

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ № 10 2014
ИССЛЕДОВАНИЯ Часть 10
Научный журнал

Электронная версия
www.fr.rae.ru
12 выпусков в год
Импакт фактор
(двухлетний)
РИНЦ – 0,442

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ
440026, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3
Тел/Факс редакции 8 (8452)-47-76-77
e-mail: edition@rae.ru

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.

Директор
к.м.н. Стукова Н.Ю.

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

Подписано в печать 13.02.2015

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

Технический редактор
Митронова Л.М.
Корректор
Кошелева Ж.В.

Усл. печ. л. 15,15.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2014/10
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 Казимирова Н.Е. (Саратов)
д.м.н., профессор Ломов Ю.М. (Ростов-на-Дону)
д.м.н., профессор Лямина Н.П. (Саратов)
д.м.н., профессор 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 Гаджихамедов 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)

Murzagaliyeva A. (Kazakhstan)
Novikov A. (Ukraine)
Rahimov R. (Uzbekistan)
Romanchuk A. (Ukraine)
Shamshiev B. (Kyrgyzstan)
Usheva M. (Bulgaria)
Vasileva M. (Bulgaria)

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 10 2014
Part 10
Scientific journal

The journal is based in 2003

The electronic version takes place on a site www.fr.rae.ru
12 issues a year

EDITORS-IN-CHIEF

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

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

Bichurin 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)

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)
Zaretskiy 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)

Foreign members of an editorial board

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

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА СТАБИЛИЗИРОВАННОГО ВОДНОГО ЭКСТРАКТА ПЕЧЕНИ КОЛЮЧЕЙ АКУЛЫ (SQUALUS ACANTHIAS) В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОСТАТИКА <i>Батагова Ф.Э., Албегова Ж.С., Скупневский С.В., Джисоев И.Г.</i>	1897
НЕФРОПАТИИ КАК ПРОБЛЕМА ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ <i>Будылев С.А., Селиванов А.Н., Перелыгин К.В., Мудраковская Э.В.</i>	1902
АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА <i>Будылев С.А., Селиванов А.Н., Горелик С.Г., Мудраковская Э.В.</i>	1907
РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МЕТОДЫ ЕГО ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ <i>Гервальд В.Я., Климачев В.В., Авдалян А.М., Иванов А.А., Бобров И.П., Лепилов А.В., Черданцева Т.М., Мяделец М.Н., Лазарев А.Ф., Таранина Т.С., Самуйленкова О.В., Рагулина В.Д.</i>	1911
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТ ПОСЛЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ <i>Гребнева О.С., Зильбер М.Ю., Берлит О.Г.</i>	1918
МЕХАНИЗМЫ ВОДОВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ <i>Джисоев И.Г., Козаев А.В., Кабоева Б.Н., Батагова Ф.Э.</i>	1924
СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ СИНДРОМЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ <i>Дударев А.А., Дударев В.А.</i>	1929
ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ ДЛИННЫХ ВЕТВЕЙ ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ В ОБЛАСТИ СРЕДНЕЙ ТРЕТИ ПЛЕЧА У НАСЕКОМОЯДНЫХ ПЛАЦЕНТАРНЫХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ <i>Затолокина М.А.</i>	1933
ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТОКСИЧНОСТИ И АЛЛЕРГЕННЫХ СВОЙСТВ 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА <i>Катаева Р.М., Аглетдинов Э.Ф., Катаев В.А., Иванова Н.А., Халиков Р.А.</i>	1938
УЛЬТРАМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ <i>Копцева А.В., Виноградов А.Ф., Петрова М.Б., Баранова О.В., Сидоров Г.А., Харитонов Е.А., Гуськова О.Н.</i>	1942
К ВОПРОСУ О ПРОВЕДЕНИИ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ЭКСПЕРТИЗ УЧРЕЖДЕНИЯМИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА <i>Коротков В.В., Полякова М.Ф.</i>	1947
ФОСФОЛИПИДЫ И НЕЙТРАЛЬНЫЕ ЛИПИДЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПОЛИСАХАРИДАМИ ИЗ МОРСКИХ БУРЫХ ВОДОРΟΣЛЕЙ <i>Крыжановский С.П., Богданович Л.Н., Кушнерова Н.Ф., Шевченко Н.М.</i>	1951

ВЛИЯНИЕ ВИДА ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ХАРАКТЕРА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ НА СТРУКТУРУ ЛЕТАЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП <i>Кунеевский С.А., Мидленко В.И., Зайцев А.В., Зайцева О.Б., Зубарев А.П., Мидленко О.В.</i>	1959
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ 2 И 9 У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ <i>Панченко Е.А., Невзорова В.А., Белов П.С., Исаева М.П.</i>	1964
ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ МОБИЛЬНЫХ ТЕЛЕФОНОВ И РИСК ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ <i>Пчёлник О.А., Нефёдов П.В.</i>	1971
ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ТОКСОПЛАЗМОЗ <i>Сарсекеева Н.Е.</i>	1976
ОЦЕНКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЧЕЛЮСТНОЙ КОСТИ ПОСЛЕ ЗУБОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ С ОРГАНИЗАЦИЕЙ В РАНЕ КРОВЯНОГО СГУСТКА <i>Столяров М.В., Любовцева Л.А., Кандейкина Н.В.</i>	1979
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПЕРЕВЯЗОЧНОГО СРЕДСТВА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНО-ОБСТРУКТИВНЫМИ ПРОЦЕССАМИ В ЗАКРЫТЫХ ПОЛОСТЯХ ЛОР-ОРГАНОВ <i>Харькова Н.А.</i>	1984
КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ГРАЖДАН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ <i>Хорева О.О., Муравьева В.Н.</i>	1990
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	1994

CONTENTS

Medical sciences

THE ANTIOXIDANT PROPERTIES OF STABILIZED AQUEOUS LIVER EXTRACT SPINY DOGFISH (<i>SQUALUS ACANTHIAS</i>) IN CONDITIONS OF APPLICATION OF CYTOSTATIC	
<i>Batagova F.E., Albegova J.S., Skupnevsky S.V., Dzhioev I.G.</i>	1897
NEPHROPATHY AS A PROBLEM OF GERIATRICS	
<i>Budylev S.A., Selivanov A.N., Pereygin K.V., Mudrakovskaya E.V.</i>	1902
THE ANALYSIS OF CLINICAL FEATURES PYELONEPHRITIS COURSE IN ELDERLY AND OLDER PERSONS	
<i>Budylev S.A., Selivanov A.N., Gorelik S.G., Mudrakovskaya E.V.</i>	1907
THE THYROID CANCER AND ITS IMMUNOHISTOCHEMICAL DIAGNOSIS	
<i>Gervat'd V.J., Klimachev V.V., Avdaljan A.M., Ivanov A.A., Bobrov I.P., Lepilov A.V., Cherdantseva T.M., Mjadelc M.N., Lazarev A.F., Taranina T.S., Samujlenkova O.V., Ragulina V.D.</i>	1911
THE MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF THE PLACENTA AFTER PREMATURE PLACENTA ABRUPTION	
<i>Grebneva O.S., Zilber M.Y., Berlitz O.G.</i>	1918
MECHANISMS OF WATER-EXCRETORY RENAL FUNCTION IN EXPERIMENTAL ACUTE RENAL FAILURE AGAINST THE BACKGROUND OF HYPERCALCEMIA	
<i>Dzhioev I.G., Kozaev A.V., Kaboeva B.N., Batagova F.E.</i>	1924
THE HEMOSTATIC SYSTEM AT SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN PATIENTS WITH PLEURAL EMPYEMA	
<i>Dudarev A.A., Dudarev V.A.</i>	1929
FEATURES OF THE ORGANIZATION OF THE PERIPHERAL NERVES OF THE BRACHIAL PLEXUS BRANCH LENGTHS IN THE MEDIUM THIRD OF THE SHOULDER INSECTIVOROUS PLACENTAL MAMMALS	
<i>Zatolokina M.A.</i>	1933
STUDY OF IMMUNOTOXICITY AND ALLERGENIC PROPERTIES OF 11-DEOXY MISOPROSTOL	
<i>Kataeva R.M., Agletdinov E.F., Kataev V.A., Ivanova N.A., Khalikov R.A.</i>	1938
ULTRAMICROSCOPIC PECULIARITIES OF FETOPLACENTAL COMPLEX IN PRETERM INFANTS	
<i>Koptseva A.V., Vinogradov A.F., Petrova M.B., Baranova O.V., Sidorov G.A., Kharitonova E.A., Gus'kova O.N.</i>	1942
TO THE QUESTION OF HOLDING A SANITARY-EPIDEMIOLOGICAL EXPERTISE AGENCIES Rospotrebnadzor	
<i>Korotkov V.V., Polyakova M.F.</i>	1947
PHOSPHOLIPIDS AND NEUTRAL LIPIDS IN DYSLIPIDEMIC PATIENTS AND CORRECTION OF LIPID METABOLISM POLYSACCHARIDES SEA KELP	
<i>Kryzhanovskiy S.P., Bogdanovich L.N., Kushnerova N.F., Shevchenko N.M.</i>	1951

EFFECT OF THE TYPE OF SURGICAL INTERVENTIONS AND POSTOPERATIVE ANALGESIA ON THE STRUCTURE MORTALITY IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS <i>Kunevskiy S.A., Midlenko V.I., Zaytsev A.V., Zaytseva O.B., Zubarev A.P., Midlenko O.V.</i>	1959
POLYMORPHISM OF MATRIX METALLOPROTEINASES 2 AND 9 GENES IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION COMBAINED WITH METABOLIC CYNDROME <i>Panchenko E.A., Nevzorova V.A., Belov P.S., Isaeva M.P.</i>	1964
ELECTROMAGNETIC FIELDS OF CELL PHONES AND HEALTH RISK TO USERS <i>Pchel'nik O.A., Nefedov P.V.</i>	1971
HIV-INFECTION AND TOXOPLASMOSIS <i>Sarsekeyeva N.E.</i>	1976
EVALUTION OF THE RECOVERY OF THE JAWBONE AFTER TOOTHPROTECTING OPERATION WITH THE APPEARANCE OF A BLOOD CLOT THE WOUND <i>Stolyarov M.V., Lubovtseva L.A., Kandeikina N.V.</i>	1979
THE EFFECTIVENESS OF POLYFUNCTIONAL DRESSING MATERIALS IN POSTOPERATIVE REHABILITATION OF PATIENTS WITH PURULENT OBSTRUCTIVE PROCESSES IN CLOSED CAVITIES OF ENT-ORGANS <i>Kharkova N.A.</i>	1984
CLINIKO-SOCIAL FACTORS OF STOMATOLOGIC HEALTH OF THE CITIZENS OF ADVANCED AGE LIVING IN GERONTOLOGICAL ESTABLISHMENTS OF SOCIAL PROTECTION OF THE POPULATION OF STAVROPOL REGION <i>Khoreva O.O., Muraveva V.N.</i>	1990
<i>RULES FOR AUTHORS</i>	1994

УДК 616-092.18; 616-092.19; 577.352.38

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА СТАБИЛИЗИРОВАННОГО ВОДНОГО ЭКСТРАКТА ПЕЧЕНИ КОЛЮЧЕЙ АКУЛЫ (*SQUALUS ACANTHIAS*) В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОСТАТИКА

^{1,2}Батагова Ф.Э., ¹Албегова Ж.С., ^{1,2}Скупневский С.В., ¹Джиоев И.Г.

¹Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, e-mail: inal44@mail.ru;

²Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и Правительства Республики Северная Осетия-Алания, Владикавказ

На крысах линии Wistar (40 самцов, разделенных на 4 группы) изучены антиоксидантные свойства стабилизированного водного экстракта, выделенного из печени колючей акулы – «Скваакана». В условиях гиперлипидперекисидации, обусловленной введением циклофосфамида, показано, что изучаемый экстракт обладает выраженным антирадикальным эффектом, что проявляется в снижении образования маркеров перекисного окисления липидов (гидроперекисей, малонового диальдегида, индикаторов цитолиза гепатоцитов – аланин- и аспартаттрансаминаз), а также в повышении осмотической резистентности эритроцитов. При этом активность одного из основных ферментов антиоксидантной защиты – каталазы у экспериментальных групп от контрольных достоверно не отличается, что позволяет предполагать прямое мембраностабилизирующее действие препарата.

Ключевые слова: антиоксидант, гидроперекиси, каталаза, колючая акула, малоновый диальдегид, перекисное окисление липидов

THE ANTIOXIDANT PROPERTIES OF STABILIZED AQUEOUS LIVER EXTRACT SPINY DOGFISH (*SQUALUS ACANTHIAS*) IN CONDITIONS OF APPLICATION OF CYTOSTATIC

^{1,2}Batagova F.E., ¹Albegova S.K., ^{1,2}Skupnevsky S.V., ¹Dzhioev I.G.

¹North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, e-mail: inal44@mail.ru;

²Institute of Biomedical Research of Vladikavkaz scientific center of the Russian Academy of Sciences and Government of the Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz

The antioxidant properties of stabilized aqueous extract isolated from shark liver (*Squalus acanthias*) – «Squaacan» are studied on Male Wistar rats (40) were divided in four groups: control, group with model pathology (oxidative stress created by the injection of Cyclophosphamide), group with «Squaacan» only and alternation of Cyclophosphamide / «Squaacan». In conditions of hyper lipid peroxidation caused by introduction of cyclophosphamide the results of experiments showed that the extract has a pronounced antiradical effect, which manifests itself in reducing the formation of lipid peroxidation products (hydroperoxides and malondialdehyde), decreasing in hepato-specific enzyme activity (ALT&AST) and increasing of membrane's resistance to solutions with high hypertonic effect. While the catalase activity in all studied groups remains unchanged. Thus, it can be assumed that «Squaacan» has a pronounced antiradical and membrane stabilizing effects.

Keywords: antioxidant, catalase, hydroperoxide, lipid peroxidation, malondialdehyde, spiny dogfish

Поиск средств, обладающих выраженными антиоксидантными свойствами, позволяющими оказывать влияние на течение обменных процессов в организме человека, по-прежнему остается актуальной задачей настоящего времени. И перспективным в этом плане могут быть гидробионты, из которых выделены вещества, нашедшие применение в современной фармакологической и косметической практике [3]. Одним из таких соединений является созданный на базе Института биомедицинских исследований и ОАО «Росбиофарм», очищенный стабилизированный водный экстракт печени черноморской колючей акулы (*Squalus acanthias*) с товарным знаком «Скваакан», на который в 2003 году был зарегистрирован патент «Способ получения лекарственного препарата «Скваакан» [6].

Целью настоящей работы является изучение антиоксидантных свойств водного

экстракта печени черноморской колючей акулы в норме и при экспериментальном оксидативном стрессе, созданном введением циклофосфамида.

Материалы и методы исследований

Исследования проведены на 40 белых крысах-самцах линии Wistar, разделенных на четыре равные группы по десять особей в каждой. Животные отбирались в возрасте 90 ± 5 дней и содержались в условиях естественного освещения на стандартной диете вивария, состоящей из злаковых и овощей. Доступ к воде был свободный и постоянный.

Животным первой группы внутрибрюшинно вводили физиологический раствор в объеме 1,0 мл; вторую группу составляли крысы, получавшие в/б «Скваакан» в дозе 0,02 мл/кг один раз в двое суток на протяжении 16 дней (8 инъекций, вводимый объем с учетом разведения физиологическим раствором составлял 1,0 мл); животные третьей группы получали в/б «Циклофосфан-ЛЭНС» в дозе 150,0 мг/кг один раз в двое суток на протяжении 16 дней (8 инъекций, вводимый объем 1,0 мл); животным четвертой

группы в/б один день вводили «Скваакан», а другой – «Циклофосфан-ЛЭНС» в дозах, аналогичных второй и третьей группам. Все опыты проводили в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России № 708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики».

Через 24 часа после последней инъекции крысам внутривенно вводилось 5,0 мг анестетика общего действия («Золетил», в объеме 0,1 мл готового раствора препарата) и при достижении состояния обезболивания и сна (через 6–8 минут) они подвергались декапитации, а в собранных образцах крови, стабилизированной гепарином, определялись содержание маркеров перекисного окисления липидов – гидроперекисей (ГП) в плазме крови и малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах по реакции с тиобарбитуровой кислотой; осмотическая резистентность мембран эритроцитов к растворам с нарастающим гипертоническим эффектом, состоящим из смеси хлорида натрия и карбамида (с номерами от 1 до 7, где в последнем имеет место 100 % гемолиз) [1]; активность показателей цитолиза гепатоцитов – аланин- и аспартаттрансаминаз (АлТ и АсТ). О состоянии антиоксидантной защиты судили по активности в эритроцитах одного из основных ферментов системы – каталазы по методу T. Beutler [5].

Полученные результаты обрабатывались статистически в программе Excel по парному t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В работе в качестве индуктора свободнорадикального окисления использован широко применяемый в химиотерапии цитостатик циклофосфамид, метаболизирующийся в печени под действием микросомальной оксидазной системы с образованием метаболитов (активный – 4-гидроксициклофосфамид и неактивный – 4-кетоциклофосфамид), часть которых транспортируется в клетки, где под влиянием фосфатаз превращается в метаболиты, обладающие длительным стойким цитотоксическим действием с периодом полувыведения до 12 часов [2]. Образующийся активный метаболит вступает в реакции алкилирования, приводя к поперечным сшивкам в двойной цепи между нитями ДНК с ингибированием синтеза РНК и белка. В результате этого активируются триггерные механизмы гибели клеток путем некроза и апоптоза, протекающие через активацию процессов свободнорадикального окисления, что приводит к окислительному стрессу [7].

Изолированное введение крысам «Скваакана» на исследуемые показатели оказывает неоднозначное действие, что проявлялось в статистически значимом снижении содержания малонового диальдегида в мембранах эритроцитов с $33,41 \pm 2,85$ мкмоль/л до $21,82 \pm 1,88$ мкмоль/л ($p < 0,002$ относи-

тельно контрольной группы), в то время как уровень гидроперекисей в плазме крови не менялся (рис. 1). Введение крысам циклофосфамида вызвало усиление перекисидации липидов на 66,98 % и 44,61 % по содержанию гидроперекисей и малонового диальдегида соответственно. С учетом того, что циклофосфамид как прооксидант вызывает активацию процессов свободно-радикального окисления, это вполне закономерно, а при его совместном введении со «Сквааканом» исследуемые показатели претерпели более резкое снижение, оказавшись ниже нормы (гидроперекиси на 25,5 % и малоновый диальдегид на 29,4 %). Это, очевидно связано не только с тем, что «Скваакан», блокирует образование активных форм кислорода и препятствует дальнейшему развитию оксидативного стресса, в том числе и опосредованного апоптозом и некрозом, что сопровождается нормализующим морфологическую картину печени введением экстракта гидробионта при экспериментальном остром токсическом гепатите [4], но и тем, что он в условиях мембранной патологии, возможно, активизирует и другие защитные механизмы, а не только те, что связаны с действием ферментов антиоксидантной защиты, в частности каталазы (рис. 1), которая в условиях активации процессов липопероксидации, вызванных введением циклофосфамида, компенсаторно увеличивается. В то же время между группой, получавшей «Скваакан» и контрольными животными нет достоверных расхождений в активности фермента.

В качестве дополнительного подтверждения этой гипотезы можно привести полученные нами результаты изучения осмотической резистентности мембран эритроцитов в условиях *in vitro* к действию растворов с нарастающей концентрацией мочевины, обладающей гемолитическим действием (рис. 2).

Из рисунка видно, что кривая осмотической резистентности мембран эритроцитов крыс, получавших «Скваакан», сдвинута вправо относительно данных контрольных животных, получавших физиологический раствор. При этом результаты имеют статистически значимое отличие ($p < 0,02$) в образцах, внесенных в раствор № 3, хотя по кривой видно, что достоверное отличие начинается раньше (с середины раствора № 2) и длится дольше (до середины раствора № 4). В то же время кривая устойчивости мембран эритроцитов, получавших в ходе эксперимента циклофосфамид, оказывается сдвинутой влево, что обуслов-

лено тем, что этот цитостатик обладает прооксидантным действием и способен вызвать нарушение целостности мембран эритроцитов, и такое расположение этих трех кривых на графике вполне закономерно и логически обоснованно. А то, что результаты, полученные у крыс, которым вводились циклофосфамид и «Скваакан», в графике также смещены вправо и на-

ходятся рядом с данными, когда крысы получали только «Скваакан» как раз и не противоречит тому, что они аналогичны изменением содержания гидроперекисей и малонового диальдегида, как показано в рис. 1. То есть «Скваакан» в условиях активации (индукции) процессов свободнорадикального окисления оказывает мембраностабилизирующее действие.

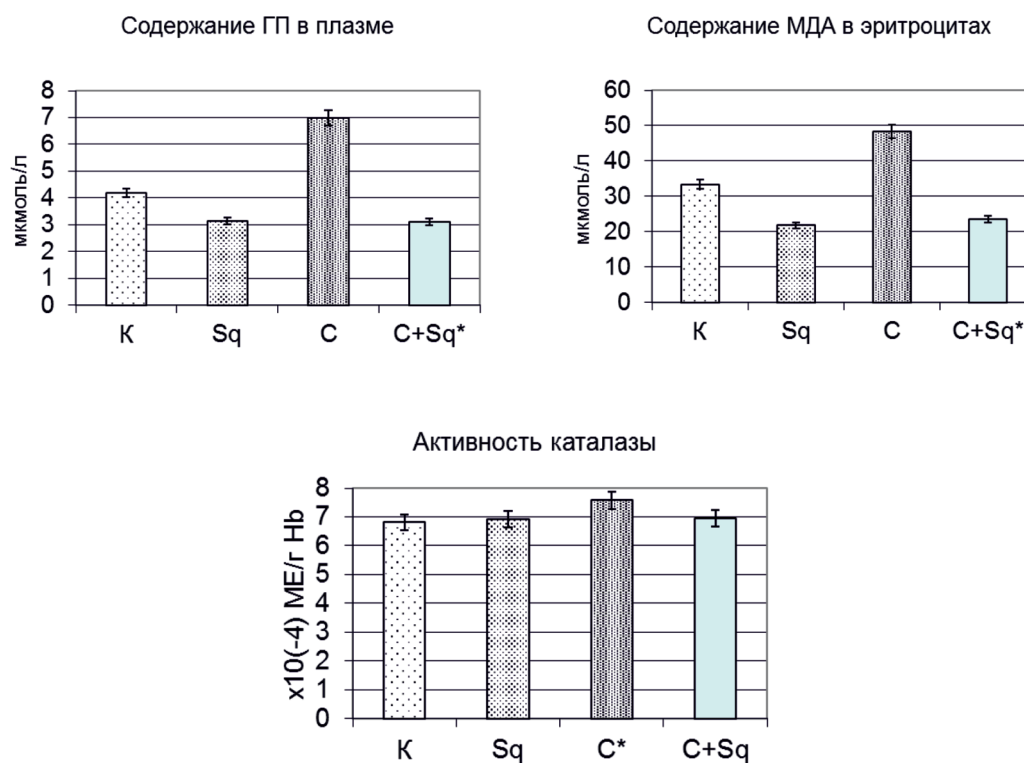


Рис. 1. Содержание гидроперекисей, малонового диальдегида и активность каталазы у крыс контрольных (K), получавших «Скваакан» (Sq), циклофосфамид (C) и их чередование (Sq + C)

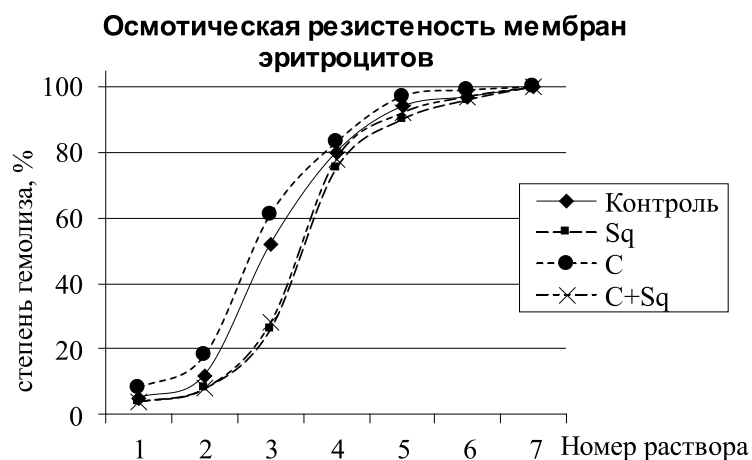


Рис. 2. Осмотическая резистентность мембран эритроцитов крыс контрольных (K), получавших «Скваакан» (Sq), циклофосфамид (C) и их чередование (Sq + C)

Активность АлТ в плазме

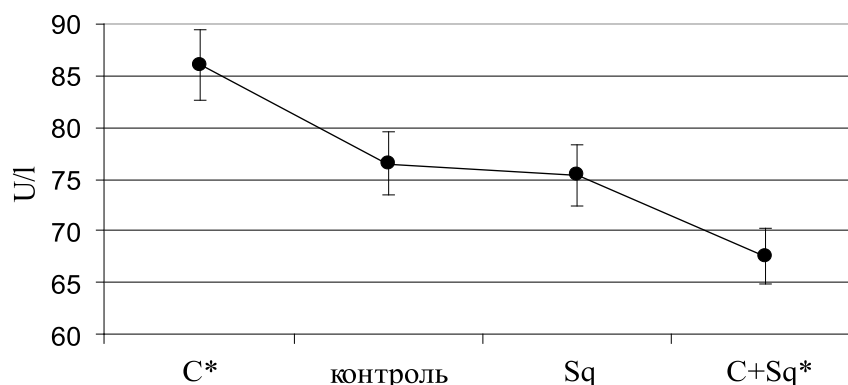


Рис. 3. Зависимость активности АлТ в плазме крыс контрольных (К), получавших «Скваакан» (Sq), циклофосфамид (C) и их чередование (Sq + C).

* – статистически значимое отличие относительно контроля

Поскольку метаболическая активация циклофосфамид связана и с ферментными системами гепатоцитов, представилось интересным изучить содержание одних из маркеров их цитолиза, в частности аланин- и аспартаттрансаминазы. АлТ в отличие от АсТ является более органоспецифичным ферментом и динамика его изменений в большей степени отражает истинную картину состояния гепатоцитов, а АсТ – миокарда, особенно при их поражениях. На рис. 3 изображена графическая зависимость энзиматической активности АлТ, имеющая статистически значимые отличия ($p < 0,05$) по сравнению с контролем и данными крыс, получавших «Скваакан». При этом введение только циклофосфамида повышает, а совместно со «Сквааканом» – снижает активность фермента. То есть в этом варианте также, как в случае выше отмеченных изменений, мембранопротекторное действие «Скваакана» обуславливает меньший выход в кровяное русло АлТ.

В отношении АсТ динамика носит качественно схожий характер, но менее визуализируемый: для контрольной группы и получавших «Скваакан» активность составила $154,2 \pm 11,2$ и $152,7 \pm 8,9$ U/l соответственно, а при введении только циклофосфамида и совместно со «Сквааканом» изменения активности фермента были не столь выраженными – до $161,8 \pm 6,4$ и $139,1 \pm 1,8$ U/l соответственно, то есть все отличия имели только тенденционное направление.

Таким образом, на основании результатов экспериментальных исследований можно заключить, что изучаемый стабилизированный водный экстракт из печени колючей акулы – «Скваакан» в условиях циклофосфан-ндуцированного окислительного стресса проявляет выраженные антиоксидантные свойства, приводя к снижению образования перекисного окисления липидов и активности ферментов цитолиза гепатоцитов. При этом отмеченные изменения приходятся в основном на активные компоненты препарата, поскольку существенных нарушений в ответных реакциях со стороны системы антиоксидантной защиты на примере каталазы не отмечено. «Скваакан» может быть рекомендован для дальнейшего изучения на различные виды биологической активности, корреляционно связанные с антиоксидантными свойствами, в рамках доклинических испытаний.

Список литературы

1. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям в лабораторной диагностике. – Мн.: Медпресс-информ, 2009. – 920 с
2. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой терапии. – М.: Практическая медицина, 2006. – 503 с.
3. Мелешин М.И. Биологически активные вещества из пластиножаберных рыб: история открытия и современные перспективы // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2011. – Т. XIII. – Вып. 20. – С. 78–83.
4. Скупневский С.В., Батагова Ф.Э., Кабоева Б.Н., Мелешин М.И. Изучение гепатопротекторного эффекта «Скваакана» в модели CCl_4 -индуцированного токсического гепатита у крыс // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2012. – Т. XIV. – Вып. 22. – С. 74–80.
5. Справочник по лабораторным методам исследования / Под редакцией Даниловой Л.А. – Изд.: Питер, 2003. – 733 с.

6. Хубецова Р.Д., Гриднев Е.А., Ключко А.В. Патент РФ № 2211700. 2003.

7. Product Monograph. Procytox (Cyclophosphamide). – Ontario: Baxter Corp., 2012. – 65 p.

References

1. Kamyshnikov V.S. Spravochnik po kliniko-biohimicheskim issledovaniyam v laboratornoj diagnostike. Mn.: Medpress-inform, 2009. 920 p.

2. Korman D.B. Osnovy protivopuholevoj terapii. M.: Prakticheskaja medicina, 2006. 503 p.

3. Meleshin M.I. Biologicheski aktivnye veshhestva iz plastinozhabernyh ryb: istorija otkrytija i sovremennye perspektivy // Vladikavkazskij mediko-biologicheskij vestnik. 2011. T. XIII, Vyp. 20. pp. 78–83.

4. Skupnevsky S.V., Batagova F.E., Kaboeva B.N., Meleshin M.I. Izuchenie gepatoprotektornogo jeffekta «Skvaakana» v modeli CCl₄-inducirovannogo toksicheskogo gepatita u krysa // Vladikavkazskij mediko-biologicheskij vestnik. 2012. T. XIV, Vyp. 22. pp. 74–80.

5. Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya / Pod redakciej Danilovoj L.A. Izd.: Piter, 2003. 733 p.

6. Hubecova R.D., Gridnev E.A., Klochko A.V. Patent RF no. 2211700. 2003.

7. Product Monograph. Procytox (Cyclophosphamide). Ontario: Baxter Corp., 2012. 65 p.

Рецензенты:

Болиева Л.З., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии с клинической фармакологией, ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», г. Владикавказ;

Брин В.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

УДК 616.61

НЕФРОПАТИИ КАК ПРОБЛЕМА ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**¹Будылев С.А., ^{1,3}Селиванов А.Н., ²Перелыгин К.В., ⁴Мудраковская Э.В.**¹СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, e-mail: b31@zdrav.spb.ru;²Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН,
Санкт-Петербург, e-mail: b31@zdrav.spb.ru;³Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский
медицинский центр «Геронтология», e-mail: imcgerontologija@mail.ru;⁴Медицинский центр «Ваша клиника», Москва, e-mail: doc-sex@yandex.ru

В настоящее время в развитых странах доля лиц старше 60 лет составляет не менее 15–20% населения, к 20-м годам нынешнего столетия, исследователи прогнозируют увеличение количества лиц старших возрастных групп в два-три раза. Частота стойкого ухудшения функции почек, в том числе требующего заместительной почечной терапии (программный гемодиализ, постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, трансплантация почки), продолжает непрерывно возрастать. В статье представлены данные обзора литературных источников, посвященных патологии почек пациентов старших возрастных групп. На основании изучения современных литературных источников установлено, что диагностика хронических нефропатий пожилого и старческого возраста, особенно при их сочетании (мультиморбидности), может представлять трудную задачу, тем более что клинические проявления большинства из них неспецифичны. У пожилого пациента может развиваться любой вариант хронических прогрессирующих нефропатий, при кажущейся «стертой» клинической картине которых темп ухудшения функции почек может быть очень быстрым, а почечная недостаточность при этом становится необратимой и зачастую фатальной.

Ключевые слова: пожилой возраст, нефропатия**NEPHROPATHY AS A PROBLEM OF GERIATRICS****¹Budylev S.A., ^{1,3}Selivanov A.N., ²Perelygin K.V., ⁴Mudrakovskaya E.V.**¹SPb «City Clinical Hospital № 31», Saint-Petersburg, e-mail: b31@zdrav.spb.ru;²St. Petersburg institute of bioregulation and gerontology NWD RAMS,
St. Petersburg, e-mail: b31@zdrav.spb.ru;³NO «Research medical centre «Gerontology», Moscow, e-mail: imcgerontologija@mail.ru;⁴Medical centre «Your Clinic», Moscow, e-mail: doc-sex@yandex.ru

Now in the developed countries the share of persons is more senior than 60 years makes not less than 15–20% of the population, by 20th years of this century, researchers predict increase in number of persons of the senior age groups by two-three times. Frequency of the permanent deterioration of function of kidneys including demanding replacement kidney therapy (a program hemodialysis, a constant out-patient peritoneal dialysis, transplantation of a kidney), continues to increase continuously. In the article there is a data of a literature review dealing with an elderly people' renal failure. Taking in account modern literature sources we have noticed that it may be a difficult task to diagnose chronic nephropathies among elderly patients, especially in a combination (multimorbidity), all the more the majority of them do not have specific clinical features. A patient of advanced age may have any version of chronic progressing nephropathies. At the apparent «erased» clinical picture of nephropathies the rate of deteriorating of a renal function can be very fast, and a renal failure becomes irreversible and often fatal.

Keywords: advanced age, nephropathy

В настоящее время в развитых странах доля лиц старше 60 лет составляет не менее 15–20% населения, к 20-м годам нынешнего столетия, исследователи прогнозируют увеличение количества лиц старших возрастных групп в два-три раза [3].

Частота стойкого ухудшения функции почек, в том числе требующего заместительной почечной терапии (программный гемодиализ, постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, трансплантация почки), продолжает непрерывно возрастать [6]. Кроме того, течение и исходы хронических болезней почек, а также факторы, их определяющие, у пожилых характеризуются определенными особенностями, без учета которых рассчитывать на увеличение про-

должительности активной жизни этой категории больных, как правило, не приходится.

Цель работы – изучить особенности патологии почек у людей старших возрастных групп.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ научной медицинской литературы, посвященной патологии почек у пациентов старших возрастных групп.

**Результаты исследования
и их обсуждение**

В структуре заболеваний пожилых людей урологическая патология занимает значительное место и имеет свои особенности. Большое количество пожилых

людей страдают такими распространенными урологическими заболеваниями, как нефропатии, рак и аденома простаты,держание мочи, эректильная дисфункция. Частота поражения почек у лиц старших возрастных групп весьма высока. По разным данным, на 1000 вскрытий у лиц этих возрастных категорий в больнице общего типа колеблется от 63,3 до 64,6%. Структура заболеваний почек у лиц пожилого и старческого возраста: нефроангиосклероз 43,6%; пиелонефрит 38,9%; диабетический гломерулосклероз 4,1%; миеломная нефропатия 1,1%; подагрическая нефропатия 0,9%; амилоидоз почек 0,9%; гломерулонефрит 0,9%; острая почечная недостаточность 9,6%.

