M.**

<sup>1</sup>Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

We have done the analysis of the relationship characteristics of the individual selection of therapeutic doses of warfarin and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation. Following characteristics of the period of selection of a dose were considered: a definitive therapeutic dose of warfarin in mg, duration of selection of a dose in days and the maximum value of the international normalised relation (INR), registered in the course of titration. Therapeutic dose of warfarin, duration of its selection and fluctuations in thus INR depend on the following clinical factors – a history of stroke, obesity, thyroid lesions, smoking, and concomitant therapy, specifically, the use of amiodarone, in cases of appointment of warfarin in patients with atrial fibrillation. However at patients with combination Ischemic heart trouble and atrial fibrillation it is not established essential dependence of features of selection of a dose of warfarin from such characteristics, as a sex, age, quantity of accompanying diseases, presence of cholelithic illness, a diabetes of II type, duration of an arrhythmia, firmness of fibrillation of auricles, a functional class of warm insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

**Введение**

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системные эмболии [4]...

Список литературы

1....

References

1...

**Рецензенты:** ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город.

**Единый формат оформления приставных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»  
(Примеры оформления ссылок и приставных списков литературы на русском языке)**

**Статьи из журналов и сборников:**

Адорно Т.В. К логике социальных наук // *Вопр. философии.* – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // *Ref. Libr.* – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

*Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.*

Crawford P.J., Barrett T.P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // *Ref. Libr.* – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

*Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).*

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // *Теплофизика и аэромеханика.* – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369–385.

Кузнецов А.Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // *Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке.* – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340–342.

**Монографии:**

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305–412

*Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.*

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Саратов. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1999. – 199 с.

*Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.*

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.У. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

*Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:*

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

*Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).*

**Авторефераты**

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. – 18 с.

**Диссертации**

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит. наук. – М., 2002. – С. 54–55.

**Аналитические обзоры:**

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

**Патенты:**

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

**Материалы конференций**

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион, конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьянских 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 пристатейных списков литературы на латинице: На библиографические записи на латинице не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «—»).**

**Составляющими в библиографических ссылках являются фамилии всех авторов и названия журналов.**

**Статьи из журналов:**

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пример описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: [www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2](http://www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2).

**Материалы конференций:**

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Svешnikov 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 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. Исключения 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:  
Taganrogskiĭ Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal'nogo Universiteta;  
Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

*(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)*

### АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором,

запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100-250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

- информативными (не содержать общих слов);
- оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
- содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
- структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
- «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
- компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, 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», разработанные специалистами ВИНТИ.

Второй – рекомендации к написанию аннотаций для англоязычных статей, подаваемых в журналы издательства Emerald (Великобритания). При рассмотрении первого варианта необходимо учитывать, что он был разработан, в основном, как руководство для референтов, готовящих рефераты для информационных изданий. Второй вариант – требования к аннотациям англоязычных статей. Поэтому требуемый объем в 100 слов в нашем случае, скорее всего, нельзя назвать достаточным. Ниже приводятся выдержки из указанных двух вариантов. Они в значительной степени повторяют друг друга, что еще раз подчеркивает важность предлагаемых в них положений. Текст ГОСТа незначительно изменен с учетом специфики рефератов на английском языке.

#### КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ АВТОРСКИХ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИЙ, РЕФЕРАТОВ К СТАТЬЯМ) (подготовлены на основе ГОСТ 7.9-95)

Авторское резюме ближе по своему содержанию, структуре, целям и задачам к реферату. Это – краткое точное изложение содержания документа, включающее основные фактические сведения и выводы описываемой работы.

Текст авторского резюме (в дальнейшем – реферата) должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, отличаться убедительностью формулировок.

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТу – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат включает следующие аспекты содержания статьи:

- предмет, тему, цель работы;
- метод или методологию проведения работы;
- результаты работы;
- область применения результатов;
- выводы.

Последовательность изложения содержания статьи можно изменить, начав с изложения результатов работы и выводов.

Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи.

Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке).

В тексте реферата на английском языке следует применять терминологию, характерную для иностранных специальных текстов. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата.

В тексте реферата следует применять значимые слова из текста статьи.

Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных (в том числе в англоязычных специальных текстах), применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе СИ.

Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию, причем нумерация формул в реферате может не совпадать с нумерацией формул в оригинале.