У пациентов пожилого и старческого возраста продолжает возрастать распространность хронического пиелонефрита, МКБ, хронические поражения почечного тубулоинтерстиция, особенно обменной (гиперурикемия) и лекарственной (ненаркотические анальгетики и НПВС, антибиотики) природы [1]. Гипертонический нефроангиосклероз дополняется присущим преимущественно пожилым и старикам атеросклеротическим стенозом почечных артерий – ишемической болезнью почек (ИБП) [9].

ИБП встречается и у лиц с распространенным и зачастую с осложненным атеросклерозом – тяжелой ишемической болезнью сердца, синдромом перемежающейся хромоты, мозговыми инсультами в анамнезе. Характерна высокая артериальная гипертония, почти у половины больных имеющая особо прогностический неблагоприятный тип – протекающая с преимущественным повышением систолического АД. Изолированную систолическую артериальную гипертонию наряду с сочетанием сердечно-сосудистых факторов риска и особенно ухудшением функции почек, спровоцированных назначением ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, следует рассматривать в качестве клинических указаний на наличие ИБП.

Многие хронические нефропатии пожилого и старческого возраста длительное время остаются нераспознанными, что связано с существующим преувеличением клиницистами собственно «возрастного» фактора в ухудшении почечной функции. Несвоевременная диагностика почечных болезней у пожилых определяется в большей степени тем обстоятельством, что многие варианты поражения почек у них имеют «стертую» клиническую картину, хотя и почечная недостаточность при этом может развиваться драматически быстро. Следует также учитывать феномен «мультиморбид-

ности» старческой почки, подразумевающей возможность сочетания нескольких хронических нефропатий (иногда трех и более) у одного человека.

Первое место по частоте выявляемых изменений почек у престарелых людей занимают сосудистые поражения. Частота нефроангиосклероза нарастает с каждым десятилетием жизни престарелых людей (с 7% у людей 60–69 лет до 65% у людей 90 лет и старше), особенно у женщин. Клинически атеросклеротический нефроангиосклероз проявляется лишь незначительно выраженным и часто преходящим мочевым синдромом. Отмечается также несколько более выраженное по сравнению с возрастной нормой снижение функции почек, как правило, не перерастающее в ХПН [1].

Многие нефропатии пожилого и старческого возраста зачастую сочетаются с гипертоническим нефроангиосклерозом [11]. Этому способствуют и сосудистые изменения почек возрастного характера, которые имеют тенденцию по мере старения прогрессировать и на которые наслаиваются артериолосклеротические изменения, характерные для гипертонической болезни. Заболевание протекает относительно доброкачественно, без ярких клинических проявлений. Обычно на фоне умеренно выраженной и не очень стойкой артериальной гипертонии появляются скудные, малохарактерные признаки поражения почек в виде преходящего минимального мочевого синдрома с незначительной (не более 0,5–1,0 г/сут) протеинурией, микрогематурией и цилиндрурией. При этом выявляется небольшое снижение почечных функций, но без явных признаков почечной недостаточности (ПН). По мере увеличения длительности артериальной гипертонии упомянутые симптомы имеют тенденцию к нарастанию. В ряде случаев почечная гиподинамия может перерастать в ПН. Последняя выявляется в среднем у 10–15% больных, характеризуется относительно мягким течением с небольшим (не более 400 мкмоль/л) повышением уровня креатинина в плазме крови. Быстрое нарастание почечной недостаточности всегда связано с присоединением пиелонефрита [1]. Развитие острой почечной недостаточности (ОПН) у лиц пожилого и старческого возраста часто происходит в течение очень короткого времени. По механизму развития ОПН у пожилых в 37,4–84,2% случаев является преренальной.

В последние десятилетия значительно увеличилось число больных хроническим гломерулонефритом и диабетической нефропатией.

В клинической оценке гломерулонефрита, дебютировавшего у пожилого или старика, всегда следует иметь в виду возможность их паранеопластического происхождения. Связь со злокачественными опухолями четко установлена для нефротического синдрома пожилых, обусловленного как гломерулонефритом, так и амилоидозом почек.

Клинические признаки мембранозной нефропатии у пожилого пациента могут предшествовать первым специфическим проявлениям рака желудка. Данная форма поражения почек возможна и при хроническом лимфобластном лейкозе [4].

Поэтому первоочередной задачей обследования пожилого пациента с впервые выявленным хроническим гломерулонефритом или амилоидозом почек, особенно когда наблюдают нефротический синдром, является исключение паранеопластического поражения почек.

Системные васкулиты с вовлечением почек у пожилых и стариков нередко характеризуются неблагоприятным течением.

Среди хронических заболеваний почек, причиной которых являются обменные нарушения, одно из первых мест в структуре терминальной почечной недостаточности занимает диабетическая нефропатия, осложняющая СД 2 типа и возникающая, как правило, у лиц старше 60 лет, уже страдающих диабетической микро- и макроангиопатией. В связи с этим их сердечно-сосудистый и почечный прогноз весьма неблагоприятен [5].

Второе место по частоте в структуре патологии стареющей почки, но, несомненно, первое по клинической и прогностической значимости принадлежит пиелонефриту. Это заболевание является основной проблемой гериатрической патологии [1]. У лиц старших возрастных групп часто наблюдают гнойные формы этого заболевания: у мужчин частота их достигает 23,3%, у женщин 15,9%. Фоном для развития хронического пиелонефрита нередко является обструкция мочевыводящих путей опухолью или нефролитом [1].

С возрастом число больных пиелонефритом мужчин увеличивается, что объясняется присущим пожилому и старческому возрасту заболеваний с нарушением оттока мочи – аденомы и рака предстательной железы [7].

Хронический пиелонефрит у пожилых и стариков нередко не диагностируют вообще или, по крайней мере, неадекватно оценивают его тяжесть, что обусловлено минимальной выраженностью, а иногда и отсутствием типичных клинических про-

явлений этого заболевания – лихорадки, болей в поясничной области у этих больных.

Некоторые авторы выделили своеобразную «кахектическую» маску хронического пиелонефрита пожилого и старческого возраста, складывающуюся из неуклонного снижения массы тела (вплоть до кахексии) и анемии [1]. У ослабленных кахексичных больных даже гнойный пиелонефрит, осложненный паранефритом, может быть практически бессимптомным или проявляться интоксикационным симптомом и анемией [6].

Острый пиелонефрит в пожилом и старческом возрасте протекает на фоне снижения иммунореактивных способностей организма, связанных с возрастными болезнями, и протекает атипично, иногда с незначительным повышением температуры тела. Возможно обострение имеющихся хронических заболеваний сердца и сосудов, а также легких и печени, которые вуалируют признаки острого пиелонефрита. Особенностью острого пиелонефрита у данной группы лиц является возможность незаметного и быстрого перехода острого серозного воспаления в гнойное [7].

Дифференциально-диагностические трудности нередко возникают при оценке активности процесса у пожилых людей в связи с тем, что пиелонефрит возникает или обостряется на фоне полиорганной старческой патологии, проявлений системных сосудистых заболеваний, опухолевых процессов и обменных нарушений [1].

Характерные для этого заболевания в молодом возрасте высокая температура, дизурические явления, боли в поясничной области у лиц пожилого и старческого возраста могут быть слабовыраженными либо отсутствовать, а нередко маскируются возрастными нарушениями мочеиспускания [2].

Еще одним вариантом хронических, преимущественно тубулоинтерстициальных нефропатий, наблюдающихся в возрасте старше 60 лет и не распознаваемых даже на этапе необратимого ухудшения функции почек, следует считать поражение почек, обусловленное злоупотреблением ненаркотических анальгетиков и/или НПВС.

Падение скорости клубочковой фильтрации при анальгетической нефропатии связано с нарушением регуляции сосудистого тонуса вследствие уменьшения количества простагландинов в почечной ткани. Снижение интенсивности синтеза почечных простагландинов под действием НПВС и ненаркотических анальгетиков, как правило, сопровождается задержкой натрия и воды [6].

Обязательный признак анальгетического поражения почек – артериальная гипертония, но, не располагая данными о наличии у пациента анальгетической зависимости, врачи зачастую расценивают ее как «гипертоническую» болезнь. Величины АД могут быть очень высокими и обычно трудно поддающимися контролю при назначении комбинации антигипертензивных препаратов. По мере прогрессирования почечной недостаточности при анальгетической нефропатии наблюдают полиурию и никтурию. Уже на ранних стадиях поражения почек отмечается снижение относительной плотности мочи. Протеинурия обычно не превышает 1 г/л. Характерна эритроцитурия, макрогематурия – признак острого папиллярного некроза [10].

У большинства из этих пациентов, страдающих анальгетической нефропатией, к моменту развития терминальной почечной недостаточности истинный характер поражения почек не устанавливается: среди нефрологических диагнозов называли хронический пиелонефрит (25,7%), диабетическую нефропатию (22,7%), хронический гломерулонефрит (15,9%), гипертонический нефроангиосклероз (11,5%) [13].

Часто встречающаяся у лиц старше 60 лет гиперурикемия может обусловить присоединение уратного поражения почек – уратного нефролитиаза и/или уратного тубулоинтерстициального нефрита [13].

У лиц пожилого и старческого возраста амилоидоз почек, как правило, бывает вторичным. Первичный амилоидоз у них практически не встречается. Причиной этой патологии старческой почки являются хронические длительно текущие заболевания, особенно нагноительного характера (бронхоэктатическая болезнь, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, ревматоидный артрит, остеомиелит, опухолевые процессы, миеломная болезнь и др.). Значительно большее распространение амилоидоза почек у гериатрических больных по сравнению с молодым и средним возрастом объясняется не только большей частотой и длительностью существования у них перечисленных и других хронических заболеваний, но и снижением иммунитета, более выраженными нарушениями обменных процессов, в частности обмена белков с развитием возрастной диспротеинемии [4].

Клинические проявления амилоидоза у гериатрических больных отличаются разнообразием и сочетаются с симптомами предшествующих хронических заболеваний и признаками нередко встречающегося амилоидоза других органов.

Для этой старческой патологии почек характерна более выраженная склонность по сравнению с амилоидозом почек в молодом возрасте к тромбообразованию как поверхностных вен, так и вен внутренних органов, особенно почек, протекающих с тяжелой клинической картиной, вплоть до развития ОПН [4].

Заключение

Таким образом, диагностика хронических нефропатий пожилого и старческого возраста, особенно при их сочетании (мультиморбидности), может представлять трудную задачу, тем более что клинические проявления большинства из них неспецифичны. У пожилого пациента может развиваться любой вариант хронических прогрессирующих нефропатий, при кажущейся «стертой» клинической картине которых темп ухудшения функции почек может быть очень быстрым, а почечная недостаточность при этом становится необратимой и зачастую фатальной.

Список литературы

1. Борисов И.А., Перов Ю.Л. Старческая почка // Нефрология; под ред. И.Е. Тареевой. – 2-е изд. – М.: Медицина, 2000. – 688 с.
2. Брюховецкий А.Г. Пиелонефриты. Диагностика и лечение внутренних болезней / под ред. акад. Ф.И. Комарова. – М., 1991. – С. 283–293.
3. Сафарова Г.Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22, № 1. – С. 49–59.
4. Серов В.В., Шамов И.А. Амилоидоз. – М., 1977.
5. Скопиченко Н.С. Диабетический гломерулосклероз // Практическая нефрология / Под ред. А.П. Пелешука. Киев. – 1983. – С. 157–174.
6. Тареева И.Е., Андросова С.О. Влияние ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов на почки. // Терапевтический архив. – 1999. – № 6. – С. 17–21.
7. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Пиелонефриты. – СПб.: СПбМАПО, Медиа Пресс – 1996.
8. Ктучук В.Н., Вирон О.А. Острый пиелонефрит у лиц пожилого и старческого возраста // Урол. и нефрол. – 1977. – № 5. – С. 35–38.
9. Хирманов В.Н. Ишемическая болезнь почек Хирманов В.Н. // Терапевтический архив. – 2001. – № 6. – С. 61–64.
10. Brunner F.P., Selwood N.H. End-stage renal disease due to analgesic nephropathy, it changing pattern and cardiovascular mortality // Nephrol. Dial. Transplant. – 1994.
11. Luft F.C. Hypertensive nephrosclerosis- a cause of end-stage renal disease? // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000.
12. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.-H. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism // Hypertension. – 2001.
13. Pinter I., Matyus J., Czegany Z. et al. Analgesic nephropathy in Hungary: the HANS study // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004.
14. Yahata N., Kawanishi Y., Okabe S. et al. Membranous glomerulonephritis with nephritic syndrome associated with chronic lymphocytic leukemia. – 2000.

References

1. Borisov I.V., Perov Yu.L. Starcheskaya pochka. Nephrologiya pod redaktsiyey I.E. Tareevoy. (Senile kidney. Nephrology under the editorship of I.E. Tareeva). Second edition. Moscow, Medicine, 2000. p. 688.
2. Bruhovetskiy A.G. Pielonefrity. Diagnostika i lechenie vnutrennich bolezney pod redaktsiyey akademika F.I. Komarova. (Pyelonephritis. Diagnostics and treatment of internal disease under the editorship of F.I. Komarova). Moscow, 1991. pp. 283–293.
3. Safarova G.L. Uspehi gerontologii – Achievements of gerontology, 2009, Vol. 22, no. 1, pp. 49–59.
4. Serov V.V., Shamov I.A. Amyloidosis. Moscow, 1977.
5. Skopichenko N.S. Diabeticheskiy glomerulosklerosis. Prakticheskaya nefrologia pod redaktsiyey A.P. Peleshchuka. (Diabetic glomerulosclerosis. Practical nephrology under the editorship of A.P. Peleshchuk). Kiev, 1983. pp. 157–174.
6. Tareeva I.E., Androsova S.O. Vliyanie nenarkoticheskikh analgetikov i nesteroidnykh preparatov na pochki. (Side effect of nonopioid analgetics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on kidneys). Therapeutic archive, 1999.
7. Tiktinskiy O.L., Kalinina S.N. Pielonefrity. (Pyelonephritis). St. Petersburg: Media-Press, 1996.
8. Tkachuk V.N., Viron O.A. Ostryy pielonefrit u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. (Acute pyelonephritis in the elderly and older age). Urology and nephrology, 1977, no. 5. pp. 35–38.
9. Chirmanov V.N. Ishemicheskaya bolezнь почек. (Ischemic kidney disease). Therapeutic archive, 2001.
10. Brunner F.P., Selwood N.H. End-stage renal disease due to analgesic nephropathy, it changing pattern and cardiovascular mortality. Nephrol. Dial. Transplant. 1994.
11. Luft F.C. Hypertensive nephrosclerosis- a cause of end-stage renal disease? Nephrol. Dial. Transplant., 2000.
12. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.-H. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension. 2001.
13. Pinter I., Matyus J., Czegany Z. et al. Analgesic nephropathy in Hungary: the HANS study. Nephrol. Dial. Transplant., 2004.
14. Yahata N., Kawanishi Y., Okabe S. et al. Membranous glomerulonephritis with nephritic syndrome associated with chronic lymphocytic leukemia, 2000.

Рецензенты:

Гурко Г.И., д.м.н., председатель военно-врачебной комиссии отдела военного комиссариата города Санкт-Петербурга по Фрунзенскому району, г. Санкт-Петербург;

Куницына Н.М., д.м.н., главный врач медицинского центра «Поколение», заслуженный врач РФ, г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

УДК 616.61:616-053.9

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹Будылев С.А., ^{1,2}Селиванов А.Н., ³Горелик С.Г., ⁴Мудраковская Э.В.

¹СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»,

Санкт-Петербург, e-mail: b31@zdrav.spb.ru;

²АНО НИМЦ «Геронтология», Москва, e-mail: wrach73@mail.ru;

³ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет», Белгород, e-mail: gorelik@bsu.edu.ru;

⁴Медицинский центр «Ваша клиника», Москва, e-mail: vahaklinika@mail.ru

На базе урологического отделения МБУЗ ГКБ № 1 города Белгорода было обследовано 126 (63,3%) пациентов пожилого и старческого возраста с пиелонефритом. Больных пожилого возраста 95 (75,4%), старческого – 31 (24,6%). При анализе клинических особенностей течения пиелонефрита у лиц пожилого и старческого возраста было получены данные в пользу превалирования вторичного пиелонефрита (48,3% в пожилом возрасте и 57,8% в старческом) над первичным (6,9% и 11,1% в пожилом и старческом возрасте соответственно). При изучении структуры пиелонефрита по течению воспалительного процесса было установлено, что большая часть диагностированного пиелонефрита имела хроническое течение: 85 (67,5%) пациентов пожилого и 28 (62,2%) пациентов старческого возраста. Также прослеживается тенденция к малосимптомному и латентному течению пиелонефрита, что значительно затрудняет диагностику. Таким образом, дальнейшее изучение и анализ клинических особенностей течения пиелонефрита у лиц пожилого и старческого возраста позволит на практике повысить качество гериатрической помощи этой категории пациентов.

Ключевые слова: пиелонефрит, пожилой, старческий возраст, структура

THE ANALYSIS OF CLINICAL FEATURES PYELONEPHRITIS COURSE IN ELDERLY AND OLDER PERSONS

¹Budylev S.A., ^{1,2}Selivanov A.N., ³Gorelik S.G., ⁴Mudrakovskaja E.V.

¹City Hospital № 1, St. Petersburg, e-mail: b31@zdrav.spb.ru;

²Independent non-profit organization Research medical center «Gerontology»,
Moscow, e-mail: wrach73@mail.ru;

³Belgorod National Research University, Belgorod, e-mail: gorelik@bsu.edu.ru;

⁴Medical Center «Your clinic», Moscow, e-mail: vahaklinika@mail.ru

It was examined 126 (63,3%) elderly patients and older age with pyelonephritis on the basis of urological office of City Hospital №1 of Belgorod. Elderly patients was 95 (75,4%), older age – 31 (24,6%). In the analysis of clinical features of a course of pyelonephritis in elderly patients and older age was data in favor of a prevalence of secondary pyelonephritis (48,3% at advanced age and 57,8% in senile) over primary are obtained (6,9% and 11,1% in elderly and older age respectively). When studying structure of pyelonephritis on the course of inflammatory process it was established that the most part of the diagnosed pyelonephritis had a chronic current: 85 (67,5%) elderly patients and 28 (62,2%) patients of older age. Also the tendency latent course of pyelonephritis is traced that considerably complicates diagnostics. Thus, further studying and the analysis of clinical features of a course of pyelonephritis at persons of elderly and older age will allow in practice to increase quality of the geriatric help of this category of patients.

Keywords: pyelonephritis, elderly and older age

Изучение клинических особенностей течения пиелонефрита, а также трудностей диагностики пиелонефрита у больных пожилого и старческого возраста весьма актуально на сегодняшний день, что обусловлено широкой распространенностью данной патологии.

Так, распространенность пиелонефрита прогрессивно нарастает с возрастом, особенно у мужчин – от 12,6% в возрастной группе 60–69 лет до 36,4% в возрастной группе 80 лет и старше. У женщин отмечается аналогичная тенденция в распространенности пиелонефрита, хотя не столь

резко выраженная (19,4–29,6% в сходных возрастных группах).

Это заболевание является основной проблемой гериатрической патологии. Хронический пиелонефрит является одной из самых распространенных форм хронических прогрессирующих нефропатий пожилого и старческого возраста. Фоном для развития хронического пиелонефрита нередко является обструкция мочевыводящих путей опухолью или нефролитом.

Цель исследования: Изучение клинических особенностей течения пиелонефрита у лиц пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе урологического отделения МБУЗ ГКБ № 1 города Белгорода за 2011 год. Было обследовано 126 (63,3%) пациентов пожилого и старческого возраста с пиелонефритом, при этом, больных пожилого возраста 95 (75,4%), старческого – 31 (24,6%). Пиелонефрит диагностирован на основании жалоб, анамнеза, осмотра, результатов клинико-лабораторных методов исследования (общего анализа крови, общего анализа мочи, анализа мочи по Нечипоренко, бактериологического посева мочи), ультразвукового исследования, обзорной и внутривенной урографии. Восемь пациентов с хроническим пиелонефритом госпитализированы дважды, из них один пациент прооперирован дважды, один пациент госпитализирован трижды и дважды прооперирован.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинических особенностей течения пиелонефрита у лиц пожилого и старческого возраста показал, что отмечается значительное превалирование вторичного пиелонефрита (48,3% в пожилом возрасте и 57,8% в старческом) над первичным (6,9% и 11,1% в пожилом и старческом возрасте соответственно). Среди вторичного пиелонефрита большую часть составил калькулезный пиелонефрит (37,8% в пожилом возрасте и 51,1% в старческом возрасте), который являлся осложнением мочекаменной болезни (табл. 1).

У 50 (29,1%) больных пожилого возраста и у 16 (35,6%) калькулезный пиелонефрит носил обструктивный характер, по поводу чего 27 (21,4%) пациентов прооперированы в срочном порядке. У данной категории пациентов отсутствовали или имелись минимальные изменения в общем анализе мочи, бактериологическом посеве мочи до оперативного вмешательства.

Течение пиелонефрита у 21 (10,6%) пациентов было отягощено сахарным диабетом, причем у 15 (71,4%) диагностирован калькулезный пиелонефрит.

Что касается структуры выявленного пиелонефрита по течению воспалительного процесса, то большая часть диагностированного пиелонефрита имела хроническое течение: 85 (67,5%) пациентов пожилого и 28 (62,2%) пациентов старческого возраста. Реализация хронического латентного пиелонефрита у пациентов пожилого и старческого возраста может быть результатом острого пиелонефрита, хронического рецидивирующего процесса или иметь самостоятельное происхождение (идиопатический вариант). Особенностью течения латентного пиелонефрита является высокая частота синдрома интоксикации, высокий процент больных с наличием микрогематурии, увеличение числа людей с нарушением функционального состояния почек (табл. 2).

Таблица 1

Структура диагностированного пиелонефрита по форме

Структура диагностированного пиелонефрита		Пожилой возраст		Старческий возраст		Всего по отношению ко всем пролеченным больным	
		n	%	n	%	n	%
Первичный пиелонефрит		12	6,9	5	11,1	17	8,5
Вторичный пиелонефрит	Всего	83	48,3	26	57,8	106	53,3
	Калькулезный пиелонефрит	65	37,8	23	51,1	88	44,2
	Пиелонефрит у больных с ДГПЖ и раком простаты, стриктурой уретры	5	2,9	–	–	5	2,5
	Хронические пиелонефриты при аномалиях почек и мочевых путей	8	4,7	1	2,2	9	4,5
	Пиелонефрит в сочетании со злокачественным новообразованием почки	1	0,6	–	–	1	0,5
	Пиелонефрит при хронических воспалительных гинекологических заболеваниях	3	1,7	1	2,2	4	2,0
	Сочетание калькулезного пиелонефрита с хроническим гинекологическим заболеванием	1	0,6	1	2,2	2	1,0
Всего		95	55,2	31	68,9	126	63,3

Таблица 2

Структура выявленного пиелонефрита по течению воспалительного процесса

Нозология		Пожилой возраст		Старческий возраст		Всего	
		n	%	n	%	n	%
Острый пиелонефрит		10	5,8	3	6,7	13	6,5
Хронический пиелонефрит	Фаза активного воспаления	72	41,9	26	57,8	98	49,3
	Фаза латентного воспаления	13	7,6	2	4,4	15	7,5

Диагноз пиелонефрита классически устанавливался на основании жалоб, анамнеза, осмотра, результатов клинико-лабораторных методов исследования, ультразвукового исследования, обзорной и внутривенной урографии. Проанализировав 126 больных пожилого и старческого возраста, выявлены особенности диагностики пиелонефрита у этой категории пациентов. У большинства пациентов отсутствовали или были незначительные изменения в лабораторных исследованиях, клинические проявления имели стертый характер. При этом лабораторная диагностика является одной из наиболее доступных и широко применяемых. Однако по данным лабораторной диагностики не всегда можно заподозрить пиелонефрит. Латентная фаза хронического пиелонефрита не отличается наличием ярких симптомов заболевания и протекает обычно бессимптомно. При этом анамнестические сведения имеют важное значение в распознавании хронического пиелонефрита. Но нередко течение пиелонефрита возможно и без активной фазы воспаления, что значительно затрудняет диагностику.

Бактериологическое исследование мочи выполнено 55 (43,7%) пациентам, при этом у 28 (50,9%) пациентов пиелонефрит имел бактериальную этиологию, у 2 (3,6%) пациентов грибковую и у 25 (45,5%) посев мочи не дал роста микрофлоры. Другим пациентам посев мочи не выполнялся, вероятно, в связи с латентным течением пиелонефрита или отсутствием подозрения на мочевою инфекцию.

В последние годы появилась тенденция к недооценке этиологического фактора. Под действием окружающей среды, а также действием антиинфекционных и противовоспалительных препаратов этиологический фактор подвергается изменениям. Как следствие воздействия антибиотиков и химиопрепаратов появились L-формы бактерий, потерявшие свою оболочку. Оболочка бактерии – место сенсibilизации против антибиотиков и ферментов. Бактерии, утратившие оболочку, – это протопласты, полностью лишённые всех клеточных

оболочек, а сферопласты – с частично несохраненной стенкой или так называемые В-нестабильные L-формы. Особенностью этой формы L-форм является способность к реверсии – восстановлению в родительскую бактериальную клетку. L-формы бактерий могут длительное время сохраняться в организме и обуславливают рецидивы заболевания, являясь своеобразным депо дремлющей инфекции. Переход пиелонефрита в латентную фазу под воздействием антибактериальной терапии нередко связан с появлением бактерий, лишенных целиком или частично оболочки. Рецидив инфекции при латентном течении хронического пиелонефрита нередко связан с реверсией, то есть восстановлением в родительские бактериальные клетки L-форм В-неспецифического типа (сферопластов).

Следовательно, длительное применение антибиотиков у некоторых больных не ликвидирует бактериальную флору, а приводит к появлению L-форм, выявление которых требует специальных методов исследования. Трудности их распознавания привели к суждениям о существовании абактериальных пиелонефритов, что не доказано.

Другим этиологическим фактором пиелонефритов, с которым связаны упорное, длительное их течение и рецидивы, являются микоплазмы. Для их выявления обычных бактериологических методов недостаточно, требуются специальные методики (серологическую диагностику).

Особенностью клинического течения вирусных пиелонефритов является склонность к геморрагическим проявлениям при поражении почек (форникальные кровотечения) и мочевых путей. Клинически они расцениваются как геморрагические циститы и проявление сопутствующей мочекаменной болезни.

Заключение

Таким образом, у больных пожилого и старческого возраста прослеживается тенденция к малосимптомному и латентному течению пиелонефрита, что затрудняет распознавание не только его хронической, но и острой формы. Отсутствие роста

микрофлоры в бактериологическом посеве мочи при пиелонефрите может быть обусловлено: появлением L-формы бактерий (протопластов) и В-нестабильных L-форм (сферопластов), предшествующей или начатой антибактериальной терапией, вирусной или грибковой этиологией пиелонефрита, нарушением уродинамики обструктивно-го генеза. Поэтому необходимо более пристальное внимание к данной категории пациентов и более тщательное исследование клинико-анамнестических данных и показателей ряда рутинных анализов, поскольку при установке диагноза они оказываются нередко более информативными и доказательными, чем многие инструментальные методы диагностики, не обеспечивающие необходимой специфичности картины.

Список литературы

1. Ильницкий А.Н., Кривецкий В.В., Варавина Л.Ю. и др. Особенности клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. – 2013. – № 3. – С. 472–475.
2. Лоран О.Б. Воспалительные заболевания органов мочевого системы: актуальные вопросы // О.Б. Лоран, Л.А. Синякова. – М.: МИА, 2008. – 88 с.
3. Конец Ю.В., Левченко С.В. Хронический пиелонефрит у пожилых // Consilium medicum. – 2005. – № 12. – С. 1044–1048.
4. Ильницкий А.Н., Прошаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Геронтология. – 2013. – № 1; URL: gerontology.esrae.ru/ru/1-2 (дата обращения: 26.10.2014).
5. Прошаев К.И., Ильницкий А.Н., Жернакова Н.И. Основные гериатрические синдромы. Учебное пособие. – Белгород: Белгор. обл. тип., 2012. – 228 с.
6. Урология: Национальное руководство / Под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 434–451.
7. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – № 17. – P. 1503–1520.

References

1. Il'nickij A.N., Kriveckij V.V., Varavina L.Ju. i dr. *Uspehi gerontologii*, 2013, no. 3, pp. 472–475.
2. Loran O.B. *Vospalitel'nye zabolevanija organov mochevoj sistemy: aktual'nye voprosy* // O.B. Loran, L.A. Sinjakova, Moskva, MIA, 2008, 88 p.
3. Konev Ju.V., Levchenko S.V. *Consilium medicum*, 2005, no. 12, pp. 1044–1048.
4. Il'nickij A.N., Proshhaev K.I. *Gerontologija*, 2013, no. 1, available at: gerontology.esrae.ru/ru/1-2. URL: gerontology.esrae.ru/ru/1-2 (data obrashhenija: 26.10.2014).
5. Proshhaev K.I., Il'nickij A.N., Zernakova N.I. *Osnovnye geriatricheskie sindromy. Uchebnoe posobie*. Belgorod, 2012. 228 p.
6. *Urologija: Nacional'noe rukovodstvo* / Pod red. N.A. Lopatkina, Moskva, 2009, pp. 434–451.
7. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury // J. Am. Soc. Nephrol. 2006. no. 17. pp. 1503–1520.

Рецензенты:

Гурко Г.И., д.м.н., председатель военно-врачебной комиссии отдела военного комиссариата города Санкт-Петербурга по Фрунзенскому району, г. Санкт-Петербург;
Куницына Н.М., д.м.н., главный врач медицинского центра «Поколение», заслуженный врач РФ, г. Белгород.
Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

УДК 616.441-006-076

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МЕТОДЫ ЕГО ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

^{1,2}Гервальд В.Я., ¹Климачев В.В., ^{1,2}Авдалян А.М., ^{2,3}Иванов А.А.,

^{1,2}Бобров И.П., ¹Лепилов А.В., ¹Черданцева Т.М., ¹Мяделец М.Н.,

^{1,2}Лазарев А.Ф., ¹Таранина Т.С., ³Самуйленкова О.В., ³Рагулина В.Д.

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Минздрава РФ»,
Барнаул, e-mail: vitalgerdt14@yandex.ru;

²Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул;

³КГБУЗ «Алтайский онкологический диспансер», Барнаул

Рак щитовидной железы (ЩЖ), как и ряд других раков, протекает агрессивно. Полное выздоровление может быть достигнуто при надлежащей ранней диагностике. 5-летняя выживаемость при раке ЩЖ составляет почти 90%, и изменяется в зависимости от типа и стадии рака. Рак ЩЖ может быть выставлен с использованием различных методов диагностики, но наиболее информативными являются методы аспирационной биопсии и гистологическое исследование опухоли. Тем не менее на сегодняшний день одного гистологического метода диагностики для определения того или иного типа рака щитовидной железы (ЩЖ) уже недостаточно. Между доброкачественными и злокачественными новообразованиями часто имеется сходство морфологической структуры (фолликулярная и папиллярная структура), что создает определенные трудности в диагностике рака ЩЖ. Анализ литературы показывает, что использование нескольких видов различных маркеров (галектин-3, HBME-1, цитокератин-19) повышает точность диагностики рака ЩЖ. Использование ряда вспомогательных биомаркеров (сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста) может помочь разработать дополнительные прогностические критерии. Поэтому, наряду с использованием традиционных диагностических методов диагностики рака ЩЖ, нужно шире внедрять использование иммуногистохимических маркеров различных групп, свойств и специфичности для понимания молекулярных процессов развития рака, его прогрессирования.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, иммуногистохимические маркеры

THE THYROID CANCER AND ITS IMMUNOHISTOCHEMICAL DIAGNOSIS

^{1,2}Gervald V.J., ¹Klimachev V.V., ^{1,2}Avdaljan A.M., ^{2,3}Ivanov A.A.,

^{1,2}Bobrov I.P., ¹Lepilov A.V., ¹Cherdantseva T.M., ¹Mjadelc M.N.,

^{1,2}Lazarev A.F., ¹Taranina T.S., ³Samujlenkova O.V., ³Ragulina V.D.

¹Medical University «Altai State Medical University, Ministry of Health
of the Russian Federation», Barnaul, e-mail: vitalgerdt14@yandex.ru;

²Altaysky branch RCRC N.N. Blokhin, Barnaul;

³KGBUZ «Altai Oncology Center», Barnaul

The course of the thyroid cancer, as well as a number of other cancers, is taking aggressively. Full recovery can be achieved with adequate early diagnosis. 5-year survival rate of thyroid cancer is almost 90%, and varies depending on the type and stage of cancer. Thyroid cancer can be revealed using different diagnostic methods, but the most informative methods are aspiration biopsy and histological study of the tumor. Nevertheless, only one histological diagnostic method is not sufficient to determine the particular type of thyroid cancer nowadays. There is often the similarity of morphological structure (follicular and papillary structure) between benign and malignant tumors, which complicate the diagnosis of thyroid cancer. The analysis of the literature shows that the use of several different types of markers (galectin-3, HBME-1, cytokeratin-19) increases the accuracy of diagnosis of thyroid cancer. Using a series of auxiliary biomarkers (vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor, transforming growth factor) can help develop additional prognostic criteria. In addition to the traditional diagnostic methods to diagnose thyroid cancer, it is necessary to introduce the wider use of immunohistochemical markers of different groups, properties and specificity to understand the molecular processes of cancer progression. It will improve the techniques and methods of treatment of this disease at the molecular level.

Keywords: thyroid cancer, immunohistochemical markers

Щитовидная железа (ЩЖ) – главная эндокринная железа, которая секретирует тиреоидные гормоны. Хотя опухоли ЩЖ составляют 1–3% от общего количества всех опухолей у человека [2; 3], в группе эндокринных опухолей данный показатель составляет 90% и на него приходится 60% смертности в данной группе опухолей [27]. Среди больных раком щитовидной железы, оперируемых по поводу узловых обра-

зований в неонкологических стационарах, правильный дооперационный диагноз устанавливается лишь в 54–61% случаев, что приводит к выполнению заведомо нерадикальных операций [12].

Большинство опухолей ЩЖ развивается из фолликулярного эпителия и разделяется на доброкачественные и злокачественные опухоли [4]. Злокачественные карциномы ЩЖ на основании гистологи-

ческого строения классифицируются на дифференцированный рак, медуллярный рак и недифференцированный рак ЩЖ. Дифференцированный рак: папиллярный рак (50–60% всех раков ЩЖ) [6; 11; 15] и фолликулярный рак. Недифференцированный или анапластический рак ЩЖ – редкая и наиболее агрессивная форма злокачественных опухолей ЩЖ, состоящий частично или полностью из недифференцированных клеток, характеризуется стремительным экстраорганным инвазивным ростом, высокой частотой метастазирования и крайне плохим прогнозом независимо от метода лечения [16]. Папиллярный рак составляет 85% от общего количества всех гистологических вариантов рака ЩЖ. На долю фолликулярного рака приходится 15%, медуллярного 5% и анапластического рака 1% от количества всех опухолей [36].

Морфология папиллярного рака ЩЖ характеризуется архитектурной и ядерной особенностью: формирование сосочков, а также округлой или овальной формой ядер, неровностью ядер в виде вдавлений, зубчатости и складок. Нередко эти неровности ядер прогрессируют и принимают вид псевдодвучений или бороздок [21]. Различные варианты папиллярного рака зачастую не вызывают трудностей при гистологической диагностике из-за особенностей гистоархитектоники, в то время как фолликулярный вариант папиллярного рака создает определенные трудности диагностики [14; 46]. Гистопатология фолликулярного рака меняется от хорошо дифференцированных фолликулярных структур до выраженной атипии [11], поэтому морфологи ищут различные дополнительные способы диагностики, в том числе иммуногистохимические с оценкой стандартных маркеров клеточной пролиферации и апоптоза [7; 13; 17] опухолевых и фоновых процессов в ЩЖ. На ранних стадиях фолликулярного рака порой очень трудно поставить правильный диагноз и обнаружить морфологические изменения [46].

Медуллярный рак ЩЖ – необычная опухоль, возникающая из нейроэндокринных парафолликулярных С-клеток, секретирующих кальцитонин, являющийся важным диагностическим маркером данного рака [25]. Со стороны гистологической диагностики определенных трудностей нет, хотя при менее дифференцированных вариантах данного рака некоторые морфологи испытывают ряд затруднений. Гистологически опухоль образована полигональными, округлыми или веретенообразными опухолевыми клетками с округлыми или вытянутыми соответственно форме клетки ядрами и эозинофильной зернистой цито-

плазмой, разделенной прослойками соединительной ткани. Наряду с этим вариантом выделены фолликулярный, папиллярный, мелкоклеточный, светлоклеточный, онкоцитарный и смешанный медуллярно-фолликулярный, смешанный медуллярно-папиллярный варианты медуллярного рака ЩЖ [5], что вызывает новые трудности диагностики и лечения.

Анапластический рак ЩЖ железы по гистопатологии на основе морфологической классификации разделен на три варианта: сквамозная, веретеноклеточная и гигантоклеточная карцинома. Данная опухоль имеет плохой прогноз из-за быстрого агрессивного роста опухоли [21; 43].

Рак ЩЖ, как и ряд других раков, протекает агрессивно. Полное выздоровление может быть достигнуто при надлежащей ранней диагностике. 5-летняя выживаемость при раке ЩЖ составляет почти 90%, и изменяется в зависимости от типа и стадии рака. На ранних стадиях папиллярного и фолликулярного раков ЩЖ 5-летняя выживаемость может меняться и составляет от 85 до 95%, но на более поздних стадиях прогноз очень плохой [37]. На сегодняшний день не существует единых и точных каких-либо критериев в отношении прогноза рака ЩЖ, пока только система TNM более предпочтительна, дающая информацию об опухоли и на ее данных можно сформулировать тот или иной прогноз для пациента [12; 38]. Смертность от рака ЩЖ может быть снижена, если ранняя диагностика будет высокоспецифичной. Для этого используют иммуногистохимические методы диагностики.

Рак ЩЖ может быть выставлен с использованием различных методов диагностики, но наиболее информативными являются методы аспирационной биопсии и гистологическое исследование опухоли [12], но одного гистологического метода для определения того или иного вида рака ЩЖ уже недостаточно. Между доброкачественными и злокачественными новообразованиями часто имеется схожесть морфологической структуры (фолликулярная и папиллярная структура), что создает определенные трудности в диагностике рака ЩЖ. Диагностика папиллярного рака ЩЖ не вызывает трудностей. Однако фолликулярный вариант папиллярного рака и узловая аденома по классическим гистологическим признакам друг от друга мало чем отличаются. Данный вариант рака характеризуется фолликулярными очагами роста, но клетки имеют характерные особенности ядер папиллярной карциномы. Можно ошибочно принять такую опухоль и за фолли-

кулярную аденому. Для более точной диагностики рака ЩЖ, конечно, неплохо было бы выполнять генетические исследования, обнаруживая мутации и экспрессии генов, но это слишком долго и дорого. Диагноз рака ЩЖ можно с большой точностью поставить, используя различные биомаркеры при иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) [40].

При раке ЩЖ мутация в разных онкогенах приводит к ингибированию апоптоза, пролиферации клеток и повышению экспрессии определенных рецепторов [34]. Часть биомаркеров рака ЩЖ, экспрессия которых обнаруживается при различных опухолях, представлена в таблице.

Тиреоидная пероксидаза (ТГ) относится к крупномолекулярным олигомерным гликопротеинам. ТГ циркулируя в кровотоке, функционирует как матрица для синтеза тиреоидных гормонов и как белок-носитель, обеспечивающий хранение активных форм этих гормонов. После синтеза в тиреоцитах ТГ подвергается йодированию, суммарный уровень которого может определять иммуногенные свойства молекулы [9]. Увеличение в сыворотке ТГ отмечают при раке ЩЖ. Чувствительность и специфичность данного маркера на ранних стадиях рака при разграничивании доброкачественных и злокачественных опухолей низка, и данный маркер плохо помогает в ИГХ диагностике (поскольку его увеличение отмечают при аутоиммунных заболеваниях, при гиперпластических узелковых образованиях щитовидной железы). Поэтому для диагностики опухолей ЩЖ этот маркер использовать не стоит [34].

С целью решения проблем дифференциальной диагностики эффективным считается определение цитокератинов (cytokeratins – СК). Термин «цитокератин» был введен в конце 1970-х годов, когда были идентифицированы белки, из которых построены внутриклеточные промежуточные филаменты [31]. Определено более 20 различных СК, отличающихся по аминокислотному составу, молекулярному весу и изоэлектрической точке. Для разных типов эпителия характерны определенные группы СК. Фолликулярный эпителий, относящийся к простым однослойным, всегда содержит СК-7, 8, 18 и 19. Те же СК находят в эпителии всех типов доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЖ. В папиллярных карциномах в местах плоскоклеточной метастазии находят СК-1, 5, 6, 13, характерные для многослойного плоского эпителия. Эти же СК присутствуют в трабекулярных гиалинизированных аденомах [20]. Харак-

тер экспрессии СК-19 часто используется для дифференциации различных типов эпителиальных злокачественных образований [47]. При наличии иммуноэкспрессии данного маркера большое значение имеет распространенность окрашивания препарата: в большинстве случаев диффузное окрашивание говорит о папиллярном раке, фокальное может отмечаться при других злокачественных и доброкачественных новообразованиях [48]. Согласно некоторым источникам, данный маркер находится в фолликулярном эпителии 92 % папиллярных карцином и только 3 % доброкачественных новообразований [22]. По информации других авторов, цитокератин-19 экспрессируется в 100 % папиллярных карцином, как в классическом, так и в фолликулярном варианте, не проявляет диффузной экспрессии ни в одной фолликулярной аденоме и фолликулярной карциноме и может быть использован в дифференциальной диагностике фолликулярного варианта папиллярного рака, фолликулярного рака и фолликулярной аденомы [23; 48].

Для диагностики опухолей ЩЖ используют также такой маркер, как HBME-1 (hector battifora mesothelial cell-1), относящийся к группе полисахаридов и гликопротеинов, связанных с группами крови. Также он является антигеном поверхности мезотелиальных клеток, локализуется в клетках нормального эпителия бронхов и аденокарцином различного происхождения [22]. По данным литературы, экспрессия HBME-1 при папиллярном раке ЩЖ варьируется от 78 до 100 % [23], при фолликулярном – от 84,6 до 100 % [22]. Экспрессия HBME-1 наблюдается чаще при классических вариантах папиллярного рака, чем при фолликулярном. Некоторые авторы пишут, что экспрессия данного маркера наблюдается лишь в 50 % фолликулярных карцином. А на пластические и медуллярные карциномы не экспрессировали HBME-1. В отдельных работах показано, что присутствие данного маркера фокально может обнаруживаться приблизительно в трети случаев узловых зобов [22]. Согласно P.S. de Matos [29], HBME-1 – самый чувствительный маркер для диагностики рака ЩЖ. Проведенное исследование других авторов [41] показывает, что специфичность, чувствительность и прогнозирующая ценность HBME-1 при раке ЩЖ составляла 100 %, 92,9 % и 90 % соответственно. Поэтому HBME-1 может быть полезным маркером при диагностике опухолей ЩЖ железы.

Иммуногистохимические маркеры и мутации ряда генов при различных гистологических вариантах рака ЩЖ [4; 10; 18; 30; 35; 42]

Гистологические варианты рака щитовидной железы	ИГХ маркеры	Изменения генома (мутации отдельных генов)	Следствия
Папиллярный рак	Gal-3, hbme-1, ck-19, tpo, vegfr, egfr, cited-1, hgf	Мутация генов – ret (особенно ret/ptc1 и ret/pect3), ras (более редкие), braf (часты), амплификация met (кодирует рецептор фактора роста гепатоцитов), c2f-1	Нарушение передачи сигнала в системе, замыкающейся на митоген-активированную протеинкиназу (МАПК)
Фолликулярный	Tpo, gal-3, vegfr, egfr	Rat/Ras (часты), транслокация pax8/ppary [28], pi3k-akt-pten	Нарушение деятельности факторов транскрипции и сигналинга в МАПК-системе
Медулярный	Calcitonin, vegfr, egfr, chromogranin	Ret, c-met	Нарушение функции RET-ассоциированной киназы
Анапластический	Egfr, vegfr	мутации CTNNB1 (ассоциация с утратой кадгерина/ усиленной экспрессией бета-катенина), P53, ras, β -cat, c-met, PTEN (потеря гетерозиготности)	Нарушение адгезии, межклеточных контактов, апоптоза и дифференцировки, клеточного сигналинга (в частности, сопряженного с PI3K/АКТ)

Такой часто используемый маркер для диагностики ЩЖ, как галектин-3 – многофункциональный белок, участвует в регуляции клеточного цикла, апоптоза и является посредником при взаимодействии поверхности клеток с экстрацеллюлярным матриксом. Как Bcl-2, галектин-3 подавляет апоптотическую стимуляцию [24]. При ИГХ исследовании в большинстве фолликулярных аденом отсутствовала экспрессия галектина-3, а в злокачественных новообразованиях определялась [22; 24; 44]. Самый большой процент экспрессии галектина-3 приходится на классический (100%) и фолликулярный вариант папиллярного рака (91,7%). Наличие же галектина-3 на клетках при фолликулярном раке отмечено в 58,8% случаев [8; 22]. Данные литературы свидетельствуют, что наличие экспрессии галектина-3 при ИГХ-исследовании говорит о злокачественности опухоли с высоким уровнем чувствительности, специфичности и точности [7, 13]. На основании упомянутых выше показателей авторы пришли к выводу, что галектин-3 может служить маркером злокачественности опухолей ЩЖ. При это одновременная экспрессия галектина-3 и HBME-1 наблюдалась в 87% папиллярных опухолей [22]. С точки зрения диагностической значимости, оптимальной панелью маркеров, характерных для рака ЩЖ, могут служить галектин-3 и его сочетание с HBME-1 [1].

Основными проявлениями злокачественного роста опухоли являются неограниченный инвазивный рост и метастазирование. Неоангиогенез – формирование новых сосудов, является важнейшим пато-

генетическим звеном, поддерживающим эти свойства [45]. Рост опухолей строго зависит от неоангиогенеза, а блокирование образования новых сосудов может его подавлять [32]. Стимуляторы ангиогенеза включают такие факторы роста, как сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста [26], которые активно используются в диагностике опухолей ЩЖ наряду с матриксными металлопротеиназами (ММП). ММП – представители семейства цинковых протеаз, участвующие в протеолитической деградации различных компонентов внеклеточного матрикса, осуществляют регулируемую и модулирующую функцию в неоангиогенезе за счет их комплексного участия в инвазивном росте и метастазировании опухоли.

Уже доказано, что в процессе внеклеточного протеолиза происходит высвобождение ангиогенных ростовых факторов, формируются проангиогенные центры связывания интегрин и активные факторы клеточной миграции. Показано, что ММП-2, 7, 9 играют критическую роль в процессе неоангиогенеза и инициируют образование сосудов в начальной стадии васкуляризации опухоли [19; 45]. Экспрессия ММП 2 и 9 отмечается в папиллярных опухолях, 2 и 7 в начале процесса малигнизации фолликулярных опухолей. Ряд авторов говорит, что данные ММП не могут быть использованы как диагностические маркеры опухолевого процесса или факторы прогноза [39], но по данным других авторов ММП-2 требует более детального изучения ее влияния на инвазию и прогноз [33].

Проведенный анализ литературы показывает, что использование нескольких видов различных маркеров увеличивает точность диагностики рака ЩЖ, а использование ряда дополнительных биомаркеров может помочь разработать новые и более точные прогностические критерии. Наряду с использованием традиционных диагностических методов диагностики рака ЩЖ, нужно шире внедрять использование биомаркеров различных групп, свойств, специфичности для понимания молекулярных процессов развития рака, его прогрессирования. Все это позволит улучшить методы и способы лечения данного заболевания на молекулярном уровне.

Список литературы

1. Абросимов А.Ю. Диагностическое значение иммуноэкспрессии галектина-3, HBME-1 и цитокератина-19 в опухолях щитовидной железы различного потенциала злокачественности / А.Ю. Абросимов, Н.Ю. Двинских // Российский онкологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 26–31.
2. Барчук А.С. Рецидивы дифференцированного рака щитовидной железы / А.С. Барчук // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 35–41.
3. Безруков О.Ф. Маленький рак – большая операция / О.Ф. Безруков // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – Т. 12, № 1 (45). – С. 147–151.
4. Берштейн Л.М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза / Л.М. Берштейн // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 1–8.
5. Бржезовский В.Ж. Диагностика и лечение медулярного рака щитовидной железы / В.Ж. Бржезовский, В.Л. Любаев // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 29–34.
6. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. Руководство. 3-е изд., СПб: Питер, 2006. – 368 с.
7. Вильгельм А.Э., Заика А.И., Прасолов В.С. Координированное взаимодействие мультифункциональных членов семейства p53 влияет на важнейшие процессы в многоклеточных организмах // Молекулярная биология. – 2011. – Т. 45, № 1. – С. 180–197.
8. Двинских Н.Ю. Морфологическая и иммуногистохимическая оценка злокачественности опухолей щитовидной железы: Дис... канд. мед. наук. – М.: 2010. – 32 с.
9. Исаева М.А., Богатырева З.И., Сучкова Е.Н. и др. Аутоантитела различных уровней специфичности и функциональности в патогенезе и диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – № 3 (4). – С. 27–34.
10. Коган Е.А. Молекулярно-генетические основы канцерогенеза // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 3. – С. 32–37.
11. Кондратьева Т.Т. Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы / Т.Т. Кондратьева, А.И. Павловская, Е.А. Врублевская // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 9–16.
12. Михнин А.Е. Рак щитовидной железы: диагностика, классификация, стадирование // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 17–25.
13. Недосекова Ю.В. Роль апоптоза в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / Ю.В. Недосекова, О.И. Уразова, Е.Б. Кравец, А.В. Чайковский // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 1. – С. 64–71.
14. Олиферова О.С., Княлян С.В., Тальченкова Т.Е., Трынов Н.Н. Новые возможности в предоперационной диагностике узловых заболеваний щитовидной железы // Бюллетень ВСНУ СО РАМН. – 2012. – № 4 (86). – С. 63–67.
15. Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы. 2-е изд., М.: ЦВДНТ, 1995. – 372 с.
16. Пинский С.Б., Дворниченко В.В., Репета О.Р. Анапластический (недифференцированный) рак щитовидной железы // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 8. – С. 14–20.
17. Полоз Т.Л., Шкурूपий В.А. Возможности дифференциальной иммуногистохимической диагностики некоторых фолликулярных опухолей щитовидной железы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Приложение № 1. – С. 49–51.
18. Румянцева У.В. Клинико-генетические аспекты спорадического немедулярного рака щитовидной железы / У.В. Румянцева, П.О. Румянцев, А.А. Ильин // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – Т. 2(1). – С. 16–20.
19. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Клишо Е.В. и др. Металлопротеиназы как регуляторы неангиогенеза в злокачественных новообразованиях // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № 1 (21). – С. 67–71.
20. Хазиев В.В. Экспрессия цитокератинов в опухолях щитовидной железы. 3 мая 2014 года. Available at: <http://mfvt.ru/ekspressiya-citokeratinov-v-opuxolyax-shhitovidnoj-zhelezy/>
21. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Руководство. – СПб: СОТИС, 2002. – 288 с.
22. Чернухина Д.Ю., Прилуцкий А.С. Роль галектина-3, HBME-1 и цитокератина-19 в иммуногистохимической диагностике папиллярного рака щитовидной железы // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – № 5 (45). – С. 121–125.
23. Adela Nechifor-Boilă, Ramona Cătană, Andrada Loghin et al. Diagnostic value of HBME-1, CD56, Galectin-3 and Cytokeratin-19 in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumors of uncertain malignant potential // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2014. – Vol. 55 (1). – P. 49–56.
24. Almkvist J., Karlsson A. Galectins as inflammatory mediators // Glycoconj. J. – 2004. – Vol. 19. – P. 575–581.
25. Ball D.W. Medullary thyroid cancer: Monitoring and therapy // Endocrinol. Metab. Clin. – 2007. – Vol. 36. – P. 823–837.
26. Bergers G., Brekken R., McMahon G. et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis // Nature Cell Biology. – 2000. – Vol. 2. – P. 737–744.
27. Bojunga J., Zeuzem S. Molecular detection of thyroid cancer: an update // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2004. – Vol. 61. – P. 523–530.
28. Christopher R. Mchenry, Roy Phitayakorn. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland // The Oncologist. – 2011. – Vol. 16. – P. 585–593.
29. de Matos P.S., Ferreira A.P., de Oliveira Facuri F. et al. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy // Histopathology. – 2005. – Vol. 47. – P. 391–401.
30. DeLellis R.A. Pathology and genetics of thyroid carcinoma // J. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 94 (8). – P. 662–669.
31. Franke W.W., Schmid E., Osborn M., Weber K. Intermediate-sized filaments of human endothelial cells // J. Cell Biol. – 1979. – Vol. 81 (3). – P. 570–580.
32. Hajitou A., Grignet-Debrus C., Devy L. et al. The antitumoral effect of endostatin and angiostatin is associated with a down-regulation of vascular endothelial growth factor expression in tumor cells // The FASEB J. – 2002. – Vol. 16. – P. 1802–1804.
33. Hiroyuki Nakamura, Hirohisa Ueno, Kaname Yamashita et al. Enhanced production and activation of progelatinase A mediated by membrane-type 1 matrix metalloproteinase in human papillary thyroid carcinomas // Cancer Res. – 1999. – Vol. 59. – P. 467–473.

34. Kruttibas Sethi, Siddik Sarkar, Subhasis Das et al. Biomarkers for the diagnosis of thyroid cancer // *J. Experimental Therapeutics and Oncology*. – 2010. – Vol. 8. – P. 341–352.
35. Kwan J., Baumgartner A., Chun-Mei Lu et al. BAC-FISH assays delineate complex chromosomal rearrangements in a case of post-Chernobyl childhood thyroid cancer // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2009. – Vol. 47 (2). – P. 135–142.
36. Lang B.H., Lo C.Y., Chan W.F. et al. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 245. – P. 366–378.
37. Lin J.D., Chao T.C., Chen S.T. et al. Operative strategy for follicular thyroid cancer in risk groups stratified by pTNM staging // *Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 16. – P. 107–113.
38. Lin J.D., Hsueh C., Chao T.C. Early recurrence of papillary and follicular thyroid carcinoma predicts a worse outcome // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19. – P. 1053–1059.
39. Marie Rydlova, Marie Ludvikova, Ivana Stankova. Potential diagnostic markers in nodular lesions of the thyroid gland: an immunohistochemical study // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2008. – Vol. 152 (1). – P. 53–60.
40. Nasr M.R., Mukhopadhyay S., Zhang S., Katzenstein A.L. Immunohistochemical markers in diagnosis of papillary thyroid carcinoma: Utility of HBME1 combined with CK19 immunostaining // *Mod Pathol.* – 2006. – Vol. 19. – P. 1631–1637.
41. Nga M.E., Lim G.S., Soh C.H., Kumarasinghe M.P. HBME-1 and CK19 are highly discriminatory in the cytological diagnosis of papillary thyroid carcinoma // *Diagn. Cytopathol.* – 2008. – Vol. 36. – P. 550–556.
42. Nikiforova M.N., Ciampi R., Salvatore G. et al. Low prevalence of BRAF mutations in radiation induced thyroid tumors in contrast to sporadic papillary carcinomas // *Cancer Lett.* – 2004. – Vol. 209. – P. 1–6.
43. Rosaria M. Ruggeri, Alfredo Campenni, Sergio Baldari et al. What is New on Thyroid Cancer Biomarkers. Biomarker Insights. – 2008. – Vol. 3. – P. 237–252.
44. Qingbin Song, Deguang Wang, Yi Lou et al. Diagnostic significance of CK19, TG, Ki67 and galectin-3 expression for papillary thyroid carcinoma in the northeastern region of China // *Diagnostic Pathology*. – 2011. – Vol. 6. – P. 126–132.
45. Rundhaug J.E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis // *J. Cell Mol.* – 2005. – Vol. 9. – P. 267–285.
46. Trovato M. New Research Communication on Thyroid Tumor Markers. In: Sinise GA, ed. *Tumor Markers Research Perspectives*. New York, USA: Nova Science Publishers; – 2007. – P. 191–202.
47. Yoshiyuki Ban, Gou Yamamoto, Michiya Takada et al. Proteomic Profiling of Thyroid Papillary Carcinoma // *J. Thyroid Research*. – 2012. – Vol. 2012. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/815079>.
48. Zhu X., Sun T., Lu H. et al. Diagnostic significance of CK19, Ret, galectin-3 and HBME-1 expression for papillary thyroid carcinoma // *J. Clin. Pathol.* – 2010. – Vol. 63 (9). – P. 786–789.
5. Brzhezovskij V.Zh. Diagnostika i lechenie medullarnogo raka shhitovidnoj zhelezy / V.Zh. Brzhezovskij, V.L. Ljubaev // *Prakticheskaja onkologija*. 2007. T. 8, no. 1. pp. 29–34.
6. Valdina E.A. Zabolevanija shhitovidnoj zhelezy. Rukovodstvo. 3-e izd., SPb: Piter, 2006. 368 p.
7. Vil'gel'm A.Je., Zaika A.I., Prasolov V.S. Koordinirovanoe vzaimodejstvie mul'tifunkcional'nyh chlenov semejstva p53 vlijaet na vazhnejšie processy v mnogokletochnyh organizmah // *Molekuljarnaja biologija*. 2011. T. 45, no. 1. pp. 180–197.
8. Dvinskih N.Ju. Morfologicheskaja i immunogistohimicheskaja ocenka zlokachestvennosti opuholej shhitovidnoj zhelezy: Dis... kand. med. nauk. M.: 2010. 32 p.
9. Isaeva M.A., Bogatyreva Z.I., Suchkova E.N. i dr. Autoantitela razlichnyh urovnej specifichnosti i funkcional'nosti v patogeneze i diagnostike autoimunnyh zabolevanij shhitovidnoj zhelezy // *Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija*. 2007. no. 3 (4). pp. 27–34.
10. Kogan E.A. Molekuljarno-geneticheskie osnovy kancerogeneza // *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2002. T. 12, no. 3. pp. 32–37.
11. Kondrat'eva T.T. Morfologicheskaja diagnostika uzlovych obrazovanij shhitovidnoj zhelezy / T.T. Kondrat'eva, A.I. Pavlovskaja, E.A. Vrublevskaja // *Prakticheskaja onkologija*. 2007. T. 8, no. 1. pp. 9–16.
12. Mihnin A.E. Rak shhitovidnoj zhelezy: diagnostika, klassifikacija, stadirovanie // *Prakticheskaja onkologija*. 2007. T. 8, no. 1. pp. 17–25.
13. Nedosekova Ju.V. Rol' apoptoza v razvitii autoimunnyh zabolevanij shhitovidnoj zhelezy / Ju.V. Nedosekova, O.I. Urazova, E.B. Kravec, A.V. Chajkovskij // *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2009. no. 1. pp. 64–71.
14. Oliferova O.S., Knaljan S.V., Tal'chenkova T.E., Trynov N.N. Novye vozmozhnosti v predoperacionnoj diagnostike uzlovych zabolevanij shhitovidnoj zhelezy // *Bjulleten' VSNU SO RAMN*. 2012. no. 4 (86). pp. 63–67.
15. Paches A.I., Propp R.M. Rak shhitovidnoj zhelezy. 2-e izd., M.: CVDNT, 1995. 372 p.
16. Pinskiy S.B., Dvornichenko V.V., Repeta O.R. Anaplasticheskij (nedifferencirovannyj) rak shhitovidnoj zhelezy // *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2008. no. 8. pp. 14–20.
17. Poloz T.L., Shkurupij V.A. Vozmozhnosti differencial'noj immunogistohimicheskoj diagnostiki nekotoryh follikuljarnyh opuholej shhitovidnoj zhelezy // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2008. Prilozhenie no. 1. pp. 49–51.
18. Rumjanceva U.V. Kliniko-geneticheskie aspekty sporadicheskogo nemedullarnogo raka shhitovidnoj zhelezy / U.V. Rumjanceva, P.O. Rumjancev, A.A. Il'in // *Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija*. 2006. T. 2(1). pp. 16–20.
19. Spirina L.V., Kondakova I.V., Klishe E.V. i dr. Metalloproteinazy kak regulatory neoangiogeneza v zlokachestvennyh novoobrazovanijah // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2007. no. 1 (21). pp. 67–71.
20. Haziev V.V. Jekspressija citokeratinov v opuholjah shhitovidnoj zhelezy. 3 maja 2014 goda. Available at: <http://mfvt.ru/ekspressiya-citokeratinov-v-opuxolyax-shhitovidnoj-zhelezy/>
21. Hmel'nickij O.K. Citologicheskaja i gistologicheskaja diagnostika zabolevanij shhitovidnoj zhelezy. Rukovodstvo. SPb: SOTIS, 2002. 288 p.
22. Chernuhina D.Ju., Priluckij A.S. Rol' galectina-3, NVME-1 i citokeratina-19 v immunogistohimicheskoj diagnostike papilljarnogo raka shhitovidnoj zhelezy // *Mezhdunarodnyj jendkrinologicheskij zhurnal*. 2012. no. 5 (45). pp. 121–125.
23. Adela Nechifor-Boilă, Ramona Cătană, Andrada Loghin et al. Diagnostic value of HBME-1, CD56, Galectin-3 and Cytokeratin-19 in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumors of uncertain malignant potential // *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2014. Vol. 55 (1). pp. 49–56.
24. Almkvist J., Karlsson A. Galectins as inflammatory mediators // *Glycoconj. J.* 2004. Vol. 19. pp. 575–581.

References

1. Abrosimov A.Ju. Diagnosticheskoe znachenie immunojekspressii galektina-3, NVME-1 i citokeratina-19 v opuholjah shhitovidnoj zhelezy razlichnogo potentsiala zlokachestvennosti / A.Ju. Abrosimov, N.Ju. Dvinskih // *Rossijskij onkologicheskij zhurnal*. 2010. no. 1. pp. 26–31.
2. Barchuk A.S. Recidivy differencirovannogo raka shhitovidnoj zhelezy / A.S. Barchuk // *Prakticheskaja onkologija*. 2007. T. 8, no. 1. pp. 35–41.
3. Bezrukov O.F. Malen'kij rak bol'shaja operacija / O.F. Bezrukov // *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2009. T. 12, no. 1 (45). pp. 147–151.
4. Bershtejn L.M. Rak shhitovidnoj zhelezy: jepidemiologija, jendokrinologija, faktory i mehanizmy kancerogeneza / L.M. Bershtejn // *Prakticheskaja onkologija*. 2007. T. 8, no. 1. pp. 1–8.

25. Ball D.W. Medullary thyroid cancer: Monitoring and therapy // *Endocrinol. Metab. Clin.* 2007. Vol. 36. pp. 823–837.
26. Bergers G., Brekken R., McMahon G. et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis // *Nature Cell Biology.* 2000. Vol. 2. pp. 737–744.
27. Bojunga J., Zeuzem S. Molecular detection of thyroid cancer: an update // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2004. Vol. 61. pp. 523–530.
28. Christopher R. Mchenry, Roy Phitayakorn. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland // *The Oncologist.* 2011. Vol. 16. pp. 585–593.
29. de Matos P.S., Ferreira A.P., de Oliveira Facuri F. et al. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy // *Histopathology.* 2005. Vol. 47. pp. 391–401.
30. DeLellis R.A. Pathology and genetics of thyroid carcinoma // *J. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 94 (8). pp. 662–669.
31. Franke W.W., Schmid E., Osborn M., Weber K. Intermediate-sized filaments of human endothelial cells // *J. Cell Biol.* 1979. Vol. 81 (3). pp. 570–580.
32. Hajitou A., Grignat-Debrus C., Devy L. et al. The anti-tumoral effect of endostatin and angiostatin is associated with a down-regulation of vascular endothelial growth factor expression in tumor cells // *The FASEB J.* 2002. Vol. 16. pp. 1802–1804.
33. Hiroyuki Nakamura, Hirohisa Ueno, Kaname Yamashita et al. Enhanced production and activation of progelatinase A mediated by membrane-type 1 matrix metalloproteinase in human papillary thyroid carcinomas // *Cancer Res.* 1999. Vol. 59. pp. 467–473.
34. Krutibas Sethi, Siddik Sarkar, Subhasis Das et al. Biomarkers for the diagnosis of thyroid cancer // *J. Experimental Therapeutics and Oncology.* 2010. Vol. 8. pp. 341–352.
35. Kwan J., Baumgartner A., Chun-Mei Lu et al. BAC-FISH assays delineate complex chromosomal rearrangements in a case of post-Chernobyl childhood thyroid cancer // *Folia Histochem. Cytobiol.* 2009. Vol. 47 (2). pp. 135–142.
36. Lang B.H., Lo C.Y., Chan W.F. et al. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison // *Ann. Surg.* 2007. Vol. 245. pp. 366–378.
37. Lin J.D., Chao T.C., Chen S.T. et al. Operative strategy for follicular thyroid cancer in risk groups stratified by pTNM staging // *Surg Oncol.* 2007. Vol. 16. pp. 107–113.
38. Lin J.D., Hsueh C., Chao T.C. Early recurrence of papillary and follicular thyroid carcinoma predicts a worse outcome // *Thyroid.* 2009. Vol. 19. pp. 1053–1059.
39. Marie Rydlova, Marie Ludvikova, Ivana Stankova. Potential diagnostic markers in nodular lesions of the thyroid gland: an immunohistochemical study // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008. Vol. 152 (1). pp. 53–60.
40. Nasr M.R., Mukhopadhyay S., Zhang S., Katzenstein A.L. Immunohistochemical markers in diagnosis of papillary thyroid carcinoma: Utility of HBME1 combined with CK19 immunostaining // *Mod Pathol.* 2006. Vol. 19. pp. 1631–1637.
41. Nga M.E., Lim G.S., Soh C.H., Kumarasinghe M.P. HBME-1 and CK19 are highly discriminatory in the cytological diagnosis of papillary thyroid carcinoma // *Diagn. Cytopathol.* 2008. Vol. 36. pp. 550–556.
42. Nikiforova M.N., Ciampi R., Salvatore G. et al. Low prevalence of BRAF mutations in radiation induced thyroid tumors in contrast to sporadic papillary carcinomas // *Cancer Lett.* 2004. Vol. 209. pp. 1–6.
43. Rosaria M. Ruggeri, Alfredo Campenni, Sergio Baldari et al. What is New on Thyroid Cancer Biomarkers. *Biomarker Insights.* 2008. Vol. 3. pp. 237–252.
44. Qingbin Song, Deguang Wang, Yi Lou et al. Diagnostic significance of CK19, TG, Ki67 and galectin-3 expression for papillary thyroid carcinoma in the northeastern region of China // *Diagnostic Pathology.* 2011. Vol. 6. pp. 126–132.
45. Rundhaug J.E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis // *J. Cell Mol.* 2005. Vol. 9. P. 267–285.
46. Trovato M. New Research Communication on Thyroid Tumor Markers. In: Sinise GA, ed. *Tumor Markers Research Perspectives.* New York, USA: Nova Science Publishers; 2007. pp. 191–202.
47. Yoshiyuki Ban, Gou Yamamoto, Michiya Takada et al. Proteomic Profiling of Thyroid Papillary Carcinoma // *J. Thyroid Research.* 2012. Vol. 2012. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/815079>.
48. Zhu X., Sun T., Lu H. et al. Diagnostic significance of CK19, Ret, galectin-3 and HBME-1 expression for papillary thyroid carcinoma // *J. Clin. Pathol.* 2010. Vol. 63 (9). pp. 786–789.

Рецензенты:

Высоцкий Ю.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул;

Талалаев С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

УДК 618.29. 616-091.8

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТ ПОСЛЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ

Гребнева О.С., Зильбер М.Ю., Берлит О.Г.*МБУ «Центральная Городская Клиническая больница № 24»,
Екатеринбург, e-mail: aspirant-gkb4@mail.ru*

Цель исследования: оценить морфологические особенности плацент после преждевременной отслойки. Первая группа (n = 9) – плаценты после преждевременной отслойки в сроки гестации от 22 до 27 недель. Вторая группа (n = 9) – плаценты после преждевременной отслойки в сроки гестации от 28 до 36 недель. Третья группа (n = 9) – плаценты после преждевременной отслойки в сроки гестации от 37 до 42 недель. Группа контроля (n = 15) – плаценты условно здоровых женщин после нормальных родов. Выводы. 1. При макроскопическом исследовании плацент после преждевременной отслойки плаценты наблюдается сниженный плацентарно-плодный коэффициент в сроке гестации 22–27 недель. Тогда как, в сроках гестации 28–36 недель плацентарно-плодный коэффициент статистически достоверно повышен по сравнению с группой контроля. 2. Микроскопическое исследование плацент выявило преобладание хориоамнионита, лейкоцитарной и лимфоцитарной инфильтрации децидуальной пластинки в сроке гестации 22–27 недель, что свидетельствует в пользу восходящего инфицирования. В сроке гестации 28–36 недель достоверно чаще регистрируется меньшая васкуляризация терминальных ворсин, недостаточная гестационная перестройка спиральных артерий, меньшая доля внутрисосудистого цитотрофобласта в децидуальной пластинке, склероз терминальных ворсин и относится к изменениям, характерным для плацентарной недостаточности. В пользу напряжения компенсаторно-приспособительных реакций свидетельствует увеличение синцитио-капиллярных мембран и синцитио-капиллярных почек во второй группе. В сроке гестации 37–41 неделя также преобладают синцитио-капиллярные мембраны и синцитио-капиллярные почки. Характерным для доношенных плацент является преобладание инволютивно-дистрофических изменений (склероз терминальных ворсин) по сравнению с группой контроля, что является следствием длительно развивающейся патологии последа в связи с развитием компенсаторно-приспособительных реакций. Также в третьей группе достоверно чаще регистрируется хориоамнионит по сравнению с группой контроля.