В реферате не делаются ссылки на номер публикации в списке литературы к статье.

Объем текста реферата в рамках общего положения определяется содержанием документа (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением).

**ВЫДЕРЖКА ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ  
АВТОРАМ ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА EMERALD  
(<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm>)**

Авторское резюме (реферат, abstract) является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер, которое публикуется в отрыве от основного текста и, следовательно, само по себе должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Оно должно излагать существенные факты работы, и не должно преувеличивать или содержать материал, который отсутствует в основной части публикации.

Авторское резюме выполняет функцию справочного инструмента (для библиотеки, реферативной службы), позволяющего читателю понять, следует ли ему читать или не читать полный текст.

Авторское резюме включает:

1. Цель работы в сжатой форме. Предыстория (история вопроса) может быть приведена только в том случае, если она связана контекстом с целью.

2. Кратко излагая основные факты работы, необходимо помнить следующие моменты:

– необходимо следовать хронологии статьи и использовать ее заголовки в качестве руководства;

– не включать несущественные детали (см. пример «Как не надо писать реферат»);

– вы пишете для компетентной аудитории, поэтому вы можете использовать техническую (специальную) терминологию вашей дисциплины, четко излагая свое мнение и имея также в виду, что вы пишете для международной аудитории;

– текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать один из другого;

– необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т.е. «The study tested», но не «It was tested in this study» (частая ошибка российских аннотаций);

– стиль письма должен быть компактным (плотным), поэтому предложения, вероятнее всего, будут длиннее, чем обычно.

Примеры, как не надо писать реферат, приведены на сайте издательства

(<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=3&>). Как видно из примеров, не всегда большой объем означает хороший реферат.

На сайте издательства также приведены примеры хороших рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи)

<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESID=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1>.

*(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ 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](http://www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2).

**Материалы конференций:**

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovyе resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

**Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):**

*Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii* [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k vrozozhdeniju: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

**Ссылка на Интернет-ресурс:**

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

*Pravila Tsitirovaniya Istochnikov* (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация – перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего выше сказанного можно сформулировать следующее краткое резюме в качестве рекомендаций по составлению ссылок в романском алфавите в англоязычной части статьи и пристатейной библиографии, предназначенной для зарубежных БД:

1. Отказаться от использования ГОСТ 5.0.7. Библиографическая ссылка;
2. Следовать правилам, позволяющим легко идентифицировать 2 основных элемента описаний – авторов и источник.
3. Не перегружать ссылки транслитерацией заглавий статей, либо давать их совместно с переводом.
4. Придерживаться одной из распространенных систем транслитерации фамилий авторов, заглавий статей (если их включать) и названий источников.
5. При ссылке на статьи из российских журналов, имеющих переводную версию, лучше давать ссылку на переводную версию статьи.

*(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением  
ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)*

---

#### **Оплата издательских расходов составляет:**

**3500 руб.** – для физических лиц;

**4200 руб.** – для юридических лиц.

**Для оформления финансовых документов на юридические лица просим предоставлять ФИО директора или иного лица, уполномоченного подписывать договор, телефон (обязательно), реквизиты организации.**

#### **Банковские реквизиты:**

Получатель: ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания» или ООО «Оргметодотдел АЕ»\*

**\* Просим указывать только одно из предоставленных названий организации. Иное сокращение наименования организации получателя не допускается. При ином сокращении наименования организации денежные средства не будут получены на расчетный счет организации!!!**

ИНН 6453117343

КПП 645301001

р/с 40702810300540002324

Банк получателя: Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»

к/с 30101810300000000836

БИК 046311836

**Назначение платежа\*: Издательские услуги. Без НДС. ФИО автора.**

**\*В случае иной формулировки назначения платежа будет осуществлен возврат денежных средств!**

Копия платежного поручения высылается через «Личный портфель автора», по e-mail: [edition@rae.ru](mailto:edition@rae.ru) или по факсу +7 (8452)-47-76-77.