Ключевые слова: отслойка, плацента, плацентарно-плодный коэффициент, децидуальная пластинка, цитотрофобласт

THE MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF THE PLACENTA AFTER PREMATURE PLACENTA ABRUPTION

Grebneva O.S., Zilber M.Y., Berlit O.G.*Central Clinical Hospital № 24, Ekaterinburg, e-mail: aspirant-gkb4@mail.ru*

Objective: To evaluate the morphological features of placentas after abruption. The first group (n = 9) – placental abruption after a gestation of 22 to 27 weeks. The second group (n = 9) – placental abruption after a gestation of 28 to 36 weeks. The third group (n = 9) – placental abruption after a gestation of 37 to 42 weeks. Control group (n = 15) – the placenta of healthy women after normal delivery. Conclusions. 1. On gross examination of placentas after placental abruption, there was a decrease placental-fetal factor in 22–27 weeks of gestation. Whereas, in 28–36 weeks gestation placental-fetal ratio significantly increased compared with the control group. 2. Microscopic examination of placentas revealed a predominance of chorioamnionitis, leukocyte and lymphocyte infiltration decidual plate in gestational age 22–27 weeks, which speaks in favor of the rising infection. At 28–36 weeks of gestation were significantly more registered less vascularization terminal villi, insufficient gestational rearrangement of the spiral arteries, a smaller proportion of endovascular cytotrophoblast in decidual plate sclerosis terminal villi and refers to changes characteristic of placental insufficiency. In favor of voltage compensatory-adaptive reactions evidenced by increased syncytium-capillary membrane and syncytium-capillary kidney in the second group. At 37–41 weeks of gestation and is dominated by syncytium-capillary membrane and syncytium-capillary buds. Characteristic for full-term placentas is the prevalence of involutive, degenerative changes (sclerosis terminal villi) compared with the control group, which is a consequence of long-developing placenta pathology in connection with the development of compensatory-adaptive reactions. Also in the third group were significantly more registered horionamnionit compared with the control group.

Keywords: abruption, placenta, placental-fetal factor, decidua plate, cytotrophoblast

Одним из наиболее частых и серьезных осложнений беременности, родов и раннего послеродового периода является кровотечение. Стабильным остается уровень кровотечений, связанных с преждевременной отслойкой плаценты [9]. По данным различных авторов, частота данной патологии в структуре акушерских кровотечений составляет от 14 до 30% [4, 9, 10, 11]. В подавляющей частоте ее колеблется в относительно широких пределах от 0,05 до 3% [1, 2, 3, 7]. В Свердловской области

этот показатель равен 14,7 на 1000 родов [5]. Преждевременная отслойка плаценты представляет собой витальную угрозу для матери и плода. В связи с этим изучение причин ее возникновения является актуальным. Анализ современного уровня знаний об этиологии и патогенезе преждевременной отслойки плаценты подтверждает многофакторность патологии и, несмотря на солидную научную историю вопроса, эта проблема окончательно не решена. Важным для понимания данного процесса

является патоморфологическое изучение плацент.

Цель: оценить морфологические особенности плацент после преждевременной отслойки плаценты (ПОП).

Задачи:

1. Выявить макроскопические особенности строения плацент у женщин, беременность которых закончилась преждевременной отслойкой плаценты.

2. Определить характер микроскопических изменений плацент при преждевременной отслойке.

Материалы и методы исследования

В качестве объекта исследования использовался гистологический материал плацент, которые были разделены на четыре группы. Первая группа ($n = 9$) – плаценты, после преждевременной отслойки в сроки гестации от 22 до 27 недель. Вторая группа ($n = 9$) – плаценты, после преждевременной отслойки в сроки гестации от 28 до 36 недель. Третья группа ($n = 9$) – плаценты после преждевременной отслойки в сроки гестации от 37 до 42 недель. Группа контроля ($n = 15$) плаценты условно здоровых женщин после нормальных родов более детального рассмотрения изменений в плаценте при преждевременной отслойке. Материал исследовался морфометрическим, гистологическим и статистическим методом. Качественные признаки описаны как абсолютная и относительная частота встречаемости. Сравнительный анализ параметрических данных между группами проводился критерием Стьюдента, для непараметрических данных Манна-Уитни с использованием поправки Бонферрони. Полученные данные заносились в таблицу формата Microsoft Excel, Version 2003 (Microsoft Software, USA). Для статистического анализа использовалась демо-версия MedCalc.

Для патоморфологического исследования брали 6 кусочков: из центральных зон плаценты через всю толщину, из периферических зон с прилегающими оболочками, а также из участка, непосредственно отслоившегося во время беременности, в том числе со стороны хориальной пластины и со стороны базальной пластины. Размер вырезанных кусочков составлял 1,5–2 см². Кусочки заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксин. Проводка гистологического материала осуществлялась в специальном аппарате Excelsior ES. После микротомии проводилось окрашивание материала в аппарате карусельного типа Varistain Gemini. Каж-

дый микроскопический показатель плаценты оценивали по трехбалльной системе (элементы материнской части и хориальной пластинки, межворсинчатое пространство, строма и сосудистое русло ворсин, периферический цитотрофобласт, псевдоинфаркты и инфаркты, кальцинаты, воспалительная инфильтрация). Так, 0 баллов – отсутствие данных изменений, 1 балл – изменениями затронута 1/3 площади поля зрения, 2 балла – изменениями затронута 2/3 площади поля зрения, 3 балла – более 2/3 поля зрения. Синцитиальные почки, синцитио-капиллярные мембраны и количество сосудов в терминальных ворсинах оценивалось в абсолютных показателях. Парафиновые срезы описывались при увеличении в 400 раз в 30 полях зрения.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе макроскопических показателей плацент обращает на себя внимание снижение плацентарно-плодного коэффициента (ППК) в первой группе ($0,27 \pm 0,14$), vs группы контроля ($0,33 \pm 0,01$) $p_{14} = 0,042$. Уменьшение массы плаценты может быть результатом гипоксического состояния, которое проявляется в росте органа по месту наибольшего притока крови, что обуславливает уменьшение размера органа [7]. При гемической и гипоксической гипоксии прохождение материнской крови вдоль поверхности ворсин облегчается за счет истончения слоя материнского фибриноида в околоворсинчатом пространстве [8] и десквамационно-дистрофическими изменениями хориального эпителия [2]. Причиной гипоксического состояния могут являться соматические заболевания и инфекционно-воспалительные заболевания матери [2, 6, 7]. Во второй группе, напротив было отмечено его значимое увеличение ($0,29 \pm 0,09$), по сравнению с таковым в контрольной группе ($0,21 \pm 0,03$) $p = 0,021$, что при нормальных органометрических показателях плаценты указывает на гипотрофию плода. Задержка внутриутробного развития плода любой этиологии всегда сопровождается теми или иными изменениями в плаценте и является несомненным свидетельством наличия плацентарной недостаточности [6]. Полученные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Плацентарно-плодный коэффициент в зависимости от срока беременности в сравниваемых группах

Неделя беременности	Масса последа в норме (г)	Масса последа при ПОП (г)	Плацентарно-плодный коэффициент в норме	Плацентарно-плодный коэффициент при ПОП	Статистическая достоверность для ППК, p
22–27	$180 \pm 13,5$	$155 \pm 16,3$	$0,33 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,14$	0,042
28–36	$342 \pm 17,5$	$352,6 \pm 47,5$	$0,23 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,09$	0,021
37–41	$490,0 \pm 10,0$	$487,0 \pm 72,6$	$0,19 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,01$	0,14

Примечание. Нормативные показатели приведены по данным отечественных авторов Цинзерлинг А.В., Милованов А.П.

Таблица 2

Макроскопическое описание плацент в сравниваемых группах

	1 группа (n = 9)	2 группа (n = 9)	3 группа (n = 9)	Гр.контроля (n = 15)	Статистическая достоверность, p
Толщина плаценты	1,3 ± 0,17	1,7±0,14	3,1±1,2	2,1±0,21	p14 = 0,037 p24 = 0,19 p34 = 0,013
Наличие инфарктов	0	2 (22,2%)	2 (22,2%)	1 (6,6%)	p24 = 0,046 p34 = 0,046
Единичные кальцинаты	0	1(11,1%)	3(33,3%)	3(20%)	p24 = 0,062 p34 = 0,17
Короткая пуповина	0 (0%)	1(11,1%)	2(22,2%)	2(13,3%)	p24 = 0,69 p34 = 0,74
Узлы пуповины	0	0	1(11,1%)	0	–
Парацентральное прикрепление пуповины	2(22,2%)	3 (33,3%)	3 (33,3%)	8 (53,3%)	p14 = 0,022 p24 = 0,079 p34 = 0,079
Центральное прикрепление пуповины	7 (77,7%)	6(66,6%)	6(66,6%)	7(46,6%)	p14 = 0,047 p24 = 0,54 p34 = 0,54
Ретроплацентарная гематома	6(66,6%)	5(55,5%)	7 (77,7%)	0	–

Толщина плаценты в первой группе имеет тенденцию к уменьшению ($1,3 \pm 0,17$), данный факт связан с неравномерной толщиной плаценты, регистрировались участки истончения. Во второй и третьей группах данный показатель соответствует нормативам. В третьем триместре преобладало наличие инфарктов в 4/18(22,2%). В связи со сложностями в дифференцировке между псевдоинфарктом и истинным инфарктом при макроскопическом осмотре, данные изменения рассматривались под термином «инфаркт». Единичные кальцинаты присутствовали как во второй, третьей, так и в группе контроля, что подтверждает данные Милованова А.П. о том, что до 12% плацентарной ткани изменено за счет инфарктов, псевдоинфарктов и кальцинатов [7]. Во всех плацентах после преждевременной отслойки присутствовали ретроплацентарные гематомы: в 1 группе 6/9(66,6%) случаях, во второй группе в 5/9(55,5%) плацентах и в третьей группе в 7/9 (77,7%) случаях. В случаях, где не визуализировалась ретроплацентарная гематома, была краевая преждевременная отслойка плаценты.

По результатам наших исследований, короткая пуповина встречалась во второй группе в 1/9 (11,1%) случае, в третьей группе в 2/9(22,2%) случаях, и в группе контроля в 3/15 (13,3%) случаев. Вышеописанные результаты макроскопического исследования плацент представлены в табл. 2.

Объектами микроскопической морфометрии были: оценка созревания ворсин (соответствие сроку гестации), иволютив-

но-дистрофические изменения (фибриноид, склероз терминальных ворсин, кальцинаты), компенсаторные реакции (васкуляризация ворсин, синцитио-капиллярные мембраны, синцитиальные почки), спиральные артерии (гестационная перестройка, просвет спиральных артерий), интерстициальный цитотрофобласт, внутрисосудистый цитотрофобласт, децидуальные клетки (форма, ядра, межклеточные контакты), воспалительная инфильтрация (лейкоцитарная, лимфоцитарная). Результаты микроскопического исследования представлены в табл. 3.

При микроскопическом исследовании плацент обращают на себя внимание выраженные компенсаторно-приспособительные изменения в плацентах после преждевременной отслойки.

Синцитио-капиллярные мембраны в норме начинают формироваться только в третьем триместре и становятся более многочисленными после 32 недели беременности [2]. Исходя из того, что они регистрируются уже во втором триместре, можно предположить о том, что плацентарная ткань независимо от срока гестации, в который произошла преждевременная отслойка плаценты, испытывала хроническую гипоксию. Подтверждением этого факта являются большее количество синцитиальных почек. Так, в первой группе их количество составило в среднем $6,6 \pm 1,9$, во второй группе $7,23 \pm 1,1$, в третьей группе $6,8 \pm 1,3$, vs $3,1 \pm 0,4$ в группе контроля. В патологических условиях появление множественных синцитиальных выростов

является результатом компенсаторно-гиперпластических изменений хориального эпителия [2, 7, 8]. Это характерно для хронической плацентарной недостаточности, а также может быть результатом диспластических изменений синцитиотрофобласта, обусловленных гематогенной вирусной инфекцией [2, 6]. Кроме того, в третьем триместре гестации основной группы чаще ре-

гистрируется склероз ворсин: $1,1 \pm 0,04$ во второй группе, $1,3 \pm 0,02$ в третьей группе, тогда как в группе контроля данный показатель составил $0,5 \pm 0,06$. Одним из компенсаторных механизмов может являться преждевременное созревание ворсин хориона [1, 3, 11]. Однако нами было найдено данное изменение плаценты только в двух случаях доношенного срока.

Таблица 3

Данные микроскопического описания плацент в сравниваемых группах

Структура плаценты	1 группа (n = 9)	2 группа (n = 9)	3 группа (n = 9)	Группа контроля (n = 15)	Статистическая достоверность
Преждевременное созревание ворсин	0	0	2\9(22,2%)	0	—
Склероз терминальных ворсин	$0,4 \pm 0,02$	$1,1 \pm 0,04$	$1,3 \pm 0,02$	$0,5 \pm 0,06$	p14 = 0,91 p24 = 0,018 p34 = 0,012
Кальцинаты	$0,3 \pm 0,04$	$0,9 \pm 0,08$	$2,1 \pm 0,07$	$1,9 \pm 0,07$	p14 < 0,0001 p24 = 0,027 p34 = 0,14
Инфаркты истинные	0	1\7(14,2%)	0	0	—
Псевдоинфаркты	$0,4 \pm 0,07$	$1,1 \pm 0,04$	$1,6 \pm 0,04$	$0,9 \pm 0,02$	p14 = 0,022 p24 = 0,056 p34 = 0,048
Межворсинчатый фибриноид	$0,7 \pm 0,06$	$0,76 \pm 0,06$	$0,9 \pm 0,054$	$0,9 \pm 0,066$	p14 = 0,84 p24 = 0,87 p34 = 0,98
Васкуляризация терминальных ворсин (N8-10)	$7,1 \pm 0,9$	$6,5 \pm 1,4$	$8,36 \pm 1,3$	$9,1 \pm 0,9$	p14 = 0,19 p24 = 0,031 p34 = 0,26
Синцитио-капиллярные мембраны(N3-5)	$3,7 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,7$	$5,7 \pm 0,8$	$4,8 \pm 1,1$	p14 = 0,63 p24 = 0,041 p34 = 0,069
Синцитио-капиллярные почки (N1-2)	$6,6 \pm 1,9$	$7,23 \pm 1,1$	$6,8 \pm 1,3$	$3,1 \pm 0,4$	p14 = 0,0001 p24 < 0,0001 p34 < 0,0001
Гестационная перестройка спиральных артерий	$2,1 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,8$	$2,9 \pm 0,2$	p14 = 0,16 p24 = 0,028 p34 = 0,097
Внутрисосудистый цитотрофобласт	$2,07 \pm 0,04$	$1,3 \pm 0,16$	$1,94 \pm 0,36$	$2,2 \pm 0,6$	p14 = 0,88 p24 = 0,014 p34 = 0,042
Фибриноид децидуальной пластинки	$1,3 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,01$	$1,3 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,09$	p14 = 0,99 p24 = 0,91 p34 = 0,99
Децидуальные клетки	$0,67 \pm 0,06$	$0,93 \pm 0,06$	$1,1 \pm 0,05$	$1,7 \pm 0,02$	p14 < 0,0001 p24 = 0,043 p34 = 0,23
Лейкоцитарная инфильтрация	$1,7 \pm 0,08$	$0,8 \pm 0,05$	$1,1 \pm 0,08$	$0,26 \pm 0,04$	p14 < 0,0001 p24 = 0,013 p34 < 0,0001
Лимфоцитарная инфильтрация	$2,3 \pm 0,06$	$0,95 \pm 0,07$	$1,6 \pm 0,17$	$1,1 \pm 0,08$	p14 = 0,002 p24 = 0,79 p34 = 0,51
Хорионамнионит	6\9(66,6%)	0	2\9(22,2%)	0	—

В зоне дистрофических изменений обычно распространяется фибриноид. Данный процесс часто прогрессирует в сторону ветвей ворсин хориона, которые теряют хориальный эпителий, и превращаются в гомогенные округлые образования – «тени ворсин». Прогрессирование отмеченного процесса может создавать картину псевдоинфарктов. В норме такой процесс характерен при перенесенной беременности [2]. В исследуемых нами плацентах псевдоинфаркты найдены во всех группах. Так в 1 группе данный показатель составил $0,4 \pm 0,07$ балла, во второй группе $1,1 \pm 0,04$ балл, в третьей группе $1,6 \pm 0,04$ баллов, vs $0,9 \pm 0,02$ баллов в группе контроля. Таким образом, это еще раз доказывает о распространенности инволютивно-дистрофических процессов в плацентах женщин после преждевременной отслойки.

Отдельным предметом микроскопического исследования плацент являлась базальная пластинка. Доля фибриноида не отличалась в исследуемых группах. Обращает на себя внимание меньшая доля децидуальных клеток базальной пластины в сроке гестации 22–27 недель ($0,67 \pm 0,06$) и 28–36 недель ($0,93 \pm 0,06$), тогда как в третьей группе этот показатель составил $1,1 \pm 0,05$ баллов, в группе контроля $1,7 \pm 0,02$ баллов. Причем все клетки подверглись достаточной децидуальной трансформации. Они имели полигональную или овальную форму. Во всех базальных пластинках отсутствовали межклеточные контакты, если встречались, то единичные. Сформировавшаяся в первом триместре децидуальная оболочка остается неизменной до родов [1]. В связи с этим сниженное количество децидуальных клеток и присутствие единичных межклеточных контактов может свидетельствовать или об изначальной патологии эндометрия, или о патологических процессах, происходящих в первом триместре беременности и нарушающих структуру decidua basalis [10, 3]. Однако существуют сведения о том, что количество децидуальных клеток, присутствующих в основном слое базальной пластины, широко варьируется. В одних случаях эти клетки полностью отсутствуют, в других составляют большую часть клеточных элементов [2]. При оценке внутрисосудистого цитотрофобласта обращает на себя внимание факт снижения его количества в сосудах плацент в сроке гестации от 28 до 36 недель ($1,3 \pm 0,16$), тогда как в других группах этот показатель был равен $2,07 \pm 0,04$, $1,94 \pm 0,36$, $2,2 \pm 0,6$ во второй, третьей группах и группе контроля соответственно. Известно, что

недостаточность инвазии цитотрофобласта является одним из наиболее значимых патогенетических факторов, приводящих к развитию плацентарной недостаточности [2, 3, 7]. Гестационная перестройка спиральных артерий в первой группе оценивалась на $2,1 \pm 0,6$ балла, во второй – $1,9 \pm 0,2$ балла, в третьей – $2,1 \pm 0,8$ баллов, vs $2,9 \pm 0,2$ в группе контроля. Таким образом, в плацентах после преждевременной отслойки в сроке беременности от 28 недель и более гестационная перестройка была выражена в достоверно меньшей степени. Во втором триместре значительно преобладала лейкоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация базальной пластины. В 6 случаях из 9 (66,6%) она сочеталась с хориоамнионитом. Это свидетельствует в пользу восходящего инфицирования.

Выводы

1. При макроскопическом исследовании плацент после преждевременной отслойки плаценты, наблюдается сниженный плацентарно-плодный коэффициент в сроке гестации 22–27 недель. Тогда как, в сроках гестации 28–36 недель плацентарно-плодный коэффициент статистически достоверно повышен по сравнению с группой контроля.

2. Микроскопическое исследование плацент выявило преобладание хориоамнионита, лейкоцитарной и лимфоцитарной инфильтрации децидуальной пластины в сроке гестации 22–27 недель, что свидетельствует в пользу восходящего инфицирования. В сроке гестации 28–36 недель достоверно чаще регистрируется меньшая васкуляризация терминальных ворсин, недостаточная гестационная перестройка спиральных артерий, меньшая доля внутрисосудистого цитотрофобласта в децидуальной пластинке, склероз терминальных ворсин и относится к изменениям, характерным для плацентарной недостаточности. В пользу напряжения компенсаторно-приспособительных реакций свидетельствует увеличение синцитио-капиллярных мембран и синцитио-капиллярных почек во второй группе. В сроке гестации 37–41 неделя также преобладают синцитио-капиллярные мембраны и синцитио-капиллярные почки. Характерным для доношенных плацент является преобладание инволютивно-дистрофических изменений (склероз терминальных ворсин) по сравнению с группой контроля, что является следствием длительно развивающейся патологии последа в связи с развитием компенсаторно-приспособительных реакций. Также в третьей группе достоверно чаще регистрируется хориоамнионит по сравнению с группой контроля.

Список литературы

1. Айламазян Э.К. Акушерство: учебник для медицинских вузов / Э.К. Айламазян. – СПб., 2010. – 543 с.
2. Глуховец Б.И. Патология послета / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. – СПб.: ГРААЛБ, 2002. – 446 с.
3. Гриневич В.Н. Морфологические особенности гестационной перестройки спиральных артерий в первом триместре беременности при незрелости плаценты. // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 5 – С. 37–42.
4. Жаркин Н.А. Кровотечения в акушерской практике. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – Т. 47, № 3. – С. 3–8.
5. Жилин А.В. Органосохраняющая тактика при аномалиях плацентации. / А.В. Жилин, Т.В. Слабинская, С.Р. Беломестнов, В.В. Ильиных // Тезисы докл. III Общероссийского научно-образовательного семинара «Репродуктивный потенциал России: казанские чтения. «Здоровье женщины – здоровье нации». – Казань, 2013. – С. 128–131.
6. Колобов А.В. Плацента человека. Морфофункциональные основы. / А.В. Колобов, В.А. Цинзерлинг, Е.А. Смирнова, И.А. Рощупкина // – ЭЛБИ-СПб. – 2011. – 80 с.
7. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: Руководство для врачей. – М., – 1999. – 448 с.
8. Пятышкина Н.А. Характеристика морфофункционального состояния системы мать-плацента-плод у экспериментальных животных в процессе адаптации к гипоксиям различного генеза: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2008. – 157 с.
9. Радзинский В.Е. Современные технологии лечения акушерских кровотечений. / В.Е. Радзинский, О.А. Кузнецова, И.Н. Костин, П.А. Елисеев. Фарматека. – 2010. – № 1. – С. 12–16.
10. Lockwood C.J. Progesterin and thrombin regulate tissue factor expression in human term decidua cells. / C.J. Lockwood, W. Murk et al. // The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism. – 2009. – Vol. 94, № 6. – P. 2164–2170.
11. Stafford I. Etiology and Management of Hemorrhage / I. Stafford, A. Michael // Critical Care Obstetrics, Fifth Edition. – 2011. – Vol. 6, № 14. – P. 308–326.

References

1. Ajlamazjan Je.K. Akusherstvo: uchebnik dlja medicinskih vuzov / Je.K. Ajlamazjan. SPb., 2010. 543 p.
2. Gluhovec B.I. Patologija posleda / B.I. Gluhovec, N.G. Gluhovec. SPb.: GRAAL, 2002. 446 p.

3. Grinevich V.N. Morfoloicheskie osobennosti gestacionnoj perestrojki spiral'nyh arterij v pervom trimestre beremennosti pri nezrelosti placenty. // Fundamental'nye issledovanija. 2011. no. 5. pp. 37–42.
4. Zharkin N.A. Krovotечeniya v akusherskoj praktike. // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2013. T. 47, no. 3. pp. 3–8.
5. Zhilin A.V. Organosohranjajushhaja taktika pri anomalijah placentacii. / A.V. Zhilin, T.V. Slabinskaja, S.R. Belomestnov, V.V. Il'inyh // Tezisy dokl. III Obshherossijskogo nauchno-obrazovatel'nogo seminaru «Reproduktivnyj potencial Rossii: kazanskije chtenija. «Zdorov'e zhenshhiny zdorov'e nacii». Kазan', 2013. pp. 128–131.
6. Kolobov A.V. Placenta cheloveka. Morfofunkcional'nye osnovy. / A.V. Kolobov, V.A. Cinzerling, E.A. Smirnova, I.A. Roshhupkina // JeLBI-SPb. 2011. 80 p.
7. Milovanov A.P. Patologija sistemy mat'-placenta-plod: Rukovodstvo dlja vrachej. M., 1999. 448 p.
8. Pjatyshkina N.A. Harakteristika morfofunkcional'nogo sostojanija sistemy mat'-placenta-plod u jeksperimental'nyh zhivotnyh v processe adaptacii k gipoksijam razlichnogo genеза: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Ekaterinburg, 2008. 157 p.
9. Radzinskij V.E. Sovremennye tehnologii lechenija akusherskih krovotечenij. / V.E. Radzinskij, O.A. Kuznecova, I.N. Kostin, P.A. Eliseev. Farmateka. 2010. no. 1. pp. 12–16.
10. Lockwood C.J. Progesterin and thrombin regulate tissue factor expression in human term decidua cells. / C.J. Lockwood, W. Murk et al. // The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism. 2009. Vol. 94, no. 6. pp. 2164–2170.
11. Stafford I. Etiology and Management of Hemorrhage / I. Stafford, A. Michael // Critical Care Obstetrics, Fifth Edition. 2011. Vol. 6, no. 14. pp. 308–326.

Рецензенты:

Обоскалова Т.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург;

Коновалов В.И., д.м.н., профессор, доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

УДК 616.092-09; 616.61-002; 612.447

МЕХАНИЗМЫ ВОДОВОДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

¹Джиоев И.Г., ¹Козаев А.В., ¹Кабоева Б.Н., ^{1,2}Батагова Ф.Э.¹Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, e-mail: inal44@mail.ru;²Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и Правительства Республики Северная Осетия-Алания, Владикавказ

Введение крысам линии Вистар глицерина в дозе 0,8 мл/100 г вызывает токсическое поражение почек с протеинурией, снижением спонтанного диуреза в результате уменьшения клубочковой фильтрации, в основе которой лежит торможение объемной скорости почечного кровотока. Экспериментальная гиперкальциемия, вызванная ежедневным в течение двух недель, введением крысам витамина D в дозе 10 000 ME/100 г также вызывает протеинурию, снижение объемной скорости почечного кровотока, клубочковой фильтрации, усиление канальцевой реабсорбции воды и торможение спонтанного диуреза. А при совместном введении глицерина и витамина D все отмеченные изменения становятся менее выраженными. Количество эритроцитов и содержание гемоглобина при токсическом поражении почек снижается, а при гиперкальциемии – повышается, при одновременном введении остаются в пределах нормы. Как при токсическом поражении почек, так и при гипervитаминозе D усиливается пероксидация липидов и ослабление антиоксидантной защиты, не меняющаяся при их сочетании.

Ключевые слова: токсическое поражение почек, гипervитаминоз D, протеинурия, снижение диуреза, пероксидация, антиоксидантная система, эритроциты, гемоглобин

MECHANISMS OF WATER-EXCRETORY RENAL FUNCTION IN EXPERIMENTAL ACUTE RENAL FAILURE AGAINST THE BACKGROUND OF HYPERCALCEMIA

¹Dzhioev I.G., ¹Kozaev A.V., ¹Kaboeva B.N., ^{1,2}Batagova F.E.¹North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, e-mail: inal44@mail.ru;²Institute of Biomedical Research of Vladikavkaz scientific center of the Russian Academy of Sciences and Government of the Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz

Introduction of glycerin in a dose of 0,8 ml/100 g to Wistar rats causes toxic damage of kidneys with a proteinuria, decrease in spontaneous diuresis as a result of reduction of a glomerular filtration which is based on the inhibition of renal blood flow volume rate. Experimental hypercalcemia caused by introduction to rats of vitamin D in a dose 10 000 ME/100 g daily within two weeks also causes a proteinuria, renal blood flow volume rate, glomerular filtration, strengthening of tubular reabsorption of water and inhibition of spontaneous diuresis. And at combined introduction of glycerin and vitamin D all noted changes become less expressed. The quantity of erythrocytes and the content of hemoglobin, at toxic damage of kidneys decreases, and at a hypercalcemia – increases, at simultaneous introduction remain within norm. Both at toxic damage of kidneys, and at a hypercalcemia the peroxidation of lipids and weakening of antioxidant protection which isn't changing at their combination amplifies.

Keywords: toxic nephritis, hypervitaminosis D, proteinuria, decreased urine output, peroxidation, antioxidant system, erythrocytes, hemoglobin

То, что функции почек многогранны и чрезвычайно важны для нормальной жизнедеятельности – факт неоспорим и кроме, так сказать чисто почечных функций (водо-, и ионорегулирующей), они выполняют и другие, в частности еще и инкреторную функцию. И это не только ренин, приводящий к образованию ангиотензина II, но и урокиназа, и простагландины, и брадикинин, но и эритропоэтины и кальцитриол с регуляцией эритропоэза и обмена кальция [1, 5]. Именно с этой точки зрения мы проводили работу, создавая по отдельности и вместе токсическое поражение почек и гиперкальциемию. А с учетом того, что в почках интенсивно протекают аэробные процессы, то необходимо еще посмотреть состояние антиоксидантной защиты, что в условиях повышен-

ного содержания кальция в крови может протекать несколько по-иному [8].

Целью настоящего исследования было выяснение механизмов функционального состояния почек в условиях их экспериментального острого токсического поражения на фоне гиперкальциемии, созданной гипervитаминозом D.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной цели последовательно решались три задачи. Первая, создание на 30-и крысах линии Вистар, после суточного лишения их пищи и воды, токсической почечной недостаточности по G. Greven путем внутримышечного введения 50,0% глицерина в дозе 0,8 мл/100 г, которую делили пополам и вводили в задние лапы, что уменьшало гибель животных после инъекции [2]. Опыты на них проводили на 7-й и 14-й дни после введения нефротоксиканта.

Вторая задача – создание на 30-и крысах линии Вистар модели гиперкальциемии путем ежедневного, в течение 14 дней, введения через зонд в желудок витамина D (Аквадетрим) в дозе 10 000 МЕ/100 г вместе с 1,5 мл водопроводной воды, что позволяет полностью ввести препарат и одновременно избежать гидратации, чтобы не происходило вымывание и уменьшение эффекта витамина D. Опыты на крысах, получавших витамин D, были поставлены после семи и четырнадцати введений.

И третья задача – создание на 30-и крысах линии Вистар сочетанного экспериментального токсического поражения почек и одновременного введения витамина D. И в этом варианте опыты также ставили после семи и четырнадцати введений витамина D и на 7-й и 14-й дни после введения крысам глицерина (в первый день вводили только витамин, а глицерин во второй), что позволило создать одинаковые условия проведения экспериментов для корректного их сопоставления.

В качестве контроля были взяты 15 интактных крыс. Животные всех групп на протяжении всего эксперимента имели свободный доступ к пище и воде, которая за 30–40 минут до начала опытов убиралась из клеток. Световой режим соответствовал естественному для животных ночного образа жизни (заменный).

Во всех сериях у крыс изучали функциональное состояние почек (водовыделительная функция, степень протеинурии); картину крови (количество эритроцитов и содержание гемоглобина); состояние перекисного окисления липидов (содержание гидроперекисей и малонового диальдегида) и антиоксидантную защиту (активность каталазы и супероксиддисмутазы).

О водовыделительной функции судили по количеству мочи, выделившейся за шесть часов, с последующим расчетом спонтанного диуреза и скорости клубочковой фильтрации (мл/час/100 г), объема канальцевой реабсорбции воды (%), для чего в моче и плазме крови методом Поппера определяли содержание эндогенного креатинина (мкмоль/л) [4], а для выяснения возможных механизмов клубочковой фильтрации инвазивным способом определяли объемную скорость (мл/мин) почечного кровотока (ультразвуковой флуометр Transonic NT313, США). Степень протеинурии (мг/мл) и содержание общего белка в плазме крови (г/л) определяли методом Лоури и биуретовым [6]. Концентрацию кальция в плазме крови (ммоль/л) определяли спектрофотометрически с помощью эриохрома синего. Количество эритроцитов в крови определяли с помощью гематологического анализатора (Erma, Япония), уровень гемоглобина – спектрофотометрически гемиглобинцианидным методом. Содержание гидроперекисей в плазме крови, малонового диальдегида в эритроцитах, активность каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах определяли спектрофотометрически [4, 6]. У крыс после предварительного внутрибрюшинного введения анестетика общего действия «Золетил» в дозе 0,1 мл/100 г и в состоянии обезболивания и сна определяли почечный кровоток, а затем из сердца отбирали кровь для исследований.

Полученные результаты статистически обрабатывались с помощью компьютерной программы «GraphPad Prism 5.04», степень достоверности оценивалась по t-критерию Стьюдента (параметрический метод сравнения средних величин).

Результаты исследования и их обсуждение

Введение крысам глицерина вызвало снижение спонтанного диуреза на 26,4% ($p < 0,02$) через одну неделю и на 48,6% ($p < 0,001$) через две (табл. 1) в результате уменьшения скорости клубочковой фильтрации с величины $12,83 \pm 0,94$ мл/час/100 г до $10,16 \pm 0,72$ мл/час/100 г (первая неделя, $p < 0,05$) и до $7,25 \pm 0,46$ мл/час/100 г в конце второй недели ($p < 0,001$). В это же время отмечалось снижение объемной скорости почечного кровотока с $10,24 \pm 0,68$ мл/мин (контроль) до $6,94 \pm 0,52$ мл/мин ($p < 0,002$), что очевидно и способствовало ослаблению гломерулярной фильтрации. Одновременно в плазме крови статистически значимо ($p < 0,01$) повышался уровень креатинина ($72,64 \pm 2,28$ мкмоль/л – контроль и $84,25 \pm 3,23$ мкмоль/л через две недели после введения глицерина), а в моче появилась протеинурия, особенно в конце второй недели, превосходя контроль в 2,4 раза (табл. 1). И вместе с ней в содержании общего белка в плазме крови наметилась тенденция к снижению ($64,09 \pm 2,31$ г/л – контроль, $61,32 \pm 2,28$ г/л и $60,12 \pm 2,45$ г/л через одну и две недели после введения глицерина).

Создание гиперкальциемии (содержание кальция в плазме крови у контрольных крыс $2,32 \pm 0,17$ ммоль/л, $2,95 \pm 0,21$ ммоль/л ($p < 0,05$) и $3,24 \pm 0,28$ ммоль/л ($p < 0,002$) через одну и две недели введения витамина D) на водовыделительную функцию почек вызвало тормозящее влияние на спонтанный диурез, который в недельных опытах уменьшился на 21,1% ($p < 0,05$), а в двухнедельных – на 52,6% ($p < 0,01$). При этом сначала это было обусловлено усилением ($p < 0,02$) обратного всасывания воды в канальцах почек (табл. 1), а затем, при остающейся на прежнем повышенном уровне канальцевой реабсорбции воды, еще и снижением на 25,4% процесса фильтрации воды в клубочках почек (табл. 1). Поэтому снижение спонтанного диуреза в конце второй недели приема витамина D было столь значительным. Отмеченное снижение скорости клубочковой фильтрации при завершении опытов, очевидно, было обусловлено уменьшением объемной скорости почечного кровотока, которая у контрольных крыс была $11,48 \pm 0,72$ мл/мин, а у экспериментальных – $7,26 \pm 0,68$ мл/мин ($p < 0,002$), а при недельном введении аквадетрима особых изменений почечного кровотока ($12,08 \pm 1,18$ мл/мин) не отмечалось.

В моче как в конце первой, так и второй недели определялась протеинурия, которая превышала величину контроля в 1,6 и в 2,1 раза соответственно

(табл. 1). Практически без изменений оставался уровень общего белка в плазме крови ($62,46 \pm 2,18$ г/л – контроль, $60,74 \pm 2,88$ г/л – после недельного и $59,12 \pm 3,35$ г/л – двухнедельного введения витамина D).

При одновременном создании токсического поражения почек и создания гипервитаминоза D изменения спонтанного диуреза и основных процессов мочеобразования не имели статистически значимого отличия как от данных, полученных у крыс после введения им глицерина, так и результатов гипервитаминозных (табл. 1).

Изучение состояния перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной защиты показали, что через одну неделю после введения крысам глицерина отмечалось усиление как перекисидации липидов, так и антиоксидантной защиты (табл. 2), но к концу второй недели начала преобладать окислительная деградация липидов, что привело к повышению содержания гидроперекисей ($p < 0,001$) и малонового диальдегида ($p < 0,01$), а активность супероксиддисмутазы ослабла ($p < 0,01$). Реакция снижения активности каталазы не носила статистически значимого отличия (табл. 2).

Таблица 1

Спонтанный диурез, скорость клубочковой фильтрации, объем канальцевой реабсорбции воды и протеинурия у крыс при остром токсическом поражении почек, двухнедельном введении витамина D и при их сочетании

Условия опытов	Стат. показат.	Диурез (мл/час/100г)	Клубочковая фильтрация (мл/час/100г)	Канальцевая реабсорбция (%)	Протеинурия (мкг/мл)
Интактные (контроль)	$M \pm m$	$0,19 \pm 0,01$	$12,83 \pm 0,94$	$98,88 \pm 0,07$	$6,35 \pm 0,58$
После введения глицерина					
на 7-й день	$M \pm m$	$0,14 \pm 0,015$	$10,16 \pm 0,72$	$98,62 \pm 0,14$	$11,12 \pm 0,98$
	$p_{\text{инт}}$	$< 0,02$	$< 0,05$		$< 0,05$
на 14-й день	$M \pm m$	$0,12 \pm 0,009$	$7,25 \pm 0,46$	$98,67 \pm 0,12$	$20,04 \pm 1,86$
	$p_{\text{инт}}$	$< 0,001$	$< 0,001$		$< 0,001$
После введения витамина					
7 раз	$M \pm m$	$0,15 \pm 0,012$	$15,69 \pm 1,68$	$99,15 \pm 0,06$	$9,48 \pm 0,83$
	$p_{\text{инт}}$	$< 0,02$		$< 0,02$	$< 0,02$
14 раз	$M \pm m$	$0,09 \pm 0,008$	$10,26 \pm 0,64$	$99,21 \pm 0,08$	$12,52 \pm 1,06$
	$p_{\text{инт}}$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,01$	$< 0,001$
При совместном введении глицерина и витамина D					
на 7-й день и витамина 7 раз	$M \pm m$	$0,17 \pm 0,02$	$13,46 \pm 1,45$	$98,65 \pm 0,15$	$8,56 \pm 0,61$
	$p_{\text{инт}}$	*	*	*	$< 0,05$
	$P_{\text{глиц.}} / P_{\text{вит.}}$	* // *	* // *	* // *	* // *
на 14-й день и витамина 7 раз	$M \pm m$	$0,12 \pm 0,02$	$12,26 \pm 1,32$	$99,02 \pm 0,11$	$16,62 \pm 1,26$
	$p_{\text{инт}}$	$< 0,01$	*	*	$< 0,001$
	$P_{\text{глиц.}} / P_{\text{вит.}}$	* // *	* // *	* // *	* // *

Пр и м е ч а н и е . * – отсутствие статистически значимых отличий.

Таблица 2

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у крыс при остром токсическом поражении почек, двухнедельном введении витамина D и при их сочетании

Условия опытов	Стат. показат.	Гидроперекиси (мкмоль/л)	Малоновый диальдегид (мкмоль/л)	Супероксид-дисмутаза (ед. ингибир.)	Каталаза ($\times 10^{-4}$ МЕ/г Hb)
1	2	3	4	5	6
Интактные (контроль)	$M \pm m$	$4,66 \pm 0,21$	$32,45 \pm 2,28$	$68,84 \pm 2,49$	$7,18 \pm 0,29$
После введения глицерина					
на 7-й день	$M \pm m$	$5,64 \pm 0,37$	$41,62 \pm 3,16$	$79,26 \pm 3,89$	$8,61 \pm 0,44$
	$p_{\text{инт}}$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,02$

Окончание табл. 2					
1	2	3	4	5	6
на 14-й день	$M \pm m$	$6,54 \pm 0,35$	$44,58 \pm 2,55$	$57,25 \pm 2,76$	$6,21 \pm 0,34$
	$p_{\text{инт.}}$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,01$	$< 0,05$
После введения витамина					
7 раз	$M \pm m$	$7,89 \pm 0,41$	$47,05 \pm 3,24$	$80,16 \pm 3,55$	$7,64 \pm 0,47$
	$p_{\text{инт.}}$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,02$	*
14 раз	$M \pm m$	$9,16 \pm 0,38$	$56,28 \pm 4,12$	$65,12 \pm 2,96$	$5,84 \pm 0,86$
	$p_{\text{инт.}}$	$< 0,001$	$< 0,001$	*	*
При совместном введении глицерина и витамина D					
на 7-й день	$M \pm m$	$6,78 \pm 0,54$	$43,63 \pm 3,82$	$76,58 \pm 5,22$	$6,89 \pm 0,41$
	$p_{\text{инт.}}$	$< 0,01$	$< 0,05$	*	*
	$P_{\text{глиц.}} / p_{\text{вита.}}$	* // *	* // *	* // *	* // *
на 14-й день	$M \pm m$	$7,57 \pm 0,63$	$53,76 \pm 4,08$	$71,33 \pm 4,25$	$6,25 \pm 0,57$
	$p_{\text{инт.}}$	$< 0,001$	$< 0,02$	*	*
	$P_{\text{глиц.}} / p_{\text{вита.}}$	* // *	* // *	* // *	* // *

Примечание. * – отсутствие статистически значимых отличий.

В условиях недельного гипервитаминоза отмечалось повышение перекисидации липидов, которое в конце второй недели стало еще значительней (табл. 2), особенно гидроперекисей как первичных промежуточных липидных радикалов. Активность же ферментов антиоксидантной защиты одновременно начала снижаться (табл. 2).

Создание токсического поражения почек с одновременным развитием гиперкальциемии не привнесло каких-либо изменений исследуемых показателей перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной защиты.

Изучение количества эритроцитов и содержание гемоглобина, которые у контрольных крыс были $5,87 \pm 0,45 \cdot 10^{12}/л$ и $133,28 \pm 2,37$ г/л соответственно, показало, что у крыс с токсическим поражением почек через одну неделю они снизились на 8,6% и 12,5%, но статистически значимое отличие эти показатели приобрели спустя одну неделю, когда количество эритроцитов стало $4,96 \pm 0,39 \cdot 10^{12}/л$ ($p < 0,02$), а содержание гемоглобина – $105,4 \pm 2,33$ г/л ($p < 0,002$); у крыс, получавших витамин D, наоборот, отмечалось повышение на 7,6% и 7,4% (через одну неделю), а в конце второй недели повышение уже имело статистически значимые величины до $7,25 \pm 0,5 \cdot 10^{12}/л$ ($p < 0,02$) и $149,35 \pm 3,73$ г/л ($p < 0,002$); у крыс третьей экспериментальной группы на протяжении двух недель не отмечалось каких-нибудь существенных изменений, а полученные результаты оставались в пределах статистических колебаний. Отмечен-

ные изменения очевидно обусловлены тем, что у крыс с токсическим поражением почек, возможно, являлись следствием сниженной выработки эритропоэтина в почках, а при введении витамина в результате его стимулирующего влияния на эритропоэз и соответственно уравнивание этих двух процессов [3, 7, 8].

Список литературы

1. Гайтон А.К., Холл Дж.Э. Медицинская физиология / Пер. с англ. – М.: Логосфера, 2008. – 1296 с.
2. Джоиев И.Г., Фидарова А.М. Некоторые особенности функции и морфологии почек в условиях различных моделей экспериментальной почечной недостаточности // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, № 1. – С. 38–39.
3. Джоиев И.Г., Козаев А.В., Кабоева Б.Н., Караева Д.А. Влияние экспериментальной гиперкальциемии на показатели крови, перекисное окисление липидов и водовыделительную функцию почек // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. URL: <http://www.science-education.ru/113-11825>.
4. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. – Мн.: Интерпрессервис. – 2003. – Т. 2. – 463 с.
5. Современный курс классической физиологии / под редакцией Ю.В. Наточина. – М.: «ГОЭТАР-Медиа», 2007. – 382 с.
6. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л.А. Даниловой. – СПб.: Питер, 2003. – 736 с.
7. Golbahar J., Altayab D., Carreon E., Darwish A. Association of vitamin D deficiency and hyperparathyroidism with anemia: a cross-sectional study // J. of Blood Medicine. – 2013. – № 4. – P. 123–128.
8. Kendrick J., Targher G., Smits G., Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and inflammation and their association with hemoglobin levels in chronic kidney disease // Am J Nephrol. – 2009. – Vol. 30, № 1. – P. 64–72.

References

1. Gajton A.K., Holl Dzh.Je. Medicinskaja fiziologija / Per. s angl. M.: Logosfera, 2008. 1296 p.

2. Dzhioev I.G., Fidarova A.M. Nekotorye osobennosti funktsii i morfologii pochech v usloviyakh razlichnykh modeley jeksperimental'noj pochechnoy nedostatocnosti // Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2008. T. XV, no. 1. pp. 38–39.

3. Dzhioev I.G., Kozaev A.V., Kaboeva B.N., Karaeva D.A. Vliyanie jeksperimental'noj giperkal'ciemii na pokazateli krovi, perekisnoe okislenie lipidov i vodovыdelitel'nyu funktsiju pochech // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2013. no. 6. URL: <http://www.science-education.ru/113-11825>.

4. Kamyshnikov V.S. Kliniko-biohimicheskaja laboratornaja diagnostika. Mn.: Interpresservis. 2003. T. 2. 463 p.

5. Sovremennyy kurs klassicheskoy fiziologii /pod redakciej Ju.V. Natchina. M.: «GOJeTAR-Media», 2007. 382 p.

6. Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya / Pod red. L.A. Danilovoj. SPb.: Piter, 2003. 736 p.

7. Golbahar J., Altayab D., Carreon E., Darwish A. Association of vitamin D deficiency and hyperparathyroidism with anemia: a cross-sectional study // J. of Blood Medicine. 2013. no. 4. pp. 123–128.

8. Kendrick J., Targher G., Smits G., Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and inflammation and their association with hemoglobin levels in chronic kidney disease // Am J Nephrol. 2009. Vol. 30, no. 1. pp. 64–72.

Рецензенты:

Брин В.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владикавказ;

Урумова Л.Т., д.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

УДК 616.25-002.3: 616-005.1-08

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ СИНДРОМЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ

^{1,2}Дударев А.А., ²Дударев В.А.

¹КГБУЗ «Красноярская Межрайонная Клиническая Больница № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск;

²ФГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, e-mail: dudarev-va@yandex.ru

Проведен анализ результатов обследования 69 пациентов. Первую группу составили 39 (56,5%) пациентов, с тотальной формой эмпиемы плевры без свища, вторую группу – 30 (40,5%) больных с тотальной формой эмпиемы плевры и наличием бронхогенного свища. Комплекс проводившихся исследований включал определение плазменной концентрации оксида азота (NO) в качестве маркера функционального состояния эндотелия и маркеров внутрисосудистого свертывания крови (ВСК) и исследование показателей гемостаза. Установлено, что у больных с эмпиемой плевры на фоне выраженного синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) возникает гиперкоагуляционный сдвиг в системе гемостаза. В клеточном звене он проявляется тромбоцитозом и повышенной реактивностью тромбоцитов. В плазменном звене отмечается нарастание концентраций тромбогенных белков при недостаточности фибринолиза. В результате коагулопатии потребления возникают кровотечения. Деструктивные осложнения эмпиемы угнетают фибринолиз, способствуют прогрессированию микротромбообразования, что проявляется диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови и повышенным потреблением факторов свертывания. Выраженность гиперкоагуляционного синдрома прямо связана с тяжестью ССВО.

Ключевые слова: гемостаз, синдром системного воспалительного ответа, эмпиема плевры

THE HEMOSTATIC SYSTEM AT SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN PATIENTS WITH PLEURAL EMPYEMA

^{1,2}Dudarev A.A., ²Dudarev V.A.

¹KGBUZ «Krasnoyarskaya Interdistrict Clinical Hospital № 20 of I.S. Berzona», Krasnoyarsk;

²V.F. Voyno-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University,

Krasnoyarsk, e-mail: dudarev-va@yandex.ru

The study included 69 patients. The first group consisted of 39 (56,5%) patients with the total form of pleural empyema without fistula, the second group was 30 (40,5%) patients with a total form of pleural empyema and bronchogenic fistula. The complex research included a determination of plasma concentrations of nitric oxide (NO) as a marker of endothelial function and markers of intravascular coagulation (IC) and the study of hemostasis. It has been established that patients with pleural empyema on the background of clinically apparent systemic inflammatory response syndrome (SIRS) occurs hypercoagulable shift in the hemostatic system. In the cellular link it is manifested like thrombocytosis and increased platelet reactivity. As for the plasma link, the fibrinolysis insufficiency leads to increasing in the concentration of proteins in the thrombogenic proteins. As a result of consumption coagulopathy bleeding occurs. Destructive complications of empyema depress fibrinolysis, contribute to the progression of microthrombogenesis that is shown by disseminated intravascular coagulation and increased consumption of clotting factors. Intensity of hypercoagulation syndrome is directly related to the severity of SIRS.

Keywords: hemostasis, systemic inflammatory response syndrome, pleural empyema

Понятие «синдром системного воспалительного ответа» (SIRS; ССВО) введено в 1992 г. на совместном заседании Американского общества критической медицины и общества торакальных врачей, посвященном проблемам сепсиса [6]. Участниками этой генерализованной реакции, индуцированной провоспалительными цитокинами, становятся сосудистый эндотелий, гепатоциты, форменные элементы крови, тканевые макрофаги, плазменные системы гуморальной регуляции и жизнеобеспечения. Обязательным компонентом ССВО является активация системы гемостаза с интенсификацией внутрисосудистого свертывания крови (ВСК) [7, 8]. В основе гиперкоагуляционного сдвига в системе гемостаза при ССВО лежат морфофункциональные изменения сосудистого эндотелия, высвобождение в кровь тканевого фактора (тромбопластина) и острофаз-

ная гиперпродукция тромбогенных белков крови [1, 2]. Большую роль играют тромбоциты, которые в условиях ССВО активируются, прилипают к внутренней поверхности микрососудов, агрегируют, образуя основу для внутрисосудистого осаждения фибрина, и реализуют рилизинг-реакцию, придающую процессу лавинообразный характер [3]. Выраженность ВСК при ССВО может варьироваться от латентно протекающих процессов до острых катастрофических форм с нарушениями микроциркуляции и последующим развитием полиорганной недостаточности и(или) кровотечений вследствие коагулопатии потребления [4, 5]. Для эволюции и исходов возникающего при ССВО ВСК решающую роль играют системы физиологического контроля жидкого состояния крови – антисвертывающая и фибринолитическая [5], а также синтезируемые эндотелием

факторы, регулирующие функциональное состояние тромбоцитов [2, 4].

Наличие гипокоагуляционного сдвига в системе гемостаза при гнойно-воспалительных заболеваниях легких является установленным фактом [3]. Ранее нами было доказано, что этот сдвиг гемостаза закономерно сопровождается явлениями латентно протекающего ВСК [6]. Установлено также, что активной эмпиеме легкого сопутствуют значительные количественные и функциональные изменения циркулирующих тромбоцитов [7]. Однако механизмы регуляции функционального состояния системы свертывания крови при эмпиеме систематически не изучались; этой проблеме посвящены лишь единичные, фрагментарные работы [8]. Кроме того, в проводившихся до сих пор исследованиях изменения системы гемостаза при эмпиеме не рассматривались как компонент ССВО. Между тем интегральная оценка характерных патофизиологических сдвигов, возникающих при активной локальной эмпиеме легкого, является необходимой предпосылкой правильного понимания патогенеза эмпиемы легкого и, следовательно, рационального подхода к корригирующей терапии.

Цель: изучить изменения системы гемостаза и маркеров синдрома системного воспалительного ответа у больных с тотальной эмпиемой плевры.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ результатов обследования и лечения 69 больных с острой тотальной эмпиемой плевры, находившихся на лечении в отделении торакальной хирургии КГБУЗ «КМКБ им. И.С. Берзона № 20» г. Красноярск с 2005 по 2013 год. Среди наблюдавшихся больных было 50 (72,5%) мужчин и 19 (27,5%) женщин. Средний возраст пациентов составил $46,1 \pm 1,5$ лет. Первую группу составили 39 (56,5%) пациентов с тотальной формой эмпиемы плевры без свища, вторую группу – 30 (40,5%) больных с тотальной формой эмпиемы плевры и наличием бронхогенного свища.

Комплекс проводившихся исследований включал определение плазменной концентрации оксида азота (NO) в качестве маркера функционального состояния эндотелия и маркеров ВСК. Исследование коагуляционного гемостаза проводилось с помощью следующих тестов: активированного времени рекальцификации плазмы (АВРП) в модификации Баркагана З.С., активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени, тромбинового времени плазмы и концентрации фибриногена.

Прямая активность АТ III оценивалась по методике Abildard J. и др. (1970) в модификации Бишевского К.М. (1983).

Функциональная активность тромбоцитов оценивалась с помощью следующих тестов: агрегация тромбоцитов с АДФ с графической регистрацией процесса и определением радиуса агрегации. Содержание фактора Виллебранта проводили по Weiss H.J. и др. (1973) в модификации Цигулевой О.А. (1978).

Для выявления внутрисосудистого свертывания крови и определения интенсивности фибринолиза применялись следующие методики: Определение внутренинги (ХП-зависимого) фибринолиза по Еремину Г.Ф., Архипову А.Г. (1981), этанолового теста по Godal H.C. и др. (1981), орто-фенантролиновый тест по Елыкову В.А., Момоту А.П. (1987).

Группу сравнения составили относительно здоровые пациенты, которые проходили лечение в абдоминальной хирургии по поводу грыжи передней брюшной стенки без патологии дыхательной системы ($n = 15$).

При статистической обработке использовали расчет средней арифметической (M) и стандартного (σ) отклонения. Проверку соответствия исследованных показателей нормальному распределению выполняли по критерию согласия (χ^2). Достоверность различий между группами рассчитывали по критерию Стьюдента (t). В случаях распределения, отличающихся от нормального, применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок и критерий Манна-Уитни – для несвязанных выборок.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анализа коагулограмм представлены в табл. 1. При локальной эмпиеме в коагуляционном звене время АЧТВ увеличилось до $52,9 \pm 1,91$ сек ($p < 0,05$), при удлинении ПВ до значений $22,2 \pm 0,45$ сек, происходило выраженное повышение фибриногена в 1,8 раз и удлинение тромбинового времени до $16,1 \pm 0,31$ сек. по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$).

В I группе у больных с тотальной эмпиемой плевры без свища существенные и наиболее выраженные изменения имели место в сосудисто-тромбоцитарном звене. Происходило увеличение количества тромбоцитов – до $240 \pm 9,34$ в л/10⁹, АДФ агрегация возрастала на 69,3%, зафиксировано увеличение ФВ в 2,3 раза ($p < 0,05$). При исследовании фибринолитической системы отмечалось удлинение времени ХПа зависимого фибринолиза в 3 раза, ортофенантролиновый тест возрастал до $6,7 \pm 0,61$ г/л 10⁻², антитромбин – III снижался до $81,6 \pm 2,45\%$ ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных I группы отмечались существенные изменения во всех звеньях гемостаза. Они характеризовались гипокоагуляцией с дефицитом К-витаминзависимых и плазменных факторов. Полученные данные свидетельствуют о развившейся гиперфибриногемии.

При исследовании системы гемостаза у больных II группы выявлены следующие изменения: в коагуляционном звене – время АЧТВ увеличилось до $59,5 \pm 1,12$ сек., а протромбиновое время возрастало до $25,16 \pm 0,32$ сек., тромбиновое время возрастало до $17,5 \pm 1,28$ сек. ($p < 0,05$). Фибриноген умеренно возрос до $3,8 \pm 0,41$ г/л по сравнению с контрольными показателями ($p < 0,05$).

Таблица 1

Показатели гемостаза у больных с тотальной эмпиемой плевры с бронхиальными свищами и без свища

Показатели	Группа сравнения (n = 15)	Тотальная эмпиема без свища (группа I) (n = 39)	Тотальная эмпиема с бронхиальными свищами (группа II) (n = 30)
АЧТВ сек.	44,03 ± 0,65	52,9 ± 1,91*	59,5 ± 1,12**
ТВ сек.	14,54 ± 0,1	16,1 ± 0,31*	17,5 ± 1,28*
ПВ сек.	16,39 ± 0,23	22,2 ± 0,45*	25,16 ± 0,32**
ОФТ г/л 10 ⁻²	1,5 ± 0,5	6,7 ± 0,61*	9,8 ± 0,71**
Фибрин. г/л	3,3 ± 0,79	5,8 ± 0,39*	3,8 ± 0,41**
ХПа ф-р мин.	6,0 ± 0,15	17,8 ± 1,74*	32,2 ± 0,91**
АДФ %	44 ± 0,68	74,5 ± 0,85*	50,4 ± 0,77**
К-во тр-в в л 10 ⁹	219 ± 11,5	240 ± 9,34*	192 ± 13,45**
АТ III %	100,8 ± 2,8	81,6 ± 2,45*	97,6 ± 2,77**
ФВ %	92,95 ± 4,5	210 ± 6,91*	135,9 ± 6,71**

Примечание. * – статистически значимые различия по сравнению с группой сравнения (p < 0,05); ** по сравнению с группой I (p < 0,05).

Таблица 2

Маркеры системного воспалительного ответа

Показатели	Норма	I группа (n = 39)	II группа (n = 30)
РСТ, нг/мл	2,89 ± 0,83	10,86 ± 4,63*	18,54 ± 3,63**
СРБ, мг/л	2,6 ± 0,14	25,9 ± 3,17*	35,7 ± 3,12**
НО, мкм/л	44,2 ± 1,4	33,8 ± 1,0*	31,7 ± 1,1**
Лактат (ммоль/л)	0,38 ± 0,2	2,1 ± 0,78*	3,7 ± 0,54**

Примечание. Звездочкой обозначены уровни значимости различий по сравнению с нормой (* P < 0,05), по сравнению с группой I (** P < 0,05).

В сосудисто-тромбоцитарном звене выявлено снижение количества тромбоцитов до $192 \pm 13,45$ л/10⁹, возрастание АДФ-агрегации до $50,4 \pm 0,77\%$ и фактора Виллебранда на $42,1\%$ (p < 0,05).

Исследование фибринолитической системы выявило следующие отклонения: удлинение времени ХПа-зависимого фибринолиза в 5,4 раза, возрастание растворимых фибрин-мономерных комплексов в ОФТ $9,8 \pm 0,71$ г/л 10⁻² (p < 0,05). Содержание антитромбина III было снижено до $97,6 \pm 2,77\%$.

У больных II группы выявлена выраженная гипокоагуляция за счет дефицита факторов протромбинового комплекса и других плазменных факторов, в основном II, V, VII, IX, XI, XII, FF, наряду с проявлением умеренной гипер- и дисфибриногемии. Имело место нарушение конечного этапа свертываемости крови. Увеличение концентрации фибрин-мономерных комплексов также усугубляет нарушения гемостаза, блокируя процесс фибринообразования. Это происходит на фоне активации сосудисто-тромбоцитарного звена, сопровождается повышением агрегационной функции тромбоцитов при их нормальном количестве на фоне умеренно выраженного эндотелиоза и угнетения

ХПа-зависимого фибринолиза. При этом сохраняется нормальное количество физиологического антикоагулянта антитромбина III.

Результаты анализа количественного и качественного изучения тромбоцитарного звена системы гемостаза продемонстрировали, что в среднем число тромбоцитов в крови у больных с тотальной эмпиемой было достоверно повышено (табл. 1), а у больных II группы число тромбоцитов было умеренно снижено. Важную самостоятельную роль в повышении агрегабельности тромбоцитов играло нарушение физиологической функции эндотелия со значительным снижением плазменной концентрации NO (табл. 2). Об этом свидетельствовало наличие обратных корреляционных взаимосвязей степени агрегации тромбоцитов при слабой стимуляции и ее скорости при обоих видах стимуляции с плазменным уровнем NO (соответственно $r = -0,55$; $-0,28$ и $-0,32$). Корреляционный анализ позволил заключить, что нарастание числа тромбоцитов в циркуляции являлось закономерным компонентом ССВО. Степень спонтанной агрегации прямо коррелировала с СРБ (соответственно $r = 0,199$). Маркеры системного воспалительного ответа представлены в табл. 2.

Таким образом, динамика изменения основных коагуляционных проб (АЧТВ, ТВ, ПТИ) у больных с состоянием средней степени тяжести течения патологического процесса указывала на развитие подострого ДВС-синдрома, который прогрессировал по мере нарастания степени тяжести состояния больного. Изменения АЧТВ и ТВ, характеризующие активацию коагуляционного звена гемостаза, подтверждались повышенным содержанием РФМК. Вместе с тем отсутствие достоверных изменений в системе плазменных антикоагулянтов свидетельствовало о временной компенсации тромбинемии, выявленной у больных с данным вариантом течения острого патологического процесса.

Фаза гипокоагуляции у больных, находившихся в тяжелом состоянии, приобретала неконтролируемый характер, поскольку протекала на фоне угнетенного фибринолиза. При этом фибринолитическая система оказалась не в состоянии ограничивать тромбообразование, вследствие чего образование тромбов не замедлялось, а, наоборот, прогрессировало и диссеминированное микросвертывание приобретало острофазовый характер. Степень нарушений гемокоагуляции зависела от степени тяжести воспалительного процесса. В частности, у пациентов с полиорганной недостаточностью (группа II – больные в крайне тяжелом состоянии) нарушения регуляции агрегатного состояния крови приобретали характер коагулопатии. Потребление факторов протромбинового комплекса при остром синдроме ДВС приводило к снижению протромбинового индекса, особенно в группе больных в крайне тяжелом состоянии, где наблюдалась терминальная фаза ДВС-синдрома с афибриногемией, осложнившаяся у 4 (1,2%) больных с геморрагическим синдромом.

Выводы

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что у больных с деструктивными осложнениями тотальной эмпиемы с бронхиальными свищами происходит снижение функциональной активности тромбоцитов на фоне эндотелиопатии, связанной с острым воспалением в легочной ткани. По мере нарастания степени тяжести заболевания и формирования полиорганной недостаточности наблюдается выраженное снижение агрегационной активности тромбоцитов. Деструктивные осложнения эмпиемы угнетают фибринолиз, способствуют прогрессированию микротромбообразования, что проявляется диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови и повышенным потреблением факторов свертывания.

Список литературы

1. Александров О.В., Райбман В.Н., Гришин В.Л. Роль легкого в становлении реологических свойств крови // Пат. физиол. и эксперим. терап. – 1982. – № 5. – С. 17–20.
2. Баркаган З.С. Основные методы лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза / З.С. Баркаган. – Барнаул, 1998. – 127 с. 15.
3. Габбасов З.А., Гаврилов И.Ю., Позин Е.Я., Попов Е.Г. Исследование спонтанной и индуцированной агрегации малыми дозами индукторов агрегации тромбоцитов // Клини. лаб. диагностика. – 1997. – № 5. – С. 21–22.
4. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации / М.Я. Малахова. – СПб., 1995. – 33 с.
5. Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови / Под ред. Гаврилова О.К. – М., 1985. – 288 с.
6. Соломенников А.В., Топузов Э.Г., Станчиц И.В. и др. Прогностическое значение оценки эндогенной интоксикации в определении риска послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у больных раком толстой кишки // Эфферентная терапия. – 2002. – Т. 8, – № 3. – С. 41–47.
7. Шойхет Я.Н., Заремба С.В. Коррекция функций фагоцитов у больных острыми абсцессами и гангреной легких // Грудная хирургия. – 2002. – № 3. – С. 36–40.
8. Peiris J.S., Yuen K.Y., Osterhaus A.D., Stohr K. The severe acute respiratory syndrome // N. Eng. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 2431–2441.

References

1. Aleksandrov O.V., Rajbman V.N., Grishin V.L. Rol' legkogo v stanovlenii reologicheskikh svoystv krovi // Pat. fiziol. i ehksperim. terap. 1982. no. 5. pp. 17–20.
2. Barkagan Z.S. Osnovnye metody laboratornoj diagnostiki narushenij sistemy gemostaza / Z.S. Barkagan. Barnaul, 1998. 127 p. 15.
3. Gabbasov Z.A., Gavrilov I.Y., Pozin E.Y., Popov E.G. Issledovanie spontannoj i indutsirovannoj agregatsii malymi dozami induktorov agregatsii trombotsitov // Klin. lab. diagnostika. 1997. no. 5. pp. 21–22.
4. Malakhova M.Y. Metod registratsii ehndogennoj intoksikatsii / M.Y. Malakhova. SPb., 1995. 33 p.
5. Problemy i gipotezy v uchenii o svertyvanii krovi / Pod red. Gavrilova O.K. M., 1985. 288 p.
6. Solomennikov A.V., Topuzov E.G., Stanchits I.V. i dr. Prognosticheskoe znachenie otsenki ehndogennoj intoksikatsii v opredelenii riska posleoperatsionnykh gnojno-vospalitel'nykh oslozhenenij u bol'nykh rakom tolstoj kishki // EHfferentnaya terapiya. – 2002. T. 8, no. 3. pp. 41–47.
7. Shojkhet Y.N., Zaremba S.V. Korrektsiya funktsij fagotsitov u bol'nykh ostrymi abstsessami i gangrenoj legkikh // Grudnaya khirurgiya. 2002. no. 3. pp. 36–40.
8. Peiris J.S., Yuen K.Y., Osterhaus A.D., Stohr K. The severe acute respiratory syndrome // N. Eng. J. Med. 2003. Vol. 349. pp. 2431–2441.

Рецензенты:

Попов А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф, скорой помощи с курсом ПО, Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск;

Черданцев Д.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней им. проф. А.М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО, Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, руководитель научно-образовательного центра «Хирургия» Красноярского государственного медицинского университета, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

УДК 591.483:599.35/38

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ ДЛИННЫХ ВЕТВЕЙ ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ В ОБЛАСТИ СРЕДНЕЙ ТРЕТИ ПЛЕЧА У НАСЕКОМОЯДНЫХ ПЛАЦЕНТАРНЫХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Затолокина М.А.

*ГБОУ ВПО «Курский Государственный медицинский университет Минздрава России»,
Курск, e-mail: marika1212@mail.ru*

Проведенное макро-микроскопическое изучение особенностей организации периферических нервов плечевого сплетения, иннервирующих мышцы-антагонисты, в области средней трети плеча у представителей отряда насекомоядных – ежевропейский, показало, что «нервы-сгибатели» имеют достоверно ($p \leq 0,05$) большие значения площади поперечного сечения нервных пучков с сравнении с «нервом-разгибателем». Для представителей отряда насекомоядных характерна билатеральная асимметрия в строении периферических нервов плечевого сплетения, иннервирующих мышцы-антагонисты, подтверждаемая тем, что при изучении конкретных морфологических параметров преобладала одна из конечностей. Эпинеурий, окружающий нервные пучки, занимал достоверно большую площадь в «нервах-сгибателях», преимущественно на левой конечности. Средние значения толщины перинеурия, покрывающего нервные пучки, при сравнении «нервов-сгибателей» и «нерва-разгибателя» были недостоверными, что свидетельствует о том, что данный параметр не имеет существенного функционального значения. Нервы, иннервирующие мышцы-разгибатели содержат в своем составе нервные пучки, образованные большим количеством миелиновых нервных волокон, чем нервы, иннервирующие мышцы-сгибатели. Полученные нами данные могут быть использованы при рассмотрении таких теоретических вопросов, как сравнительно-анатомический анализ плечевого сплетения млекопитающих в целом, внутривольное строение периферических нервов и особенности формирования отдельных нервных стволов, а также представляют интерес для териологии и систематики.

Ключевые слова: периферические нервы, перинеурий, эпинеурий, сосудисто-нервный пучок, миелиновая оболочка, «нерв-сгибатель», «нерв-разгибатель», ежевропейский

FEATURES OF THE ORGANIZATION OF THE PERIPHERAL NERVES OF THE BRACHIAL PLEXUS BRANCH LENGTHS IN THE MEDIUM THIRD OF THE SHOULDER INSECTIVOROUS PLACENTAL MAMMALS

Zatolokina M.A.

Kursk Stat Medical University, Kursk, e-mail: marika1212@mail.ru

Histological study the features of the organization of the peripheral nerves of the brachial plexus that innervate the muscle – antagonists, representatives of the order Insectivora – European hedgehog, found that «the flexor nerve» values are significantly larger cross-sectional area of the nerve bundles compared with «extensor nerve». For members of the order Insectivora characterized by bilateral asymmetry in the structure of the peripheral nerves of the brachial plexus. Epineurium surrounding the nerve bundles, takes significantly larger area in the «flexor nerves», mainly on the left leg. Averages perineurium thickness covering nerve bundles of nerves by comparison of the lateral and medial surface of the shoulder were not valid, indicating that the small functional significance of this parameter. The nerves that innervate the muscles-extensors contain in their composition nerve bundles formed by a large number of myelinated nerve fibers than nerves innervating flexor. Our findings can be used when dealing with such theoretical questions as: comparative anatomical analysis of the brachial plexus of mammals in general, thin structures of the peripheral nerves and features of the formation of individual nerve trunks.