**Библиотеки, научные и информационные организации,  
получающие обязательный бесплатный экземпляр печатных изданий**

№	Наименование получателя	Адрес получателя
1.	Российская книжная палата	121019, г. Москва, Кремлевская наб., 1/9
2.	Российская государственная библиотека	101000, г. Москва, ул.Воздвиженка, 3/5
3.	Российская национальная библиотека	191069, г. Санкт-Петербург, ул. Садовая, 18
4.	Государственная публичная научно-техническая библиотека Сибирского отделения Российской академии наук	630200, г. Новосибирск, ул. Восход, 15
5.	Дальневосточная государственная научная библиотека	680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 1/72
6.	Библиотека Российской академии наук	199034, г. Санкт-Петербург, Биржевая линия, 1
7.	Парламентская библиотека аппарата Государственной Думы и Федерального собрания	103009, г. Москва, ул.Охотный ряд, 1
8.	Администрация Президента Российской Федерации. Библиотека	103132, г. Москва, Старая пл., 8/5
9.	Библиотека Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова	119899, г. Москва, Воробьевы горы
10.	Государственная публичная научно-техническая библиотека России	103919, г. Москва, ул.Кузнецкий мост, 12
11.	Всероссийская государственная библиотека иностранной литературы	109189, г. Москва, ул. 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](mailto:edition@rae.ru).

### Стоимость одного экземпляра журнала (с учетом почтовых расходов):

Для физических лиц – 1150 рублей  
 Для юридических лиц – 1850 рублей  
 Для иностранных ученых – 1850 рублей

### ФОРМА ЗАКАЗА ЖУРНАЛА

<b>Информация об оплате</b> способ оплаты, номер платежного документа, дата оплаты, сумма	
<b>Сканкопия</b> платежного документа об оплате	
<b>ФИО получателя</b> полностью	
<b>Адрес для высылки заказной корреспонденции</b> индекс обязательно	
<b>ФИО полностью первого автора</b> запрашиваемой работы	
<b>Название публикации</b>	
<b>Название журнала, номер и год</b>	
<b>Место работы</b>	
<b>Должность</b>	
<b>Ученая степень, звание</b>	
<b>Телефон</b> указать код города	
<b>E-mail</b>	

Образец заполнения платежного поручения:

<b>Получатель</b> ИНН 6453117343 КПП 645301001 ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания		
<b>Банк получателя</b> Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»	Сч. №	40702810300540002324
	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: 8 (8452)-47-76-77.

По запросу (факс 8 (8452)-47-76-77, E-mail: [stukova@rae.ru](mailto:stukova@rae.ru)) высылается счет для оплаты подписки и счет-фактура.

## ОБРАЗЕЦ КВИТАНЦИИ



<b>Извещение</b>	СБЕРБАНК РОССИИ <span style="float: right;">Форма № ПД-4</span>		
	<b>ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания</b>		
	(наименование получателя платежа)		
	ИНН 6453117343	40702810300540002324	
	(ИНН получателя платежа)	(номер счёта получателя платежа)	
	<b>Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»</b>		
	(наименование банка получателя платежа)		
	БИК 046311836	30101810300000000836	
	КПП 645301001	(№ кор./сч. банка получателя платежа)	
	Ф.И.О. плательщика _____ Адрес плательщика _____ <b>Подписка на журнал « _____ »</b>		
<b>Кассир</b>	(наименование платежа)		
	Сумма платежа _____ руб. _____ коп.	Сумма оплаты за услуги _____ руб. _____ коп.	
	Итого _____ руб. _____ коп.	« _____ » _____ 201_ г.	
	С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен		
	<b>Подпись плательщика</b> _____		
	<b>Квитанция</b>	СБЕРБАНК РОССИИ <span style="float: right;">Форма № ПД 4</span>	
		<b>ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания</b>	
		(наименование получателя платежа)	
		ИНН 6453117343	40702810300540002324
		(ИНН получателя платежа)	(номер счёта получателя платежа)
<b>Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»</b>			
(наименование банка получателя платежа)			
БИК 046311836		30101810300000000836	
КПП 645301001		(№ кор./сч. банка получателя платежа)	
Ф.И.О. плательщика _____ Адрес плательщика _____ <b>Подписка на журнал « _____ »</b>			
<b>Кассир</b>	(наименование платежа)		
	Сумма платежа _____ руб. _____ коп.	Сумма оплаты за услуги _____ руб. _____ коп.	
	Итого _____ руб. _____ коп.	« _____ » _____ 201_ г.	
	С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен		
	<b>Подпись плательщика</b> _____		