Keywords: peripheral nerves, perineurium, epineurium, the neurovascular bundle, the myelin sheath, «nerve – bender», «nerve – extensor», european hedgehog

Изучение микроструктурных особенностей периферической нервной системы на примере ветвей плечевого сплетения имеет под собой уже полувековую историю, но несмотря на это, до сих пор остается много нерешенных и дискуссионных вопросов [4, 5, 10]. Изучение особенностей строения периферических нервов у позвоночных животных, а именно у насекомоядных связано с процессами эволюции, в результате которой изменение формы конечности в связи с изменением ее функции приводит к изменению в строении стромального и проводникового аппаратов периферического нерва [7, 9]. Наибольшим эволюционным

изменениям подверглась грудная конечность в связи с ее полифункциональностью (6, 8, 11). Несмотря на то, что насекомоядные являются низшим звеном плацентарных млекопитающих в их центральной нервной системе произошли существенные морфофункциональные перестройки, особенности которых достаточно хорошо изложены в современной литературе. Некоторые аспекты периферической нервной системы насекомоядных были рассмотрены в работах Ю.Ю. Ильиной (1993 г.), которая провела сравнительное анатомическое изучение кожно-мышечного и лучевого нервов у трех семейств отряда насекомоядных.

В изученной нами литературе отсутствуют сведения об особенностях организации стромального компонента периферических нервов грудной конечности, нет работ, в которых бы проводилось комплексное изучение сосудисто-нервных пучков периферических нервов, иннервирующих мышцы-антагонисты грудной конечности. Перечисленные обстоятельства и определили цель нашего исследования.

Цель исследования: изучить макро- и микроструктурные особенности организации периферических нервов, иннервирующих мышцы-антагонисты в области средней трети плеча у представителей отряда насекомых.

Материалы и методы исследования

Комплексное морфологическое изучение периферических нервов проведено на грудной конечности ежей (еж обыкновенный или европейский – *Erinaceus europaeus*), в связи с ее большей полифункциональностью. Исследование выполнено на 40 органокомплексах сосудисто-нервного пучка, «нервов-сгибателей» и «нервов-разгибателей», полученных от обеих конечностей насекомых в области средней трети плеча. Все исследуемые животные перед введением в эксперимент находились на двухнедельном карантине в экспериментально-биологической клинике (виварий) КГМУ. Обращение с животными, их содержание и умерщвление проводилось в соответствии с конвенцией «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных целях», принятой Советом Европы (Страсбург, 1986 г.).

Полученный материал фиксировали в 10% водном растворе нейтрального (кальциевого) формалина. Для общегистологического изучения материал заливали в парафин по стандартной методике и микромировали. Обзорное гистологическое исследование проводили на поперечных срезах сосудисто-нервных пучков, толщиной 10–12 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином. Для изучения стромального компонента сосудисто-нервного пучка использовали окраску по Маллори и пикрофуксином по Ван-Гизону, железным гематоксилином по Гайденгайну. Для изучения проводникового компонента периферических нервов препараты окрашивали по методу Вейгерта-Паля (окраска миелиновых оболочек), толудиновым синим по Нисслию. Для анализа полученных гистологических препаратов проводилась их микроскопия и описательная морфология. Морфометрия проводилась на цифровых микрофотографиях, полученных с помощью оптической системы микроскопа Leica-CME и окулярной фотонасадки DCM-510 с использованием программы анализа изображений «ImageJ». Данные, полученные в условных единицах (пикселях), были переведены в абсолютные единицы (мкм) с помощью специально выведенных коэффициентов для различных увеличений микроскопа.

На поперечных срезах сосудисто-нервных пучков определяли количество первичных нервных пучков, образующих «нерв-сгибатель» или «нерв-разгибатель»; по кариологическим признакам определяли соотношение разных типов клеток в окружающей нервные стволы соединительной ткани; измеряли площадь поперечного сечения сосудисто-

нервного пучка, окружающей соединительной ткани, нервных стволов; максимальные и минимальные диаметры нервных пучков; толщину периневрия, эндоневрия, миелиновой оболочки; подсчитывали количество миелиновых и безмиелиновых нервных волокон в нервных пучках и их соотношение, выраженное в относительных единицах (%). Полученные данные, обрабатывали вариационно-статистическими методами. Для всех, ранее названных, параметров определяли минимальное и максимальное значения, среднюю арифметическую, ошибку средней арифметической. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. При этом различия считали достоверными при 95%-м пороге вероятности ($P \leq 0,05$). Все вычисления выполнялись с помощью аналитического пакета приложения Excel Office 2010, лицензией на право использования которой обладает КГМУ.

Результаты исследования и их обсуждение

Общеизвестным является тот факт, что плечевое сплетение – это своеобразный след эволюционных перестроек мышечной системы конечности, направленных на реализацию определенной ее статолокомоторной функции [1]. В сравнении с более «низшими» животными при общем уменьшении числа спинномозговых корешков, формирующих сплетение, наблюдаются усложнения в виде более интенсивных переплетений, появление связи между нервами, увеличение степени их интеграции. Плечевое сплетение у изученного представителя отряда насекомых (Isectivora) – *Erinaceus europaeus*, образовано $C_5 - C_8$ сегментами спинного мозга. Ход периферических нервов совпадает с описанием в изученной литературе [2, 3]. К «нервам-сгибателям» были отнесены *p. medianus* и *p. ulnaris*, расположенные в параллели с плечевой артерией. «Нерв-разгибатель» или *p. radialis* в средней трети плеча располагался на латеральной поверхности плеча практически на надкостнице. Макроскопически периферические нервы выглядели в виде плотных белых шнуров разного диаметра, покрытых соединительно-ткаными оболочками (рис. 1).

При гистологическом изучении сосудисто-нервных пучков на медиальной и латеральной поверхностях плеча было выявлено, что их форма была овальной («нерв-разгибатель») или треугольной («нервы-сгибатели»). Все сосудисто-нервные пучки были покрыты общим тонким фасциальным футляром. Площадь поперечного сечения сосудисто-нервного пучка была больше на медиальной поверхности плеча с преобладанием показателей на левой конечности. «Нерв-разгибатель» образован тремя пучками разного диаметра, пучок большего диаметра распола-

гается ближе к магистральным сосудам, два пучка меньшего диаметра разделены тонким периневрием и покрыты общим периневральным футляром (рис. 2). На правой конечности нервные пучки расположены на некотором расстоянии друг от друга и разделены прослойками эпинеурия, образованного рыхлой волокнистой соединительной тканью и белой жировой. «Нервы-сгибатели» были образованы 5-ю пучками слева или 3–4 на правой конечности (рис. 2).

Все нервные пучки были покрыты плотно прилежащим периневрием, толщина которого варьировалась от $5,3 \pm 0,10$ мкм до $6,7 \pm 0,20$ мкм в «нервах-разгибате-

лях» и от $5,8 \pm 0,20$ мкм до $7,2 \pm 0,10$ мкм в «нервах-сгибателях», с преобладанием этого показателя на левой конечности. Максимальные и минимальные значения диаметров нервных пучков были достоверно ($p \leq 0,05$) большими, так же на левой конечности (рис. 3).

Нервные пучки образованы миелиновыми и безмиелиновыми нервными волокнами, соотношения которых представлены на рис. 4. Между нервными волокнами располагались прослойки эндоневрия, состоящего из рыхлой волокнистой соединительной ткани, содержащей мелкие кровеносные сосуды (1–2 в поле зрения).

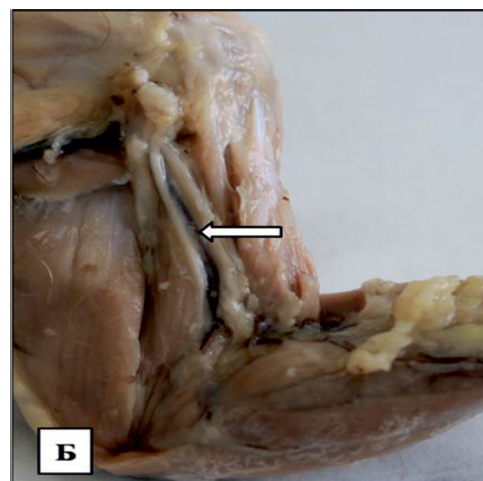
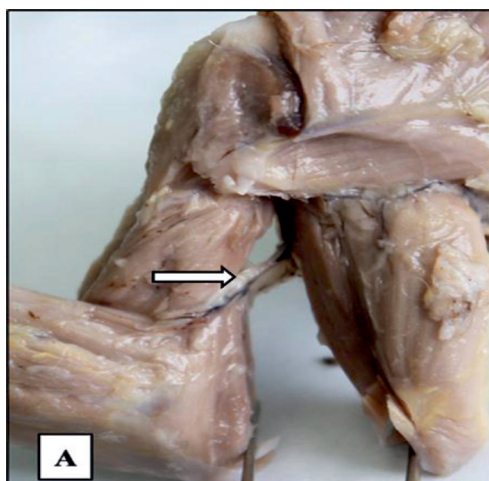


Рис. 1. Микрофотография периферических нервов плечевого сплетения в области средней трети плеча у ежа европейского. «Нерв-разгибатель», иннервирующий мышцы латеральной поверхности плеча (А), «Нервы-сгибатели», иннервирующие мышцы медиальной поверхности (Б)

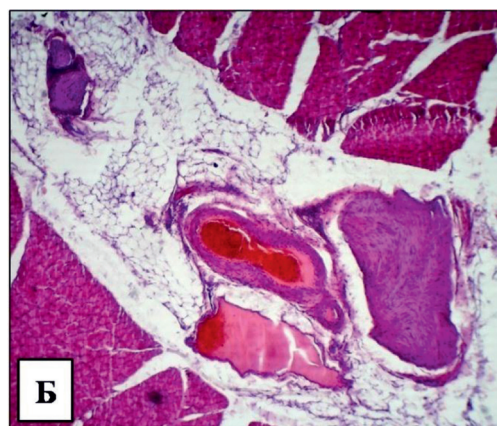


Рис. 2. Микрофотография сосудисто-нервных пучков периферических нервов плечевого сплетения в области средней трети плеча у ежа европейского. Правый «нерв-сгибатель» – А, левый «нерв-разгибатель» – Б



Рис. 3. Показатели максимальных и минимальных значений диаметра нервных пучков, образующих нервы-сгибатели и нервы-разгибатели на левой и правой грудных конечностях ежа европейского

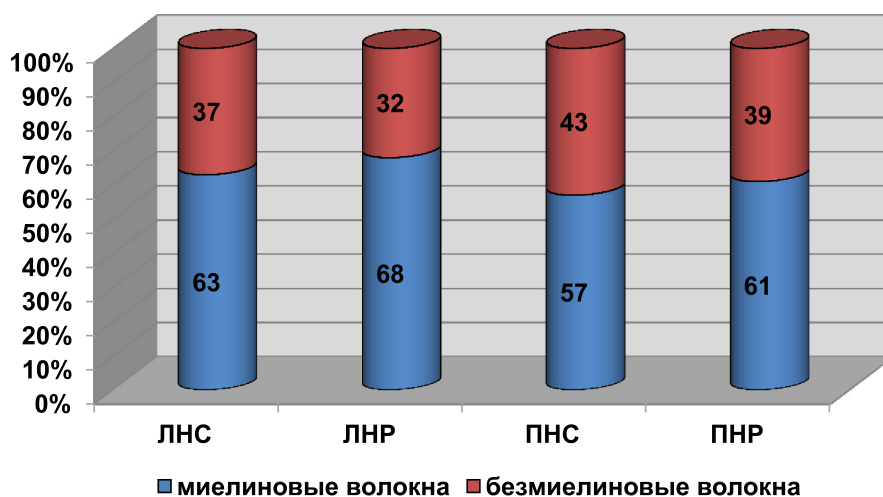


Рис. 4. Соотношение миелиновых и безмиелиновых нервных волокон в нервных пучках периферических нервов правой и левой грудной конечности ежа европейского

Интересно отметить, что прослойки эндоневрия были достоверно ($p \leq 0,05$) шире и нервные волокна располагались более рыхло в «нервах-сгибателях», чем в «нервах-разгибателях».

Заключение

Микроскопическое изучение особенностей организации периферических нервов плечевого сплетения, иннервирующих мышцы-антагонисты, в области средней трети плеча показало, что «нервы-сгибатели» имеют достоверно ($p \leq 0,05$) большие значения площади поперечного сечения нервных пучков в сравнении с «нервом-

разгибателем». Для представителей отряда насекомых характерна билатеральная асимметрия в строении периферических нервов плечевого сплетения, иннервирующих мышцы-антагонисты, подтверждаемая тем, что при изучении конкретных морфологических параметров преобладала одна из конечностей. Эпиневрй, окружающий нервные пучки, занимал достоверно большую площадь в нервах-сгибателях, преимущественно на левой конечности. Средние значения толщины периневрия, покрывающего нервные пучки, при сравнении «нервов-сгибателей» и «нерва-разгибателя» были не достоверными, это, возможно,

свидетельствует о том, что данный параметр не имеет существенного функционального значения. Нервы, иннервирующие мышцы-разгибатели содержали в своем составе нервные пучки, образованные большим количеством миелиновых нервных волокон, чем нервы, иннервирующие мышцы-сгибатели. Полученные нами данные могут быть использованы при рассмотрении таких теоретических вопросов, как сравнительно-анатомический анализ плечевого сплетения млекопитающих в целом, внутрисвязное строение периферических нервов и особенности формирования отдельных нервных стволов, при проведении лекционных курсов по сравнительной анатомии и нейрогистологии, в практической медицине – микронейрохирургии, травматологии, а также представляют интерес для терминологии и систематики.

Список литературы

1. Ильина Ю.Ю. Сравнительная анатомия мышечно-кожного и лучевого нервов у некоторых насекомых. Автореф. дис. канд. биол. наук. – Киев, 1993. – 22 с.
2. Калмин О.В. Морфологические факторы биомеханической надежности периферических нервов: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Саранск, 1998. – 36 с.
3. Левкин Г.Г. Билатеральная асимметрия у животных при содержании в неволе // Асимметрия. – 2009. – № 1. – С. 29–36.
4. Лысенко Е.В. Общие и индивидуальные клинико-неврологические и электронейрографические особенности периферической нервной системы ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 3. – С. 89–96.
5. Попович М.И. Изменения периферических нервов при их тракционной травме // Вопросы нейрохирургии. – 1988. – № 1. – С. 39–45.
6. Смоляр Е.М. Морфофункциональные параллели строения микроциркуляторного русла некоторых периферических нервов и параневрия / Е.М. Смоляр, А.А. Должиков, В.С. Польской // Органные особенности морфогенеза и реактивности тканевых структур в норме и патологии: Труды института / Крымский медицинский институт. – Симферополь, 1989. – Т. 125. – С. 33–36.
7. Турсунова Ю.П. Морфологические изменения пучков плечевого сплетения // Морфология. – 2009. – № 3. – С. 13.
8. Турсунова Ю.П. Морфометрические показатели миелиновых и безмиелиновых нервных волокон срединного нерва // Медицинская наука и образование Урала. – Тюмень, 2010. – С. 71–74.
9. Умовист М.Н. Современные представления о строении и функции оболочек нерва: Обзор литературы // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1987. – Т. 92, № 1. – С. 89–96.
10. Царев А.А. Структурные изменения сосудисто-нервного пучка поперечно-полосатой мускулатуры конечностей при повреждении периферических нервов / А.А. Царев, В.В. Кошарный // Вестник проблем биологии и медицины. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 9–15.

стей при повреждении периферических нервов / А.А. Царев, В.В. Кошарный // Вестник проблем биологии и медицины. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 9–15.

11. Щудло Н.А. Индекс невротизации и параметры мягкотных оболочек в пересеченном и регенерирующем нерве после плазматического склеивания торцов его отрезков и микрохирургического анастомозирования // Извест. Челябин. НЦ. – 2001. – № 4. – С. 82–87.

References

1. Il'ina Ju.Ju. Sravnitel'naja anatomija myshechno-kozhnogo i lucheвого nervov u nekotoryh nasekomojadyh: Avtoref. dis. kand. biol. nauk. Kiev, 1993. 22 p.
2. Kalmin O.V. Morfologicheskie faktory biomechanicheskoj nadezhnosti perifericheskikh nervov: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Saransk, 1998. 36 p.
3. Levkin G.G. Bilateral'naja asimmetrija u zhivotnyh pri soderzhanii v nevole // Asimmetrija. 2009. no. 1. pp. 29–36.
4. Lysenko E.V. Obshhie i individual'nye kliniko-nevrologicheskie i jelektronejmiograficheskie osobennosti perifericheskoy nervnoj sistemy likvidatorov posledstvij avarii na Chernobyl'skoj AJeS // Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2009. no. 3. pp. 89–96.
5. Popovich M.I. Izmenenija perifericheskikh nervov pri ih traktionnoj travme // Voprosy neirohirurgii. 1988. no. 1. pp. 39–45.
6. Smoljar E.M. Morfofunkcional'nye paralleli stroenija mikrocirkuljatornogo rusla nekotoryh perifericheskikh nervov i paranevrija / E.M. Smoljar, A.A. Dolzhikov, V.S. Pol'skoj // Organnye osobennosti morfogeneza i reaktivnosti tkanevyh struktur v norme i patologii: Trudy instituta / Krymskij medicinskij institut. Simferopol', 1989. T. 125. pp. 33–36.
7. Tursunova Ju.P. Morfologicheskie izmenenija puchkov plecheвого splenija // Morfologija. 2009. no. 3. p. 13.
8. Tursunova Ju.P. Morfometricheskie pokazateli mielinovyh i bezmielinovyh nervnyh volokon sredinnogo nerva // Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala. Tjumen', 2010. pp. 71–74.
9. Umovist M.N. Sovremennye predstavlenija o stroenii i funkcii obolochek nerva: Obzor literatury // Arhiv anatomii, gistologii i jembriologii. 1987. T. 92, no. 1. pp. 89–96.
10. Carev A.A. Strukturnye izmenenija sosudisto-nervnogo puchka poperechno-polosatoj muskulatury konechnostej pri povrezhdenii perifericheskikh nervov / A.A. Carev, V.V. Kosharnyj // Vestnik problem biologii i mediciny. 2012. T. 2, no. 2. pp. 9–15.
11. Shhudlo N.A. Indeks nevrotizacii i parametry mjakotnyh obolochek v peresechnom i regenerirujushhem nerve posle plazmaticheskogo skleivanija torcov ego otrezkov i mikrohirurgicheskogo anastomozirovanija // Izvest. Cheljab. NC. 2001. no. 4. pp. 82–87.

Рецензенты:

Иванов А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии, эмбриологии, ГБОУ ВПО «КГМУ» Минздрава России, г. Курск;

Харченко В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, ГБОУ ВПО «КГМУ» Минздрава России, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

УДК 615.256.55:632.938-026.86

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТОКСИЧНОСТИ И АЛЛЕРГЕННЫХ СВОЙСТВ 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА

¹Катаева Р.М., ¹Аглетдинов Э.Ф., ¹Катаев В.А., ²Иванова Н.А., ¹Халиков Р.А.

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Уфа, e-mail: eagletdinov@yandex.ru;

²ФГБУН «Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук» Российская Федерация, Уфа

Новое лекарственное средство «11-дезоксимизопропростол» – этиловый эфир (±)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландин Е1, относится к ряду 11-дезоксипростагландинов и близко по химическому строению к мизопроостолу. Будучи химически более стабильным и менее токсичным, оно превосходит мизопроостол по утеротонической активности, что, наряду с синтетической доступностью и отсутствием побочных эффектов, делает его исключительно перспективным для внедрения в практику с целью замены мизопроостол в гинекологических бинарных препаратах. Обязательным этапом доклинических исследований новых лекарственных веществ является изучение их влияния на функциональную активность иммунной системы лабораторных животных. Представлены результаты экспериментального изучения специфической токсичности лекарственного средства «11-дезоксимизопропростол». Показано, что лекарственное средство не обладает аллергенными свойствами, выявляемыми в реакции дегрануляции тучных клеток, иммунных комплексов, а также в конъюнктивной пробе, и не влияет на величину массовых коэффициентов и клеточность селезенки и тимуса. При изучении иммунотоксических свойств показано, что введение лекарственного средства «11-дезоксимизопропростол» не обуславливало изменений иммунитета, выявляемых в реакции гиперчувствительности замедленного типа, гемагглютинации, оценке фагоцитарной активности макрофагов.

Ключевые слова: 11-дезоксимизопропростол, иммунотоксичность, аллергенные свойства

STUDY OF IMMUNOTOXICITY AND ALLERGENIC PROPERTIES OF 11-DEOXY MISOPROSTOL

¹Kataeva R.M., ¹Agletdinov E.F., ¹Kataev V.A., ²Ivanova N.A., ¹Khalikov R.A.

¹Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: eagletdinov@yandex.ru;

²Federalnoe state budgetary institution of science Institute of organic chemistry of Ufa scientific centre of Russian Academy of Sciences, Ufa

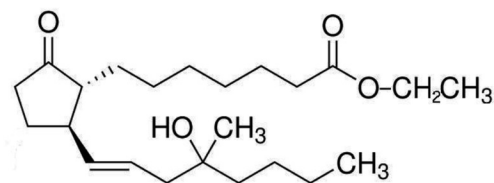
New medicament, «11 – deoxymisoprostol» – ethyl (±)-11,15-dideoxy-16-methyl-16 – hydroxyprostaglandin E1, refers to row of 11 – deoxyprostaglandin and in chemical structure similar to misoprostol. Being chemically more stable and less toxic, it is superior to misoprostol uterotonic activity, which, along with the synthetic accessibility and lack of side effects makes it very promising for practical application in order to replace misoprostol gynecological binary formulations. Obligatory stage preclinical studies of new drugs is to study their effect on the functional activity of the immune system of laboratory animals. The results of an experimental study of specific toxicity means «11 – deoxymisoprostol». It was shown that the drug has no allergenic properties detectable in mast cell degranulation reaction, immune complexes, as well as the conjunctival sample and does not affect the weight coefficients and cellularity of the spleen and thymus. In the study of immunotoxic properties shown that the introduction of the drug «11-dezoximisoprostol» not resulted in changes in immunity detected in the delayed-type hypersensitivity, hemagglutination, evaluation of the phagocytic activity of macrophages.

Keywords: 11-deoxymisoprostol, immunotoxic properties, allergenic properties

Исследуемое вещество 11-дезоксимизопропростол (11-ДМП) – этиловый эфир (±)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландин Е1 (рисунок), проявляющее утеротоническую активность.

Это соединение относится к ряду 11-дезоксипростагландинов и близко по химическому строению к мизопроостолу. Будучи химически более стабильным и в 2 раза менее токсичным, оно превосходит мизопроостол по утеротонической активности, что, наряду с синтетической доступностью и отсутствием побочных эффектов, делает его исключительно перспективным для внедрения в практику с целью замены мизопроостол в гинекологических бинарных препаратах. Описаны синтез [5], противоязвенная

и ряд других видов активности соединений 11-дезоксимизопроостол [4, 8, 9].



Этиловый эфир (±)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландин Е1 (11-дезоксимизопропростол)

Исходя из того, что 11-ДМП в настоящее время рассматривается как перспективное

утеротоническое, иммуномодулирующее и противоязвенное средство, представляется целесообразным изучение и детализация механизмов его антиоксидантного действия, поскольку показано, что окислительный стресс может лежать в основе многих патологических процессов, а его устранение способствует коррекции нарушений [1]. Однако, прежде чем приступать к изучению специфической активности новых фармакологических субстанций, необходимо предварительно оценить их токсические свойства. Одним из обязательных этапов доклинических исследований новых лекарственных средств является изучение их влияния на функциональную активность иммунной системы лабораторных животных.

Под иммунотоксическим действием фармакологических средств понимают побочные, опасные для здоровья некомпенсированные нарушения в структуре и функции иммунной системы, которые могут привести к снижению резистентности организма к инфекции, повышению риска развития онкологических заболеваний, развитию аутоиммунных патологий [6].

Под алергизирующими свойствами понимают способность того или иного вещества вызывать при введении в организм состояние повышенной чувствительности (гиперчувствительность, сенсибилизация) [2]. В основе патогенеза наиболее тяжелых аллергических осложнений, развивающихся по 1 типу гиперчувствительности, лежит активация Th2 хелперов и продукция цитокинов IL-4, IL-5 и IL-13, с последующим синтезом IgE-антител, имеющих высокое сродство к тучным клеткам и базофилам [3]. Антиген вступает во взаимодействие с фиксированными на тучных клетках IgE-антителами, что приводит к активации клеток и секреции медиаторов аллергии (гистамина, серотонина и др.). Согласно классификации P.G.H.Gell и P.R.A.Coombs имеется еще 4 типа гиперчувствительности, в основе которых лежат другие иммунопатологические механизмы [10].

Цель исследования: изучение иммунотоксических и алергизирующих свойств лекарственного средства «11-дезоксиминопростол» при внутрижелудочном введении.

Материалы и методы исследования

Иммунотоксическое действие лекарственного средства 11-ДМП изучено на лабораторных животных. Исследование проведено в соответствии с «Методическими указаниями по оценке иммунотоксического действия фармакологических веществ» [6, 7]. Эксперименты выполнены на мышах-самках линии СВА 7–8-недельного возраста (масса тела 20–22 г), и белых морских свинках. Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла четырнадцать (14) дней. В течение каран-

тина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность).

Животных распределяли по группам, используя при рандомизации в качестве основного критерия массу тела (отклонение значений массы тела в пределах группы не более 10%). Количество животных в каждой экспериментальной группе – 15. Животные, не соответствующие критериям включения в исследование, исключены из исследования в течение карантина. Для оценки иммунотоксического действия 11-ДМП вводили животным внутрижелудочно в дозах 2, 10 и 20 мг/кг массы в форме суспензии в 1%-м крахмальном геле. Рабочие разведения 11-ДМП готовили в день введения. Животные из группы негативного контроля получали 1% крахмальный гель (плацебо).

Для оценки иммунотоксических свойств исследовали показатели неспецифического, специфического гуморального и клеточного иммунитета мышей, оценивали его влияние на массу лимфоидных органов и их клеточность. Алергенные свойства 11-ДМП оценивали в методах анафилактического шока, непрямо реакции дегрануляции тучных клеток, реакции иммунных комплексов и конъюнктивальной пробы [6]. Для постановки конъюнктивальной пробы использованы белые морские свинки (самцы с массой тела 200–250 г, n = 30), разделенные в ходе эксперимента на две группы: опытную (n = 15) и контрольную (n = 15).

Результаты обрабатывались общепринятыми методами вариационной статистики и выражались в виде среднearифметической (M) и её стандартной ошибки (m). Применялись критерии непараметрической статистики: Манна – Уитни (U). Обработка полученных данных производилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.

Результаты исследования и их обсуждение

Лимфоидные органы (тимус и селезенка) экспериментальных животных взвешивали и определяли их массовые коэффициенты (индексы массы (ИМ)) и количество ядродержащих клеток (клеточность). Результаты исследования представлены в табл. 1. Введение 11-ДМП не сопровождалось изменениями величины массовых коэффициентов и клеточности тимуса и селезенки у животных опытных групп.

Размеры и форма селезенки и тимуса у животных опытных групп не отличались от таковых в контрольной группе. Полученные данные позволяют заключить, что введение 11-ДМП в дозах 2, 10 и 20 мг/кг не привело к изменению массовых и клеточных параметров тимуса и селезенки.

Из данных, представленных в табл. 2, следует, что введение животным исследуемого препарата не повлияло на фагоцитарную активность макрофагов. Процент фагоцитирующих клеток значимо не изменялся в группах животных, которым вводили препарат. Таким образом, введение 11-ДМП экспериментальным животным не оказало влияния на изменение функциональной активности макрофагов.

Таблица 1

Индексы массы (мг/10 г веса тела, $M \pm m$) и клеточность ($\times 10^6$, $M \pm m$) тимуса и селезенки мышей при введении 11-ДМП

Группы	Исследуемые органы			
	Тимус		Селезенка	
	ИМ	Клеточность	ИМ	Клеточность
Контроль (n = 15) (плацебо, крахмал)	25,1 ± 1,8	37,5 ± 3,5	52,4 ± 3,5	100,3 ± 5,9
11-ДМП, 2 мг/кг (n = 15)	25,3 ± 1,4	37,3 ± 1,2	53,2 ± 2,1	105,1 ± 8,7
11-ДМП, 10 мг/кг (n = 15)	26,5 ± 2,9	39,1 ± 4,5	54,8 ± 1,5	109,3 ± 9,1
11-ДМП, 20 мг/кг (n = 15)	24,8 ± 1,9	37,1 ± 2,0	52,9 ± 2,8	104,0 ± 4,5

Таблица 2

Влияние 11-ДМП на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов

Группы	Доза препарата, мг/кг	Фагоцитарный индекс, %, $M \pm m$
Контроль (n = 15) (плацебо, крахмал)	–	29,8 ± 3,9
11-ДМП	2 (n = 15)	29,1 ± 3,0
	10 (n = 15)	31,0 ± 3,4
	20 (n = 15)	28,6 ± 3,0

Таблица 3

Влияние 11-ДМП на величину отека лапы

Группы	Доза, мг/кг	Величина отека, мг ($M \pm m$)	ИР, % ($M \pm m$)
Контроль (n = 15) (плацебо, крахмал)	–	413 ± 4,7	36,8 ± 4,1
11-ДМП	2 (n = 15)	40,8 ± 0,0	37,4 ± 3,0
	10 (n = 15)	39,7 ± 2,9	35,1 ± 3,8
	20 (n = 15)	40,9 ± 4,1	37,0 ± 2,9

Таблица 4

Влияние 11-ДМП на гуморальный иммунный ответ

Группы	Доза, мг/кг	Общий титр антител (Log_2), $M \pm m$	Титр IgG, (Log_2), $M \pm m$
Контроль (n = 15) (плацебо, крахмал)	–	5,9 ± 0,9	5,0 ± 0,7
11-ДМП	2 (n = 15)	5,7 ± 1,0	5,1 ± 0,8
	10 (n = 15)	5,5 ± 1,1	5,0 ± 0,5
	20 (n = 15)	5,3 ± 0,9	4,8 ± 0,6

Таблица 5

Влияние препарата 11-ДМП на показатель дегрануляции тучных клеток

Группы	Доза, мг/кг	ПДТК, кол-во клеток ($M \pm m$)
Контроль (плацебо, крахмал)	–	0,089 ± 0,018
11-ДМП	2 (n = 15)	0,085 ± 0,019
	10 (n = 15)	0,088 ± 0,025
	20 (n = 15)	0,09 ± 0,021

Введение животным 11-ДМП во всех исследованных дозах не оказало влияния на интенсивность клеточного иммунного ответа. Величина отека лапы у животных, которым вводили 11-ДМП, не отличалась от соответствующих показателей группы контроля (табл. 3).

Таким образом, 11-ДМП не обладает значимыми сенсибилизирующими свойствами и не оказывает влияния на клеточное звено иммунной системы (табл. 4).

Результаты проведенного эксперимента свидетельствуют о том, что введение 11-ДМП не влияет на развитие антителобразования у мышей.

Введение 11-ДМП в обеих исследуемых дозах не повлияло на развитие аллергических реакций у морских свинок. Отека ткани на месте инъекции, гиперемии, изменений кожного покрова не отмечено.

Введение исследуемого вещества не оказало влияния на процесс дегрануляции тучных клеток. Значение показателя дегрануляции тучных клеток (ПДТК) у животных из опытных и контрольной групп не превышало 0,2 (табл. 5).

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что 11-ДМП не обладает аллергенными свойствами, выявляемыми в непрямой реакции дегрануляции тучных клеток.

На всех сроках наблюдения ни у одного животного не была выявлена реакция на введение исследованных доз препарата при проведении конъюнктивальной пробы. Введение препарата не сопровождалось покраснением слезного протока, склеры или конъюнктивы.

Заключение

При изучении иммунотоксических свойств 11-ДМП показано, что препарат не вызывает изменений иммунитета, выявляемых по влиянию на лимфоидные органы, в реакции гиперчувствительности замедленного типа, образовании антител и фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов. В результате изучения аллергенного действия препарата показано, что 11-ДМП не обладает аллергенными свойствами, выявляемыми в реакциях дегрануляции тучных клеток, иммунных комплексов, а также в конъюнктивальной пробе.

Список литературы

1. Аглетдинов Э.Ф., Никоноров А.А., Камиллов Ф.Х. Влияние стойких загрязнителей на антиоксидантный статус печени крыс. // Гигиена и санитария. – 2009. – № 4. – С. 66–67.
2. Адо А.Д. // Общая аллергология. – М.: Медицина, 1978. – 462 с.
3. Гушин И.С. // Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – М.: Фармаус Принт, 1998. – 250 с.

4. Иванова Н.А., Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.С., Басченко Н.Ж., Макара Н.С., Хисамутдинова Р.Ю., Габдрахманова С.Ф., Назаров В.С. Гепатопротекторная активность 2-дезметоксикарбонил-2-этоксикарбонил-11-дезоксимизопростола. // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2007. – Т. 70, № 4. – С. 30–31.

5. Иванова Н.А., Шайнурова А.М., Мифтахов М.С. Простаноиды. LXIX. Синтез этилового эфира (±)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина Е1. // Хим.-фарм. Журнал. – 1998. – № 6. – С. 39–40.

6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая // под редакцией Миронова А.Н. – М.: Гриф и К. – 2012. – 944 с.

7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // под редакцией Хабриева Р.У. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 828 с.

8. Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.С., Карачурина Л.Т., Макара Н.С., Хисамутдинова С.Ю., Иванова Н.А., Шайнурова А.М., Мифтахов М.С. Фармакологические свойства 11-дезоксимизопростола. // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2003. – Т. 66, № 1. – С. 34–36.

9. Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.С., Басченко Н.Ж., Габдрахманова С.Ф., Макара Н.С., Хисамутдинова Р.Ю., Назаров В.С. Желчегонная активность 2-дезметоксикарбонил-2-этоксикарбонил-11-дезоксимизопростола на модели гепатита, вызванного СС1. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145, № 2. – С. 183–184.

10. Cell P.G.H., Coombs P.R.A. // Clinical aspects of immunology. – Oxford, Edinburg, 1975. – 1754 p.

References

1. Agletdinov E.F., Nikonorov A.A., Kamilov F.Kh. Gigena I sanitariya, 2009, no. 4, p. 66–67.
2. Ado A.D. Obschya allergologia [General allergology]. Moscow, Medicine, 1978. 462 p.
3. Guschin I.S. Allergicheskoe vospalenie i ego farmakologicheskii kontrol [Allergic inflammation and its pharmacological control]. Moscow, Farmaus Print, 1998. 250 p.
4. Ivanova N.A., Sapozhnikova T.A., Zarudiy F.S., Baschenko N.Zh., Makara N.S., Chisamutdinova R.Yu., Gabdrachmanova S.F., Nazarov V.S. Eksperimental'naia i klinicheskaiia farmakologiya, 2007, Vol. 70, no. 4, pp.30–31.
5. Ivanova N.A., Shaynurova A.M., Mitfakhov M.S. Khimicheskiiy Farmaceuticheskiiy Zhurnal, 1998, no. 6, pp. 39–40.
6. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast pervaya [Guidelines for pre-clinical trials of medicinal products. Part one]. Moscow, Grif, 2012. 944 p.
7. Khabriev R.U. Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu no vych farmakologicheskikh veshchestv [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Moscow, Medicine, 2005. 828 p.
8. Sapozhnikova T.A., Zarudiy F.S., Karachurina L.T., Makara N.S., Chisamutdinova R.Yu., Ivanova N.A., Shaynurova A.M., Mitfakhov M.S. Eksperimental'naia i klinicheskaiia farmakologiya, 2003, Vol. 66, no. 1, pp. 34–36.
9. Sapozhnikova T.A., Zarudiy F.S., Baschenko N.Zh., Gabdrachmanova S.F., Makara N.S., Chisamutdinova R.Yu., Nazarov V.S. Bulletin of experimental biology and medicine, 2008, Vol. 145, no. 2, pp.183–184.
10. Cell P.G.H., Coombs P.R.A. Clinical aspects of immunology. Oxford, Edinburg, 1975. 1754 p.

Рецензенты:

Зарудий Ф.С., д.м.н., профессор кафедры фармакологии № 1 с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Уфа;

Дианов В.М., д.фарм.н., профессор, профессор кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

УДК 618.36-008.64-053.32

УЛЬТРАМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

¹Копцева А.В., ¹Виноградов А.Ф., ¹Петрова М.Б., ^{1,2}Баранова О.В.,¹Сидоров Г.А., ¹Харитоновна Е.А., ¹Гуськова О.Н.¹ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Тверь, e-mail: Det.bolezny@gmail.com;²ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр» им. Е.М. Бакуниной, Тверь

В статье представлены результаты клинко-морфологического анализа фетоплацентарного комплекса у 82 новорождённых детей различного гестационного возраста и массы тела при рождении. Проведён детальный анализ антенатального анамнеза, интранатального периода, оценены клинические и патогистологические особенности фетоплацентарного комплекса у недоношенных новорождённых с низкой массой тела (НМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении. Установлен характер макроскопических и патогистологических изменений биоптатов плацент, а также изучены особенности их ультраструктурной организации с помощью метода электронной микроскопии. Проведённые исследования позволили выявить признаки хронической фетоплацентарной недостаточности и внедрить полученные результаты с целью совершенствования медицинского обеспечения недоношенных детей разного гестационного возраста.

Ключевые слова: новорождённые, недоношенные дети, низкая масса тела, фетоплацентарная система, ультрамикроскопия

ULTRAMICROSCOPIC PECULIARITIES OF FETOPLACENTAL COMPLEX IN PRETERM INFANTS

¹Koptseva A.V., ¹Vinogradov A.F., ¹Petrova M.B., ^{1,2}Baranova O.V.,¹Sidorov G.A., ¹Kharitonova E.A., ¹Gus'kova O.N.¹Tver State Medical Academy, Tver, e-mail: Det.bolezny@gmail.com;²Regional Clinical Perinatal Center them. E.M. Bakunina, Tver

Leading cause of prematurity is a violation of utero-placental circulation and morphological changes in the placenta, which leads to the formation of complex symptom of placental insufficiency. The aim of the work was the identification of clinical and morphological features of fetoplacental complex in preterm infants. The article presents the results of clinical and morphological analysis of fetoplacental complex in 82 newborns of different gestational age and body weight after birth. Conducted a detailed analysis of antenatal history, intrapartum period, evaluated the clinical and histopathological features of fetoplacental complex in preterm infants with low birth weight and very low birth weight infants. The nature of the macroscopic and histopathological changes in biopsy specimens of placentas, and similarly studies of characteristics of their ultrastructural organization with the help of method of electron microscopy. Morphological studies of the placenta of preterm infants at the tissue level revealed violations of placental angiogenesis and signs of immaturity villous tree, which is characterised for chronic placental insufficiency, suggesting a decrease in the activity of metabolic processes and the availability of energy deficit placental tissue. With the purpose of early diagnosis of abnormalities in the development and definition of tactics of nursing preterm infants should be assessed by macro- and a microstructure biopsies placentas of all women who delivered preterm infants with low and very low body weight with the definition of placental-fetal factor, inflammatory and degenerative changes, as well as histopathological signs of impaired maturation of villous tree and immaturity of the placenta.

Keywords: newborn, premature infants, low body weight, fetoplacental system ultramicroscopy

Ведущей причиной развития недоношенности является нарушение маточно-плацентарного кровообращения и морфофункциональные изменения в плаценте, что приводит к формированию синдрома комплекса фетоплацентарной недостаточности (ФПН), являющейся основным реализующим патогенетическим механизмом развития большинства патологических состояний плода и новорождённого в перинатальном периоде [8].

Исследованиями В.В. Флоренсова и А.П. Милованова доказано, что важную роль в формировании ФПН играет незрелость ворсинчатого дерева плаценты, которая проявляется изменениями всех её

структурных единиц и постепенно ведёт к нарушению роста, развития плода и преждевременному прекращению беременности [1, 10].

Однако исследований, посвященных изучению плацентарного дерева на микроскопическом уровне не так много, кроме того, многие морфологические и ультрамикроскопические аспекты до сих пор остаются неясными.

На основании вышеизложенного целью работы послужило выявление клинко-морфологических особенностей фетоплацентарного комплекса у недоношенных новорождённых с низкой и очень низкой массой тела при рождении.

Материалы и методы исследования

Материалом данной работы являлись результаты комплексного обследования 82 новорождённых: 38 недоношенных детей с низкой (НМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении (основная группа) 29–35 недель гестации и 44 детей доношенных новорождённых (контрольная группа): мальчиков – 36 (43,9%), а девочек – 46 (56,1%). Соотношение мальчиков и девочек во всех группах также было одинаковым и достоверно не отличалось. Средняя масса тела группы недоношенных детей – $1589,46 \pm 90,6$ г.; средняя длина тела – $39,50 \pm 2,29$ см. Средняя масса тела детей из группы контроля составила $3230,78 \pm 100,39$ г; средняя длина тела – $50,38 \pm 2,04$ см. Морфологическая и функциональная зрелость детей соответствовала их гестационному возрасту. О состоянии новорождённых детей судили по данным общего клинического и неврологического обследования.

Для уточнения характера антенатального периода сопоставлены анамнестические, клинические, макро-, микро- и ультрамикроскопические изменения в плаценте. Проведен анализ биопсийных карт матерей обследованных новорождённых с различным гестационным возрастом с целью изучения макроскопической и гистологической структуры плаценты. Фиксация, осмирование и заключение в эпоксидную смолу образцов плаценты для изучения особенностей ее ультраструктурной организации проводились по общепринятой методике. Полутонкие и ультратонкие срезы изучались с помощью электронного микроскопа LVEM 5.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Excel и «Biostat 2009».

Результаты исследования и их обсуждение

Дебютом исследования послужила оценка факторов, определяющих здоровье. Обращает на себя внимание высокая частота и клиническое разнообразие неблагоприятных факторов биологического анамнеза.

Матери недоношенных новорожденных имели отягощенный акушерско-гинекологический и соматический анамнез. Две трети женщин в анамнезе имели медицинские аборт (78,9% и 22,7% соответственно, $p < 0,05$), у каждой четвертой отмечен выкидыш (26,3% и 4,5% соответственно, $p < 0,05$) и у 13% преждевременные роды. В структуре фоновой соматической патологии у матерей недоношенных новорожденных ведущее место принадлежало сердечно-сосудистым заболеваниям (73,7%), а также патологии бронхо-легочной системы (52,6%), представленной хроническим бронхитом, пневмонией, частыми ОРВИ и поражением ЛОР-органов. Следует отметить, что у матерей недоношенных детей довольно часто (42,1% случаев) отмечено сочетание 2-х и более заболеваний. Высокая частота и специфическая структура соматической патологии

у женщин, родивших недоношенных детей, свидетельствовала о напряжении компенсаторных механизмов еще до наступления беременности [3, 6, 7].

Среди неблагоприятных факторов течения настоящей беременности у матерей, родивших недоношенных детей, следует отметить отсутствие системности и полноты медицинского наблюдения у 10% женщин, а также высокую частоту гестозов и анемий.

К одной из ведущих особенностей течения интранатального периода у матерей обследованных новорожденных следует отнести достаточно низкую частоту (21,1% и 95,5%; $p < 0,05$) физиологического течения родов. В структуре осложнений преобладали такие интранатальные маркеры ДСТ, как преждевременный разрыв плодных оболочек (26,3% и 4,6%; $p < 0,01$), слабость родовой деятельности (68,4% и 9,1%; $p < 0,01$), тазовое предлежание, длительный безводный промежуток и кесарево сечение, что неоднократно отмечено в работах В.В. Флоренсова (2004), А.В. Клемёнова (2005) и О.В. Козиновой (2008).

Среди патологических состояний у новорождённых основной группы преобладали перинатальные поражения ЦНС (100,0% и 27,3%; $p < 0,001$), симптомы которого доминировали в клинической картине неонатального периода, а также инфекционные заболевания (42,1% и 11,4%; $p < 0,05$), в том числе внутриутробная инфекция.

Проведён анализ макро- и микроструктурных особенностей плаценты у обследованных новорождённых. Морфофункциональные изменения в плаценте имелись у всех детей основной группы и у половины детей контрольной группы (100,0% и 47,7% соответственно; $p < 0,05$).

У недоношенных новорождённых в отличие от доношенных отмечена более низкая масса плаценты ($386,7 \pm 25,6$ г и $524,4 \pm 27,1$ г; $p < 0,05$), что иллюстрировано рис. 1. Для характеристики соответствия ее развития и развития плода использован плацентарно-плодный коэффициент, который у детей основной группы исследования составил $0,24 \pm 0,02$, а у новорождённых из группы контроля $0,16 \pm 0,008$. Выявленные изменения А.П. Миловановым (1999) и Б.И. Глуховец (2002) расцениваются как макроскопический признак хронической плацентарной недостаточности и могут свидетельствовать о стромальной несостоятельности.

В зависимости от степени недоношенности в плаценте преобладали различные гистологические изменения, характеристика которых представлена в таблице.

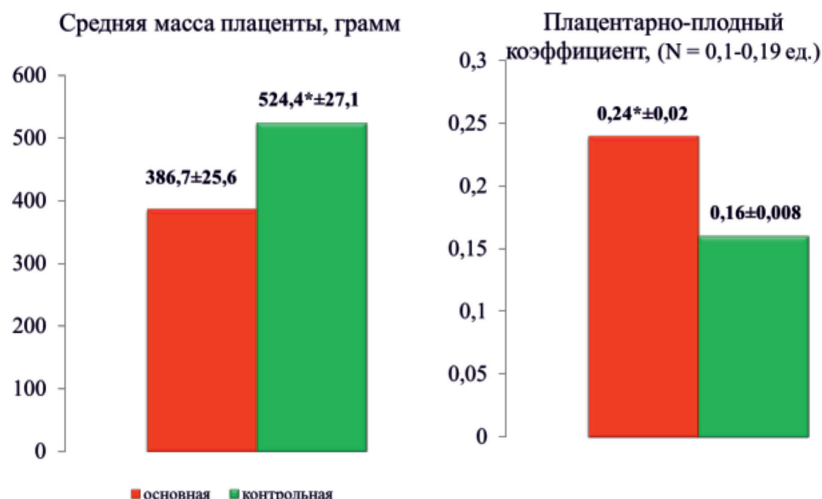


Рис. 1. Макроструктурные особенности плацент у обследованных детей

Патогистологические особенности плацент у недоношенных детей, n и %

Патогистологические изменения	Основная группа, n и % n = 38		Контрольная группа, n и % n = 44	p
	дети с ОНМТ, n = 18	дети с НМТ, n = 20		
	1	2	3	
Воспалительные изменения	15 (83,3)	9 (45,0)	12 (27,3)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Инволютивно-дистрофические изменения	6 (33,3)	4 (20,0)	0	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$
Циркуляторные изменения	1 (5,6)	4 (20,0)	6 (13,6)	
Нарушение созревания ворсинчатого дерева	10 (55,6)	15 (75,0)	6 (13,6)	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$
Патологическая незрелость плаценты	4 (22,2)	0	0	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$

Анализ данных таблицы показал, что для большинства недоношенных детей были характерны такие гистологические изменения, как инволютивно-дистрофические, нарушение созревания ворсинчатого дерева и признаки воспаления. Детальный внутригрупповой анализ показал, что у недоношенных детей с ОНМТ достоверно чаще встречались воспалительные изменения и патологическая незрелость плаценты по сравнению с детьми с НМТ. Тогда как, такая гистологическая находка, как нарушение созревания ворсинчатого дерева плаценты с достоверно большей частотой, встречалась у детей с НМТ. Работами А.П. Милованова (1999) и В.В. Флоренсова (2004) доказано, что нарушение дифференцировки ворсинчатого дерева плаценты приводит к выраженным и стойким трофическим изменениям в самой плаценте и её функциональной активности.

Следовательно, морфологическое исследование плаценты недоношенных детей на тканевом уровне позволило выявить нарушения плацентарного ангиогенеза и признаки незрелости ворсинчатого дерева, характерные для хронической плацентарной недостаточности, что позволяет предположить снижение активности обменных процессов и наличие энергетического дефицита тканей плаценты.

Выявленные макроструктурные и патогистологические изменения нашли своё подтверждение при исследовании ультрамикроструктуры биоптатов плацент, позволяющие выявить ряд особенностей организации внутриклеточных структур.

Существенные изменения у большинства (87%) недоношенных детей затрагивали ядерный аппарат клетки. Ядра синцитиотрофобласта терминальных ворсин имели неправильно-овальную форму, что

свидетельствует о несостоятельности наружной мембраны кариолеммы, которая несёт на себе рибосомы, где и осуществляется непосредственно синтез белка. В ядрах наблюдались признаки некроза, заключающиеся в сильном уплотнении и уменьшении их объема, что, по мнению Ю.И. Афанасьева (2012), является необратимым структурно-функциональным изменением и может привести к незапрограммированной гибели всей клетки.

Пикнотичные ядра содержали сильно конденсированный хроматин, с преимущественным расположением его маргинально около кариолеммы в виде отдельных глыбок. В работах А.А. Миронова (1994) доказано, что скопление неактивного хроматина может свидетельствовать о снижении синтетической активности клетки.

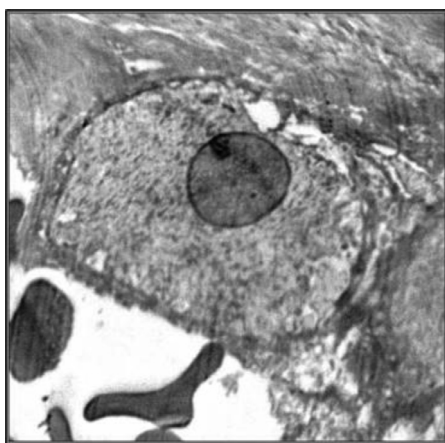


Рис. 2. Электронная микрофотография полутонкого среза плодовой части плаценты недоношенных детей ($\times 8500$)

При изучении цитоплазмы у большинства (более 85%) недоношенных детей с малой массой выявлена повышенная вакуолизация (рис. 2), что наряду с вышеперечисленными изменениями, по мнению А.И. Струкова (2010), может быть признаком нарушения белково-водно-электролитного обмена клетки и предвестником грубой клеточной дистрофии с резким снижением функциональной активности клетки.

Таким образом, проведенное исследование показало высокую информативность клинико-морфологической оценки плацент в системе «мать-плацента-плод-новорожденный», что доказывает существенный вклад процессов незрелости с развитием белково-энергетического дефицита в формирование хронической плацентарной недостаточности, являющейся основным патогенетическим механизмом недоношенности.

В качестве антенатальной (первичной) профилактики рождения детей с малой массой тела предлагается педиатрам, акушерам-гинекологам и неонатологам I этапа: учитывать высокую частоту соматических заболеваний, отягощенность акушерского анамнеза со стороны матери как показание к исследованию маточно-плацентарно-плодового кровотока для адекватной оценки степени плацентарной недостаточности и компенсаторно-приспособительных возможностей.

С целью ранней диагностики отклонений в развитии и определения тактики выхаживания недоношенных новорожденных необходимо проводить оценку макро- и микроструктуры биоптатов плацент у всех женщин, родивших недоношенных детей с низкой и очень низкой массой тела с определением плацентарно-плодового коэффициента, воспалительных и дистрофических изменений, а также патогистологических признаков нарушения созревания ворсинчатого дерева и незрелости плаценты.

Список литературы

1. Внутриутробное развитие человека / Руководство для врачей / Под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. — М.: МДВ, 2006. — 384 с.
2. Гистология, эмбриология, цитология: учебник / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский и др.; под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. — 6-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 800 с.: ил.
3. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. — СПб.: ГРААЛЬ, 2002. — 448 с.
4. Дементьева Г.М., Фролова М.И., Рюмина И.И. «Выхаживание глубоконедоношенных детей: современное состояние проблемы». — Педиатрия. — 2004. — № 3. — С. 60–66.
5. Козина О.В., Ищенко А.И., Липман А.Д., Паршикова О.В. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин с соединительнотканными дисплазиями сердца. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 21–25.
6. Копцева А.В., Виноградов А.Ф. Формирование задержки внутриутробного развития, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — № 2. — С. 84–90.
7. Копцева А.В., Виноградов А.Ф., Петрова М.Б., Мурга В.В., Баранова О.В. Значение дисплазии соединительной ткани в оценке фетоплацентарного комплекса у недоношенных детей // Вестник Ивановской медицинской академии. — 2014. — Т. 19, № 3. — С. 12–16.
8. Макаров О.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты. / О.Н. Ткачева, Е.В. Волкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 136 с.
9. Патологическая анатомия: учебник / А.И. Струков, В.В. Серов. — 5-е изд., стер. — М.: Литтерра, 2010. — 848 с.: ил.
10. Флоренсов В.В. Патогенетические механизмы задержки внутриутробного развития плода (профилактика, диагностика и акушерская тактика): диссертация доктора медицинских наук: 14.00.01 / Флоренсов Владимир Вадимович; [Место защиты: Государственное учреждение «Научный центр медицинской экологии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАН»]. — Иркутск, 2004. — 224 с.: ил.

References

1. Vnutriutrobnoe razvitiye cheloveka / Rukovodstvo dlya vrachej / Pod red. A.P. Milovanova, S.V. Savel'eva. M.: MDV, 2006. 384 p.
2. Gistologiya, ehmbriologiya, tsitologiya: uchebnik / Yu.I. Afanas'ev, N.A. Yurina, E.F. Kotovskij i dr.; 6-e izd. M.: GEhOTAR-Media, 2012. 800 p.: il.
3. Glukhovets B.I., Glukhovets N.G. Patologiya posleda. SPb.: GRAALJ, 2002. 448 p.
4. Dement'eva G.M., Frolova M.I., Ryumina I.I. «Vihkhazhivanie glubokonedonoshennykh detej: sovremennoe sostoyanie problemih». *Pediatrics*. 2004. no. 3. pp. 60–66.
5. Kozinova O.V., Ischenko A.I., Lipman A.D., Parshikova O.V. Beremennost', rody i perinatal'nihe iskhody u zhenschin s soedinitel'notkannimi displaziyami serdca. // *Voprosih ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2008. T. 7, no. 1. pp. 21–25.
6. Koptseva A.V., Vinogradov A.F. Formirovanie zaderzhki vnutriutrobnogo razvitiya, associirovannoj s nedifferentsirovannoj displaziej soedinitel'noj tkani // *Rossiyskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012. no. 2. pp. 84–90.
7. Koptseva A.V., Vinogradov A.F., Petrova M.B., Murga V.V., Baranova O.V. Znachenie displazii soedinitel'noj tkani v otsenke fetoplatsentarnogo kompleksa u nedonoshennykh detej // *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2014. T. 19. no. 3. pp. 12–16.
8. Makarov O.V. Preehklampsiya i khronicheskaya arterial'naya gipertenziya. *Klinicheskie aspekty*. / O.N. Tkacheva, E.V. Volkova. M.: GEhOTAR-Media. 2010. 136 p.
9. Patologicheskaya anatomiya: uchebnik. A.I. Strukov, V.V. Serov. 5-e izd., ster. M.: Litterra, 2010. 848 s.: il.
10. Florensov V.V. Patogeneticheskie mekhanizmy zaderzhki vnutriutrobnogo razvitiya ploda (profilaktika, diagnostika i akusherskaya taktika): dissertatsiya doktora meditsinskikh nauk: 14.00.01; [Mesto zathity: Gosudarstvennoe uchrezhdenie «Nauchnihe tsentra medicinskoj ehkologii Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN»]. Irkutsk, 2004. 224 p.: il.

Рецензенты:

Баженов Д.В., д.м.н., профессор, член-корр. РАМ, президент Международной Ассоциации Морфологов, заведующий кафедрой анатомии, ГБОУ ВПО «Тверская ГМА» Минздрава России, г. Тверь;

Антонова Л.К., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ФПДО, ГБОУ ВПО «Тверская ГМА» Минздрава России, г. Тверь.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

УДК 614.3

К ВОПРОСУ О ПРОВЕДЕНИИ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ЭКСПЕРТИЗ УЧРЕЖДЕНИЯМИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

^{1,2}Коротков В.В., ^{1,2}Полякова М.Ф.

¹ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Липецкой области»,
Липецк, e-mail: orgotdel@fguz.lipetsk.ru;

²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Липецк, e-mail: kafedra_SPb_lipetsk@mail.ru

Санитарно-эпидемиологическая экспертиза является важным инструментом в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей, так как используется в качестве средства получения информации и ее оценки, позволяющих принять решение о соответствии (несоответствии) любого хозяйственного объекта требованиям санитарного законодательства Российской Федерации. Анализ имеющейся нормативно-правовой базы показал, что к основным документам, регулирующим организацию и проведение санитарно-эпидемиологических экспертиз относятся Приказ Роспотребнадзора от 19 июля 2007 г. № 224 «О санитарно-эпидемиологических экспертизах, обследованиях, исследованиях, испытаниях и токсикологических, гигиенических и иных видах оценок» и Приказ Роспотребнадзора от 18.07.2012 г. № 775, утвердивший «Административный регламент Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по предоставлению государственной услуги по выдаче на основании результатов санитарно-эпидемиологических экспертиз, расследований, обследований, исследований, испытаний и иных видов оценок, оформленных в установленном порядке, санитарно-эпидемиологических заключений». При этом указанные документы не содержат единые подходы, требования или рекомендации по содержанию и оформлению данных заключений. В настоящее время, центры гигиены и эпидемиологии оформляют результаты экспертиз по-разному, в первую очередь, руководствуясь опытом работы с Управлениями Роспотребнадзора субъектов Российской Федерации. Учитывая, что спектр проведения экспертиз достаточно широк и охватывает деятельность по установлению соответствия (несоответствия) от объектов хозяйственной и иной деятельности, продукции, работ, услуг до проектной и иной документации, существует необходимость разработки единых стандартов проведения экспертиз, позволяющих скоординировать и упорядочить подходы к оформлению и содержанию экспертных заключений.

Ключевые слова: санитарно-эпидемиологическая экспертиза, санитарно-эпидемиологическое благополучие

TO THE QUESTION OF HOLDING A SANITARY-EPIDEMIOLOGICAL EXPERTISE AGENCIES Rospotrebnadzor

^{1,2}Korotkov V.V., ^{1,2}Polyakova M.F.

¹FBUZ «Center of Hygiene and Epidemiology in the Lipetsk region»,
Lipetsk, e-mail: orgotdel@fguz.lipetsk.ru;

²GBOU VPO «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» Ministry
of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, e-mail: kafedra_SPb_lipetsk@mail.ru

Sanitary-epidemiological examination is an important tool in ensuring sanitary and epidemiological welfare of the population and consumer protection, as well as used as a means of obtaining information and assessment, allowing to make a decision (non-compliance) any economic object to the requirements of sanitary legislation of the Russian Federation. An analysis of the legal framework showed that the main documents regulating the organization and conduct of sanitary-epidemiological expertise include Rospotrebnadzor Decree of July 19, 2007 № 224 «About sanitary and epidemiological expertise, studies, research, tests and toxicological, hygienic and other types of assessments «and the Decree of 18.07.2012, the Rospotrebnadzor № 775, approved the» Administrative Regulations of the Federal Service for Supervision of consumer Rights Protection and human Welfare in the provision of public services to issue on the basis of sanitary-epidemiological expertise, investigations, inspections, investigations, tests and other evaluations, decorated in the prescribed manner, sanitary and epidemiological findings». In this case, these documents do not contain common approaches, requirements or guidance on the content and design of these conclusions. Currently, the Center for Hygiene and Epidemiology draw up the results of expertises in different ways, primarily guided by experience with Department of Rospotrebnadzor Russian Federation subjects. Given that the spectrum of expertise is quite broad and covers the activities of the establishment (non-compliance) of the objects of economic and other activity, products, and services to project and other documentation there is a need to develop uniform standards of expertise that enable coordinated and streamlined approach to the design and content of expert opinions.

Keywords: sanitary-epidemiological expertise, sanitary and epidemiological welfare

К одному из приоритетных направлений деятельности Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, а также обеспечи-

вающих ее деятельность Центров гигиены и эпидемиологии в субъектах Российской Федерации (далее учреждений), относится санитарно-эпидемиологическая экспертиза.

Данное мероприятие является важным инструментом в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей, так как используется в качестве средства получения информации и ее оценке, позволяющих принять решение о соответствии (несоответствии) любого хозяйственного объекта требованиям санитарного законодательства Российской Федерации.

Цель исследования

Разработка методических подходов на основе существующей нормативной базы, регламентирующей проведение санитарно-эпидемиологических экспертиз.

Материалы и методы исследования

Объект исследования – санитарно-эпидемиологическая экспертиза, как современный инструмент обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Исследование проводилось с использованием аналитического метода.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ существующей практики свидетельствует о широком практическом применении санитарно-эпидемиологических экспертиз для разработки и реализации решений на различных уровнях управления.

В настоящее время санитарно-эпидемиологические экспертизы и иные виды оценок могут проводиться:

- должностными лицами, осуществляющими федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор;

- юридическими лицами, индивидуальными предпринимателями, аккредитованными в соответствии с законодательством Российской Федерации об аккредитации в национальной системе аккредитации, и экспертами, аттестованными в порядке, установленном Правительством Российской Федерации [3, 4].

Таким образом, кроме должностных лиц Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, а также ее территориальных управлений, к санитарно-эпидемиологической экспертизе должны привлекаться иные лица, имеющие подтверждение от национального органа по аккредитации о соответствии определенным критериям, которое является официальным свидетельством компетентности данных лиц осуществлять деятельность в определенной области аккредитации [5].

Анализ имеющейся нормативно-правовой базы показал, что к основным до-

кументам, регулирующим организацию и проведение санитарно-эпидемиологических экспертиз, относятся Приказ Роспотребнадзора от 19 июля 2007 г. № 224 «О санитарно-эпидемиологических экспертизах, обследованиях, исследованиях, испытаниях и токсикологических, гигиенических и иных видах оценок» (далее Приказ о санитарно-эпидемиологических экспертизах) и Приказ Роспотребнадзора от 18.07.2012 г. № 775, утвердивший «Административный регламент Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по предоставлению государственной услуги по выдаче на основании результатов санитарно-эпидемиологических экспертиз, расследований, обследований, исследований, испытаний и иных видов оценок, оформленных в установленном порядке, санитарно-эпидемиологических заключений» (далее Административный регламент по выдаче санитарно-эпидемиологических заключений).

Перечисленные документы являются общими и регламентируют:

1. Первый – требования к организации и проведению санитарно-эпидемиологических экспертиз, обследований, исследований, испытаний и токсикологических, гигиенических и иных видов оценок проектной документации, объектов хозяйственной и иной деятельности, продукции, видов деятельности (работ, услуг) [2];

2. Второй – сроки и последовательность административных процедур (действий) Роспотребнадзора и его территориальных органов, осуществляемых в рамках предоставления государственной услуги, а также устанавливает порядок взаимодействия между Роспотребнадзором и иными федеральными органами исполнительной власти при предоставлении государственной услуги [1].

Приказ о санитарно-эпидемиологических экспертизах также содержит определение экспертного заключения как документа, подтверждающего проведение экспертизы и иных видов оценок и содержащий обоснованные заключения о соответствии (несоответствии) предмета санитарно-эпидемиологической экспертизы или иных видов оценок требованиям государственных санитарно-эпидемиологических правил и нормативов, технических регламентов [2].

При этом указанные документы не содержат единые подходы, требования или рекомендации по содержанию и оформлению данных заключений.

В настоящее время, центры гигиены и эпидемиологии оформляют результаты экспертиз по-разному, в первую очередь, руководствуясь опытом работы с территориальными управлениями Роспотребнадзора субъектов Российской Федерации.

Учитывая, что спектр проведения экспертиз достаточно широк и охватывает деятельность по установлению соответствия (несоответствия) от объектов хозяйственной и иной деятельности, продукции, работ, услуг до проектной и иной документации, существует необходимость разработки единых стандартов проведения экспертиз, позволяющих скоординировать и упорядочить подходы к оформлению и содержанию экспертных заключений.

Стандарты можно разделить на следующие виды:

1. Стандарты, регламентирующие содержание и оформление экспертных заключений по результатам проведения санитарно-эпидемиологических экспертиз, обследований, гигиенических и иных видов оценок лицензируемых видов деятельности [4]:

- медицинская и фармацевтическая деятельность;
- деятельность в области обращения с ядерными материалами и радиоактивными веществами;
- деятельность по сбору, использованию, обезвреживанию, транспортировке, размещению отходов I–IV класса опасности;
- образовательная деятельность;

2. Стандарты, регламентирующие содержание и оформление экспертных заключений по результатам проведения санитарно-эпидемиологических экспертиз, обследований, гигиенических и иных видов оценок не лицензируемых видов деятельности (например: использование водного объекта в целях питьевого и хозяйственно-бытового водоснабжения, а также в лечебных, оздоровительных и рекреационных целях);

3. Стандарты, регламентирующие содержание и оформление экспертных заключений по результатам проведения санитарно-эпидемиологических экспертиз проектной документации [4]:

- санитарно-защитных зон предприятий;
- округов и зон санитарной охраны водных объектов, используемых для питьевого, хозяйственно-бытового водоснабжения и в лечебных целях;
- нормативов предельно допустимых сбросов химических, биологических веществ и микроорганизмов в водные объекты;

– нормативов предельно допустимых выбросов химических, биологических веществ и микроорганизмов в воздух.

В настоящее время имеется опыт разработки стандартов в г. Москве и ряде других территорий Российской Федерации, который возможно использовать при подготовке единых стандартов проведения экспертиз.

Это обосновано тем, что правильно проведенная и оформленная экспертиза, является важным элементом, используемым в рамках государственного санитарно-эпидемиологического надзора, так как позволяет оптимально и рационально расходовать трудовые ресурсы, повышать эффективность контрольно-надзорных мероприятий, а также оптимизировать общее количество надзорных мероприятий управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации.

Заключение

В связи с практической востребованностью санитарно-эпидемиологических экспертиз (и иных оценок) существует необходимость пересмотреть и актуализировать имеющуюся нормативно-правовую базу, регулирующую проведение санитарно-эпидемиологической экспертизы и оформление ее результатов (в первую очередь, для учреждений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека), пересмотреть подходы и актуализировать обучающие программы по подготовке кадров, используемых для проведения санитарно-эпидемиологических экспертиз и иных оценок.

Список литературы

1. «Административный регламент Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по предоставлению государственной услуги по выдаче на основании результатов санитарно-эпидемиологических экспертиз, расследований, обследований, исследований, испытаний и иных видов оценок, оформленных в установленном порядке, санитарно-эпидемиологических заключений», утвержденный Приказом Роспотребнадзора от 18.07.2012 № 775.
2. Приказ Роспотребнадзора от 19 июля 2007 г. № 224 «О санитарно-эпидемиологических экспертизах, обследованиях, исследованиях, испытаниях и токсикологических, гигиенических и иных видах оценок».
3. Постановление Правительства РФ от 10.07.2014 № 636 «Об аттестации экспертов, привлекаемых органами, уполномоченными на осуществление государственного контроля (надзора), органами муниципального контроля, к проведению мероприятий по контролю».
4. Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30 марта 1999 года № 52-ФЗ (ред. от 23.06.2014 г.).
5. Федеральный закон «Об аккредитации в национальной системе аккредитации» от 28 декабря 2013 года № 412-ФЗ (в ред. от 23.06.2014 № 160-ФЗ).

References

1. «Administrativnyy reglament Federalnoy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka po predostavleniyu gosudarstvennoy uslugi po vydache na osnovanii rezultatov sanitarno-epidemiologicheskikh ekspertiz, rassledovaniy, obsledovaniy, issledovaniy, ispytaniy i inyh vidov ocenok, oformlennykh v ustanovlennom poryadke, sanitarno-epidemiologicheskikh zaklyucheniy», utverzhdenyy Prikazom Rospotrebnadzora ot 18.07.2012 no. 775.

2. Prikaz Rospotrebnadzora ot 19 iyulya 2007 g. no. 224 «O sanitarno-epidemiologicheskikh ekspertizah, obsledovaniyakh, issledovaniyakh, ispytaniyakh i toksikologicheskikh, gigienicheskikh i inyh vidakh ocenok».

3. Postanovlenie Pravitelstva RF ot 10.07.2014 no. 636 «Ob attestatsii ekspertov, privilekaemykh organami, upolnomochennymi na osushchestvlenie gosudarstvennogo kontrolya (nadzora), organami municipalnogo kontrolya, k provedeniyu meropriyatiy po kontrolyu».

4. Federalnyy zakon «O sanitarno-epidemiologicheskoy blagopoluchii naseleniya» ot 30 marta 1999 goda no. 52-FZ (red. ot 23.06.2014 g.).

5. Federalnyy zakon «Ob akkreditatsii v nacionalnoy sisteme akkreditatsii» ot 28 dekabrya 2013 goda no. 412-FZ (v red. ot 23.06.2014 no. 160-FZ).

Рецензенты:

Бондарев В.А., д.м.н., профессор, руководитель Управления Роспотребнадзора по Липецкой области, профессор кафедры гигиены и эпидемиологии с основами лабораторного дела, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Липецк;

Шуршуков Ю.Ю., д.м.н., заместитель начальника Управления здравоохранения Администрации Липецкой области, г. Липецк.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

УДК 577.352.2:577.125:577.114:582.232

ФОСФОЛИПИДЫ И НЕЙТРАЛЬНЫЕ ЛИПИДЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПОЛИСАХАРИДАМИ ИЗ МОРСКИХ БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ

¹Крыжановский С.П., ¹Богданович Л.Н., ²Кушнерова Н.Ф., ³Шевченко Н.М.

¹ФГБУЗ «Медицинское объединение ДВО РАН», Владивосток;

²ФГБУН «Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева» ДВО РАН, Владивосток;

³ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова» ДВО РАН,
Владивосток, e-mail: lnbogd@mail.ru

Изучено влияние сульфатированных полисахаридов из морской бурой водоросли *Fucus evanescens* в виде препарата «Фуколам®», на динамику фосфо- и нейтральных липидов в плазме крови пациентов с дислипидемией в условиях клинического эксперимента. Введение фуколама в схему лечения пациентов с дислипидемией способствует восстановлению соотношения липопротеинов плазмы крови, что обуславливает увеличение возможности выведения холестерина из мембран липопротеинами высокой плотности. Снижение доли холестерина в мембранах способствует замещению его на фосфолипидные фракции, в частности фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин. Данный феномен позволяет использовать «Фуколам®» не только для коррекции липидного обмена у пациентов с дислипидемией, но и как эффективное средство для восстановления структуры клеточных мембран при различных патологических процессах, сопровождающихся их нарушением.

Ключевые слова: дислипидемия, морские бурые водоросли, полисахариды, фуколам, нейтральные липиды, фосфолипиды

PHOSPHOLIPIDS AND NEUTRAL LIPIDS IN DYSLIPIDEMIC PATIENTS AND CORRECTION OF LIPID METABOLISM POLYSACCHARIDES SEA KELP

¹Kryzhanovskiy S.P., ¹Bogdanovich L.N., ²Kushnerova N.F., ³Shevchenko N.M.

¹Federalnoe State Institution of Health Medical Association FEBRAS, Vladivostok;

²Institution of the Russian academy of sciences V.I. Il'ichev's
Pacific Oceanological institute FEBRAS, Vladivostok;

³Institution of the Russian academy of G.B. Elyakov's Pacific Institute of Bioorganic
Chemistry FEBRAS, Vladivostok, e-mail: lnbogd@mail.ru

The effect of sulphated polysaccharides of brown algae, in particular, on dynamics of phosphorylation fukolama and neutral lipids in patients with dyslipidemia in a clinical experiment. Introduction of polysaccharides of the brown alga *Fucus evanescens* (Fukolam) in the treatment regimen of patients with DLP helps to restore the ratio of blood plasma lipoproteins, resulting in an increase in the possibility of removing cholesterol from the membranes of high-density lipoproteins. Reducing the proportion of cholesterol in the membrane promotes the substitution on its phospholipid fraction, in particular PC and PE. This phenomenon can be used not only for Fukolam correction of lipid metabolism in patients with DLP, but also as an effective tool for the restoration of the structure of cell membranes under different pathological processes involving their violation.

Keywords: polysaccharides, seaweed, fukolam, dyslipidemia, neutral lipids, phospholipids

Нарушения параметров липидного обмена являются ведущим фактором в патогенезе атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Это заболевание, характеризующееся аккумуляцией липидов и фиброзных элементов в субэндотелиальном пространстве, является одной из главных причин инфаркта миокарда, инсульта, гипертонической болезни [8]. Одним из самых частых и опасных предикторов этих болезней считается нарушение липидного профиля крови, в частности ее плазмы. Липиды в плазме крови присутствуют в составе липопротеинов в виде фосфолипидов (фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, лизофосфатидилэтаноламин, сфингомиелин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозит, дифосфатидилглицерин) и нейтральных

липидов (триацилглицерины, холестерин и его эфиры, свободные жирные кислоты и их эфиры). Это транспортная форма для взаимобмена липидными фракциями между плазмой (в частности, липопротеинами) и мембранами эритроцитов, клеток органов и тканей, субклеточных структур, а также для выведения холестерина из их мембран в печень. Фосфолипиды относятся к легкообменивающимся компонентам, особенно фосфатидилхолин фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозит и сфингомиелин [3]. Липопротеины очень низкой плотности являются главной транспортной формой триглицеридов (их еще называют триацилглицеринами) и холестерина. Эти липидные фракции очень атерогенны, способствуют образованию атеросклеротических бляшек в сосудах, а их повышенное содержание

в крови всегда свидетельствует о наличии у пациента атеросклероза. В клинической практике еще крайне редко используют показатели состава фосфо- и нейтральных липидов для анализа состояния липидного обмена, хотя это дает возможность проследить эффективность лечения пациентов, понять механизмы действия исследуемых препаратов и разработать схемы лечения в каждом конкретном случае. Коррекция дислипидемий (ДЛП) остается актуальной проблемой современной медицины. Одним из базисных средств для коррекции нарушений липидного обмена являются статины, представляющие собой ингибиторы ключевого фермента биосинтеза холестерина – ГМГ-КоА-редуктазы. Основным недостатком эффективных гиполипидемических препаратов является их высокая стоимость и наличие в ряде случаев неблагоприятных побочных эффектов и противопоказаний. В связи с этим актуальным является поиск их альтернативы или замены немедикаментозными гиполипидемическими средствами на основе природного сырья, в частности, биологически активными веществами из морских гидробионтов. Значительный интерес в этом плане представляют сульфатированные полисахариды из морских бурых водорослей – фукоиданы, характеризующиеся отсутствием токсичности и обладающие широким спектром биологической активности, в том числе антидислипидемическим, антиоксидантным и противовоспалительным действием [6, 13–15]. Ряд полезных эффектов на организм при ДЛП оказывают альгинаты из морских водорослей. Будучи пищевыми волокнами, они являются эффективными сорбентами холестерина [10].

В литературе мы не обнаружили работ, освещающих динамику фосфо- и нейтральных липидов у пациентов с ДЛП, получавших полисахариды из морских бурых водорослей в течение длительного времени в комплексе со стандартным лечением. В связи с этим **целью** настоящей работы было изучение влияния полисахаридов из морской бурой водоросли *Fucus evanescens* на динамику фосфо- и нейтральных липидов плазмы крови у пациентов с ДЛП, получавших эти соединения в виде препарата «Фуколам®» в составе базисной терапии *per se* и с аторвастатином.

«Фуколам®» – это первый отечественный препарат на основе полисахарида фукоидана, выделенного из водоросли *Fucus evanescens* (ТИ и ТУ 9284-065-02698170-2005, инструкция по применению). Центром гигиенической сертификации пищевой продукции при Институте питания

РАМН проведены соответствующие исследования и экспертиза представленных документов (заключение № 72/Э-6736/6-05 от 20.10.05), получено свидетельство Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора о государственной регистрации № 77.99.23.3.У.739.1.06 от 30.01.06. 7 июня 2006 г. на имя Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН (ТИБОХ ДВО РАН) зарегистрирован товарный знак Фуколам-Fucolam (свидетельство № 308197). Фуколам на основании экспертной оценки Минздрава России ГУ НИИ питания РАМН рекомендован в качестве дополнительного источника полисахаридов (фукоидан) и растворимых пищевых волокон (альгинат). Показатели безопасности фуколама не превышают допустимых уровней, регламентируемых СанПин 2.3.2.1078-01. для препаратов из водорослей. Одна капсула содержит 100 мг фукоидана и 400 мг альгиновой кислоты. Промышленный выпуск фуколама осуществляется на экспериментальном производстве ТИБОХ ДВО РАН.

Материалы и методы исследования

В рандомизированном исследовании, обеспечивающем случайное распределение на 3 группы, принимали участие 114 пациентов с ДЛП в возрасте от 45 до 70 лет (средний возраст $60,0 \pm 1,3$ года). Все обследуемые были распределены на группы: 1 группа (контроль) – 20 практически здоровых людей (доноры); 2-я группа – 36 больных, которые на фоне базисной терапии принимали 10 мг аторвастатина внутрь один раз в день; 3-я группа – 39 больных, которые на фоне базисной терапии принимали фуколам по 1 капсуле внутрь один раз в день; 4-я группа – 39 больных, которые на фоне базисной терапии принимали 10 мг аторвастатина в комплексе с фуколом по 1 капсуле внутрь один раз в день. Курс лечения составлял 30 дней. После выписки из стационара больные продолжали принимать препараты в течение 180 дней.

В исследование включали пациентов с ДЛП, не получавших ранее статинотерапию; принимавших статины нерегулярно в малых дозах (5 мг); получавших по показаниям базисную терапию (антиагреггационные препараты, метаболически нейтральные β-адреноблокаторы, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II и антагонисты кальция, а также нитраты по «требованию»). Пациенты участвовали в исследовании после подписания на добровольной основе письменного информированного согласия. Критериями исключения из исследования являлось наличие первичной ДЛП по данным анамнеза; хронических заболеваний внутренних органов в фазе обострения; гипотиреоза; сахарного диабета 1 или 2 типа; заболеваний печени и билиарного тракта; хронической почечной недостаточности; инфаркта миокарда, перенесенного менее чем за 3 месяца до начала исследования; хронической сердечной недостаточности III – IV ФК; артериальной гипертензии 3 ст.; индивидуальной непереносимости ингибиторов

ГМГ-КоА-редуктазы; наличие противопоказаний, нежелательных реакций, побочных эффектов и возможных взаимодействий гипOLIПЕМИЧЕСКИХ средств (БАВ, лекарственных средств) с другими медикаментами, указанные в инструкциях препаратов и по данным литературы. Эффективность применения фуколама у больных с ДЛП оценивали по лабораторным показателям в динамике через 30, 90 и 180 дней от начала исследования.

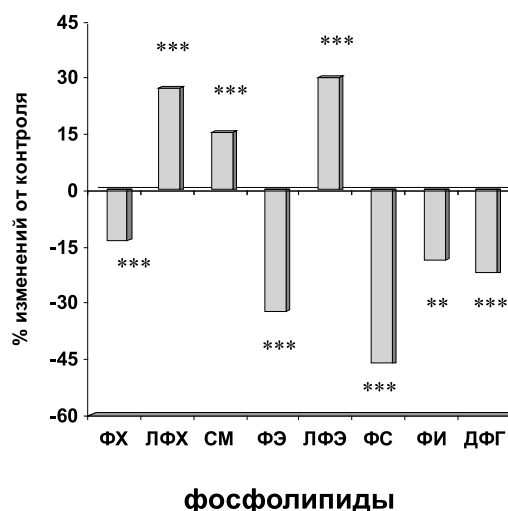
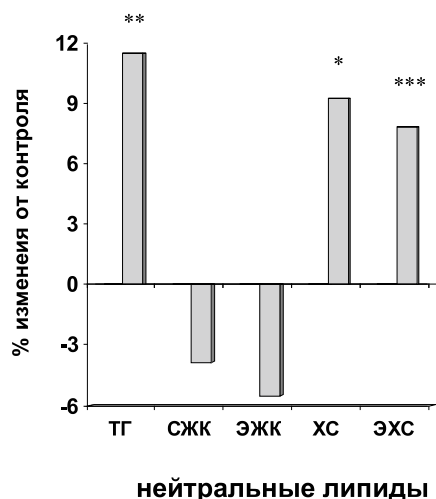
Экстракцию липидов из плазмы крови проводили общепринятым методом [12]. Фракционное разделение фосфолипидов осуществляли методом двумерной микротонкослойной хроматографии на силикагеле [17], а их количественное определение по методу [19]. Использовали следующие системы растворителей: в первом направлении – хлороформ:метанол:аммиак (28%-й) (65:25:5 или 65:35:5, по объему), во втором – хлороформ:ацетон:метанол:ледяная уксусная кислота:вода (30:40:10:10:5 или 50:20:10:10:5, по объему) [16]. Для обнаружения холинсодержащих фосфолипидов (фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, сфингомиелин) использовали реактив Драгендорфа [20]. Липиды проявлялись в виде оранжевых пятен на желтом фоне. Для обнаружения фосфолипидов, содержащих аминогруппу (фосфатидилэтаноламин, лизофосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин), пластинки опрыскивали 5%-м раствором нингидрина в ацетоне с последующим нагреванием в течение 2–3 минут над парами воды до появления розовых пятен на белом фоне [16]. Фосфолипиды, содержащие гидроксильную группу (фосфатидилинозит – ФИ), обнаруживали с помощью периодатного реактива Шиффа [4], пятна липидов имели розово-сиреневый цвет. Для проявления всех фосфолипидных фракций применяли молибдатный реактив [18] и реагент на основе малахитового зеленого [19]. Липиды проявлялись

в виде синих или зеленых пятен на белом фоне. Хроматографическое распределение нейтральных липидов и их количественное определение проводили методом одномерной микротонкослойной хроматографии на силикагеле в системе растворителей гексан-серный эфир-уксусная кислота в соотношении 90:10:1 (по объему) [11]. Обнаружение пятен нейтральных липидов осуществляли с помощью паров йода. Количественное содержание отдельных фракций выражали в процентах от общей суммы нейтральных липидов и фосфолипидов, соответственно.

Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики с использованием пакета программы «Statistica-7» со встроенной процедурой проверки соответствия выборки закону нормального распределения. Для определения статистической значимости различий в зависимости от параметров распределения использовали параметрический t-критерий Стьюдента или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Исследование одобрено Комиссией по вопросам этики МО ДВО РАН (протоколы: № 6 от 14 июля 2009 г, № 9 от 1 ноября 2010 г. и № 12 от 15 октября 2012 г.).

Результаты исследования и их обсуждение

У всех обследованных пациентов с дислипидемией ($n = 114$) до лечения были выявлены нарушения липидного обмена. Как видно из рисунка при сравнении количественных характеристик фракций нейтральных липидов в плазме крови у больных с таковыми у здоровых доноров была обнаружена гипертриглицеринемия и гиперхолестеринемия.



*Изменения в содержании фракций нейтральных липидов и фосфолипидов в плазме крови больных пациентов с ДЛП до лечения. Достоверность различий: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. Условные обозначения: ТГ – триглицериды, СЖК – свободные жирные кислоты, ЭЖК – эфиры жирных кислот, ХС – холестерин, ЭХС – эфиры холестерина, ФХ – фосфатидилхолдин, ЛФХ – лизофосфатидилхолин, СМ – сфингомиелин, ФЭ – фосфатидилэтаноламин, ЛФЭ – лизофосфатидилэтаноламин, ФС – фосфатидилсерин, ФИ – фосфатидилинозит, ДФГ – дифосфатидилглицерин*

Так, количество триглицеридов было выше, чем в контроле на 11,4% ($p < 0,01$). Количество неэтерифицированного холестерина превышало контрольный уровень на 9,2% ($p < 0,05$), а количество этерифицированного холестерина на 7,8% ($p < 0,001$). Общий холестерин плазмы крови складывается из двух фракций: неэтерифицированного холестерина или альфа-холестерина и эфиров холестерина. Эфиры холестерина в плазме крови в норме преимущественно находятся в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) до 50% и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) до 20%. Этерификация холестерина происходит как в ЛПВП, так и в ЛПНП при участии фермента ЛХАТ (лецитин: холестерин-ацилтрансфераза) [5]. В плазме крови обследованных больных выявлено достоверное повышение эфиров холестерина. Известно, что изменения в интима и меди артерий при развитии атеросклероза обусловлены массивным отложением эфиров холестерина, в составе так называемых «пенистых» клеток. При этом основная масса эфиров холестерина в бляшке при атеросклерозе происходит из циркулирующих в крови ЛПНП [9].

Сравнительный анализ состава фосфолипидных фракций плазмы крови обследованных пациентов с ДЛП ($n = 114$) (рисунок), с таковыми в контроле показал, что среди холинсодержащих фракций отмечалось достоверное снижение доли фосфатидилхолина на 13,3% ($p < 0,001$) при одновременном увеличении лизофосфатидилхолина на 27,2% ($p < 0,001$), что может быть обусловлено увеличением активности фосфолипазы А₂. Обращает на себя внимание увеличение сфингомиелина на 15,4% ($p < 0,001$), что является компенсаторной реакцией на изменения в соотношении холинсодержащих липидов. В составе этаноламиновых фракций фосфолипидов отмечалось уменьшение доли фосфатидилэтаноламина на 32,5% ($p < 0,001$) при одновременном увеличении лизофосфатидилэтаноламина на 30,2% ($p < 0,001$). Следует отметить снижение содержания метаболически активных фракций фосфолипидов. Так, доля фосфатидилсерина в плазме крови больных по сравнению с контролем была меньше на 46,2% ($p < 0,001$), фосфатидилинозита – на 18,7%, дифосфатидилглицерина – на 22,1% ($p < 0,001$). Снижение содержания фосфолипидных фракций в плазме крови, являющихся основными структурными компонентами клеточных мембран (фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин), предполагает нарушения в структуре мембран эритроцитов, интима сосудов, которые проявляются увеличением доли холестерина в липидной составляющей

мембран [7]. Снижение содержания метаболически активных фракций, по-видимому, можно объяснить активацией фосфолипаз. Это является негативным фактором, поскольку эти фосфолипиды необходимы для функционирования Na^+/K^+ -насоса, ферментов дыхательной цепи митохондрий при синтезе АТФ, моноаминоксидазы и других [1, 2]. Кроме того, так как в их составе преимущественно находятся полиненасыщенные жирные кислоты (арахидоновая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая), то возможно, снижение количества этих фосфолипидов может быть связано и с дефицитом ненасыщенных жирных кислот.

При исследовании показателей нейтральных липидов в плазме крови пациентов с ДЛП в динамике лечения через 30, 90 и 180 дней с использованием различных схем лечения, а также их сравнения с таковыми величинами до лечения, отмечались статистически достоверные изменения (табл. 1).

Предложенные схемы лечения оказывали значительный эффект действия через 30 дней. Так, в плазме крови пациентов 2-й группы по сравнению с таковыми величинами до лечения отмечалось снижение триглицеридов на 5,2% ($p < 0,001$), неэтерифицированного холестерина на 7,9% ($p < 0,001$) и эфиров холестерина на 5,5% ($p < 0,001$). Причем все величины нейтральных липидов были на уровне контрольных значений. В 3-й группе количество триглицеридов снизилось на 10,8% ($p < 0,01$), неэтерифицированного холестерина на 11,4% ($p < 0,01$) при одновременном снижении эфиров холестерина на 13% ($p < 0,001$). У пациентов 4-й группы еще более значительно снизилось количество неэтерифицированного холестерина (на 12,9%, $p < 0,001$) и эфиров холестерина (на 17,6%, $p < 0,001$), при одновременном снижении уровня триглицеридов (на 9,3%, $p < 0,01$). То есть лечение в течение 30 дней по трем схемам в сравнении с таковыми величинами до лечения показало однонаправленность изменений во фракциях нейтральных липидов в плазме крови, но с разной степенью выраженности. Через 90 и 180 дней во 2-й группе было зарегистрировано сохранение величин триглицеридов, холестерина и его эфиров на уровне таковых показателей, которые были зарегистрированы на 30-й день лечения, а также на уровне контроля. В то же время наибольший эффект проявился при приеме фуколама (3 группа) и совместном приеме статина и фуколама (4 группа): эти величины были ниже контроля на 13–15%. То есть фуколам проявлял выраженный статино-подобный эффект.

Таблица 1

Изменение нейтральных липидов в плазме крови пациентов с ДЛП
в динамике лечения (в % от суммы всех фракций, $M \pm m$)

Показатели	1 группа (контроль, n = 20)	Сроки обследования	2 группа БТ+А10 (n = 36)	3 группа БТ+Ф (n = 39)	4 группа БТ+А10+Ф (n = 39)
ТГ	16,00 ± 0,58	до лечения	***18,15 ± 0,17	*18,01 ± 0,35	***18,05 ± 0,36
		30 дней	17,21 ± 0,17 ³	16,06 ± 0,46 ²	16,37 ± 0,29 ³
		90 дней	16,73 ± 0,16 ³	16,65 ± 0,43 ¹	16,58 ± 0,35 ³
		180 дней	16,82 ± 0,08 ³	16,79 ± 0,39 ¹	16,25 ± 0,30 ³
СЖК	16,65 ± 0,40	до лечения	15,41 ± 0,21	16,99 ± 0,49	15,71 ± 0,56
		30 дней	15,88 ± 0,15	16,86 ± 0,45	16,29 ± 0,47
		90 дней	16,00 ± 0,21	16,24 ± 0,19	16,55 ± 0,27
		180 дней	16,80 ± 0,15	16,32 ± 0,35	16,30 ± 0,19
ЭЖК	15,65 ± 0,49	до лечения	14,75 ± 0,08	14,59 ± 0,53	15,15 ± 0,47
		30 дней	15,13 ± 0,09	16,00 ± 0,26 ¹	15,73 ± 0,44
		90 дней	15,74 ± 0,16	15,68 ± 0,49	16,27 ± 0,35
		180 дней	16,11 ± 0,14	16,37 ± 0,73 ¹	15,55 ± 0,30
ХС	17,63 ± 0,50	до лечения	*19,35 ± 0,50	**19,64 ± 0,55	*19,28 ± 0,50
		30 дней	17,82 ± 0,13 ³	17,41 ± 0,45 ²	16,80 ± 0,43 ³
		90 дней	17,00 ± 0,10 ³	16,36 ± 0,56 ³	***15,05 ± 0,23 ³
		180 дней	16,77 ± 0,14 ³	16,81 ± 0,49 ³	***15,43 ± 0,39 ³
ЭХС	28,75 ± 0,37	до лечения	***30,50 ± 0,43	***31,44 ± 0,53	***31,64 ± 0,38
		30 дней	28,83 ± 0,78 ³	**27,37 ± 0,53 ³	***26,07 ± 0,53 ³
		90 дней	28,17 ± 0,17 ³	**26,92 ± 0,56 ³	***26,84 ± 0,45 ³
		180 дней	28,20 ± 0,22 ³	**26,42 ± 0,76 ³	***26,87 ± 0,32 ³

Примечание. Различия статистически значимы при: звездочки слева * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – в сравнении с контрольной группой; цифры справа 1 – $p < 0,05$; 2 – $p < 0,01$; 3 – $p < 0,001$ – в сравнении с показателями до лечения. Условные обозначения: БТ – базовая терапия; БТ + А10 – пациенты принимали совместно с базовой терапией аторвастатин 10 мг; БТ + Ф – пациенты принимали с базовой терапией фуколам; БТ + А10 + Ф – пациенты принимали с базовой терапией аторвастатин 10 мг и фуколам одновременно. Условные обозначения: ТГ – триглицериды, СЖК – свободные жирные кислоты, ЭЖК – эфиры жирных кислот, ХС – холестерин, ЭХС – эфиры холестерина.

При исследовании влияния использованных схем лечения на динамику показателей фосфолипидных фракций в плазме крови больных ДЛП отмечались достоверные изменения (табл. 2). Так, во 2-й группе через 30 дней лечения количество фосфатидилхолина увеличилось на 4% ($p < 0,01$) при одновременном снижении лизофосфатидилхолина на 14,3% ($p < 0,001$) и сфингомиелина на 8,1% ($p < 0,001$). Увеличилось количество фосфатидилэтаноламина на 21,9% ($p < 0,001$) и снизилось количество лизофосфатидилэтаноламина на 15,7% ($p < 0,001$). Одновременно увеличилось количество метаболически активных фракций: фосфатидилсерин на 20,1% ($p < 0,001$) и фосфатидилинозит на 19,5% ($p < 0,05$). В то же время в 3-й группе количество фосфатидилхолина увеличилось на 9,2% ($p < 0,01$) при одновременном снижении лизофосфатидилхолина на 26,7% ($p < 0,001$) и сфингомиелина на 19,2% ($p < 0,001$). Количество фосфатидилэ-

таноламина возросло на 33,6% ($p < 0,001$), тогда как лизофосфатидилэтаноламина снизилось на 29,7% ($p < 0,001$). Уровень метаболически активных фракций увеличился: фосфатидилсерин на 84,2% ($p < 0,001$) и дифосфатидилглицерин на 15,2% ($p < 0,001$). В плазме крови пациентов 4-й группы через 30 дней лечения количество фосфатидилхолина увеличилось на 10,5% ($p < 0,001$).

Одновременно снижались величины лизофосфатидилхолина на 26,4% ($p < 0,001$) и сфингомиелина на 18,3% ($p < 0,001$). При этом количество фосфатидилэтаноламина возросло на 36,1% ($p < 0,001$), а содержание лизофосфатидилэтаноламина снизилось на 34% ($p < 0,001$).

Через 90 и 180 дней лечения величины фосфолипидных фракций в плазме крови пациентов всех групп сохранялись на уровне таковых, зарегистрированных через 30 дней лечения, а также на уровне контроля.

Таблица 2

Изменение фосфолипидных фракций в плазме крови пациентов с ДЛП
в динамике лечения (в % от суммы всех фракций, $M \pm m$)

Показатели	1 группа (контроль, n = 20)	Сроки обследования	2 группа БТ + А10 (n = 36)	3 группа БТ + Ф (n = 39)	4 группа БТ + А10 + Ф (n = 39)
ФХ	46,14 ± 0,76	до лечения	***41,11 ± 0,20	***40,27 ± 0,67	***40,82 ± 0,59
		30 дней	42,76 ± 0,43 ²	43,97 ± 0,75 ²	45,11 ± 0,71 ³
		90 дней	43,24 ± 0,14 ³	44,00 ± 0,63 ²	44,69 ± 0,48 ³
		180 дней	43,00 ± 0,20 ³	44,19 ± 0,65 ³	44,33 ± 0,56 ³
ЛФХ	11,00 ± 0,32	до лечения	***15,17 ± 0,09	***15,27 ± 0,41	***14,86 ± 0,43
		30 дней	13,00 ± 0,21 ³	11,19 ± 0,35 ³	10,94 ± 0,32 ³
		90 дней	13,36 ± 0,17 ³	11,62 ± 0,41 ³	11,00 ± 0,18 ³
		180 дней	13,00 ± 0,11 ³	11,10 ± 0,20 ³	11,21 ± 0,17 ³
СМ	13,00 ± 0,49	до лечения	***15,37 ± 0,16	***15,68 ± 0,26	***15,05 ± 0,17
		30 дней	14,13 ± 0,21 ³	12,67 ± 0,33 ³	12,29 ± 0,31 ³
		90 дней	13,87 ± 0,08 ³	12,63 ± 0,51 ³	13,48 ± 0,35 ³
		180 дней	13,91 ± 0,12 ³	12,92 ± 0,34 ³	13,50 ± 0,32 ³
ФЭ	8,44 ± 0,42	до лечения	***6,27 ± 0,09	**6,61 ± 0,33	***6,24 ± 0,41
		30 дней	7,64 ± 0,12 ³	8,83 ± 0,22 ³	8,49 ± 0,33 ³
		90 дней	7,82 ± 0,20 ³	8,47 ± 0,30 ³	8,50 ± 0,20 ³
		180 дней	7,83 ± 0,09 ³	8,62 ± 0,32 ³	7,81 ± 0,18 ²
ЛФЭ	6,13 ± 0,43	до лечения	***8,71 ± 0,09	***8,65 ± 0,27	***8,98 ± 0,15
		30 дней	7,34 ± 0,19 ³	6,08 ± 0,11 ³	5,93 ± 0,17 ³
		90 дней	6,46 ± 0,15 ³	6,10 ± 0,26 ³	5,69 ± 0,13 ³
		180 дней	6,31 ± 0,09 ³	6,11 ± 0,13 ³	5,97 ± 0,17 ³
ФС	5,00 ± 0,32	до лечения	***3,43 ± 0,09	***3,10 ± 0,35	**3,75 ± 0,26
		30 дней	4,12 ± 0,13 ³	5,71 ± 0,32 ³	5,51 ± 0,33 ³
		90 дней	4,48 ± 0,09 ³	5,10 ± 0,50 ²	4,99 ± 0,17 ³
		180 дней	4,60 ± 0,10 ³	5,23 ± 0,29 ³	5,10 ± 0,23 ³
ФИ	6,10 ± 0,11	до лечения	***4,83 ± 0,07	*5,37 ± 0,26	**5,24 ± 0,30
		30 дней	5,77 ± 0,36 ¹	5,73 ± 0,09	6,14 ± 0,22 ¹
		90 дней	5,29 ± 0,17 ¹	6,12 ± 0,25 ¹	5,64 ± 0,28 ¹
		180 дней	5,48 ± 0,14 ³	5,65 ± 0,26	5,92 ± 0,20 ¹
ДФГ	6,19 ± 0,24	до лечения	***5,11 ± 0,14	***5,05 ± 0,11	***5,05 ± 0,11
		30 дней	5,24 ± 0,05	5,82 ± 0,13 ³	5,59 ± 0,17 ¹
		90 дней	5,48 ± 0,13	5,96 ± 0,09 ³	6,01 ± 0,15 ³
		180 дней	5,87 ± 0,00 ³	6,20 ± 0,36 ²	6,17 ± 0,15 ³

Примечание. Различия статистически значимы при: звездочки слева * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – в сравнении с контрольной группой; цифры справа 1 – $p < 0,05$; 2 – $p < 0,01$; 3 – $p < 0,001$ – в сравнении с показателями до лечения. Условные обозначения: БТ – базовая терапия; БТ + А10 – пациенты принимали совместно с базовой терапией аторвастатин 10 мг; БТ + Ф – пациенты принимали с базовой терапией фуколам; БТ + А10 + Ф – пациенты принимали с базовой терапией аторвастатин 10 мг и фуколам одновременно.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что используемые схемы лечения пациентов в 3-й и 4-й группах наиболее эффективно восстанавливали этерифицирующую функцию печени, что способствовало преобразованию триглицеридов в фосфолипиды. Кроме того, фуколам, входящий в состав обеих схем лечения, снижал активность фосфолипаз и этим предотвращал разрушение фосфолипидных фракций.

Заключение

Выяснение причин болезней, в том числе и атеросклероза, является в настоящее время одним из перспективных направлений в развитии современной медицины. Введение полисахаридов бурой водоросли *Fucus evanescens* в виде препарата «Фуколам®» в схему лечения пациентов с ДЛП способствует восстановлению

соотношения липидных фракций, входящих в липопротеины плазмы крови, что обуславливает увеличение возможности выведения холестерина из мембран липопротеинами высокой плотности. Кроме того, присутствие в фуколаме полиненасыщенных жирных кислот способствует синтезу фосфолипидных фракций из триглицеридов и, тем самым, снижению гипертриглицеринемии. Уменьшение доли холестерина в мембранах способствует замещению его на фосфолипидные фракции, в частности фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин, а также метаболически активные фракции. Данный феномен позволяет использовать фуколам не только для коррекции липидного обмена у пациентов с ДЛП, но и как эффективное средство для восстановления структуры клеточных мембран при различных патологических процессах, сопровождающихся их нарушением.

Список литературы

1. Бурлакова Е.Б. Роль липидов мембран в процессе передачи информации // Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. – М.: Наука, 1981. – С. 23–26.
2. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Перекисное окисление липидов и природные антиоксиданты // Успехи химии. – 1985. – Т. 54, № 9. – С. 1540–1558.
3. Грибанов Г.А. О метаболических взаимоотношениях липидов // Успехи современной биологии. – 1979. – Т. 87, № 1. – С. 16–33.
4. Кейтс М. Техника липидологии: Выделение, анализ и идентификация липидов. – М.: Мир, 1975. – 322 с.
5. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – 3-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
6. Крыжановский С.П., Богданович Л.Н., Беседнова Н.Н., Иванушко Л.А., Головачева В.Д. Гиполипидемические и противовоспалительные эффекты полисахаридов морских бурых водорослей у пациентов с дислипидемией // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (часть 1). – С. 93–100.
7. Курилович С.А., Кручинина М.В., Генералов В.М. Электрические параметры и структура мембран эритроцитов при диффузных заболеваниях печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 2. – С. 30–36.
8. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики // Профилактическая медицина. – 2009. – Т. 12, № 6. – С. 3–7.
9. Пичигин В.И. Структурно-молекулярные механизмы ремоделирования миокарда и пролиферативная активность кардиомиоцитов при хронической дислипидемии: дис. канд. мед. наук. – Новосибирск, 2014. – 217 с.
10. Хотимченко М.Ю. Сорбционные свойства и фармакологическая активность некрахмальных полисахаридов: Автореф. дис. док. мед. наук. – Владивосток, 2011. – 46 с.
11. Amenta J.S. A rapid chemical method for quantification of lipids separated by thin-layer chromatography // J. Lipid res. – 1964. – Vol. 5, № 2. – P. 270–272.
12. Folch J., Less M., Sloane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem. – 1957. – Vol. 226, № 1. – P. 497–509.

13. Marques C.T., deAzevedo T.C.G., Nascimento M.S., Medeiros V.P., Alves L.G., Rocha H.A.O., Leite E.L. Sulfated fucans extracted from algal *Padina gymnospora* have anti-inflammatory effect // Braz. J. Farmacogn. – 2012; Vol. 22(1) – P. 115–122.
14. Matloub A.A., El-Sherebini M., Borai I.H., Ezz M.K., Rizk M.Z., Aly H.F., Fouad G.I. Assessment of antihyperlipidemic effect and physico-chemical characterization of water soluble polysaccharides from *Ulva fasciata* Delile // J. Applied Sciences Research. – 2013. Vol. 9(4). – P. 2983–2993.
15. Patel S. Therapeutic importance of sulfated polysaccharides from seaweeds: updating the recent findings // Biotech. – 2012. – № 2. – P. 171–185.
16. Rouser G., Kritchevsky G., Yamamoto A. Column chromatographic and associated procedures for separation and determination of phosphatides and glycolipids // Lipid chromatogr. Anal. – N.Y.: Dekker. – 1967. – Vol. 1. – P. 99–162.
17. Svetachev, V.I., Vaskovsky V.E. A simplified technique for thin layer microchromatography of lipids // J. Chromatography. – 1972. – Vol. 67, № 2. – P. 376–378.
18. Vaskovsky V.E. Kostetsky E.Y., Vasenden I.M. A universal reagent for phospholipid analysis // J. Chromatography. – 1975. – Vol. 114, № 1. – P. 129–141.
19. Vaskovsky V.E., Latyshev N.A. Modified Jungnickel reagent for detecting phospholipid and phosphorus compounds on TLC chromatograms // J. Chromatogr. – 1975. – Vol. 115. – P. 246–249.
20. Wagner H., Horhammer L., Wolff F. Thin-layer chromatography of phosphatides and glycolipides // Biochem. – 1961. Z. 334, 175–184.

References

1. Burlakova E.B. Biohimiya lipidov i ih rol v obmene veshchestv. M. Nauka, 1981. pp. 23–26.
2. Burlakova E.B., Hrapova N.G. Uspehi himii, 1985, Vol. 54, no. 9, pp. 1540–1558.
3. Griбанov G.A. Uspehi sovremennoi biologii, 1979, Vol. 87, no. 1, pp. 16–33.
4. Keits M. Tehnika lipidologii. Videlenie analiz i identifikatsiya lipidov M. Mir, 1975. 322 p.
5. Klimov A.N., Nikulcheva N.G. Obmen lipidov i lipo-proteidov i ego narusheniya. SPb. Piter Kom, 1999. 512 p.
6. Krijanovskii S.P., Bogdanovich L.N., Besednova N.N., Ivanushko L.A., Golovacheva V.D. Fundamentalnie issledovaniya. 2014, no. 10(1), pp. 93–100.
7. Kurilovich S.A., Kruchina M.V., Generalov V.M. Rossiiskii jurnal gastroenterologii- gepatologii- koloproktologii. 2009, Vol. 19, no. 2, pp. 30–36.
8. Oganov R.G. Maslennikova G.Ya. Profilakticheskaya medicina. 2009, Vol. 12, no. 8. pp. 3–7.
9. Pichigin V.I. Strukturno molekulyarnie mehanizmi remodelirovaniya miokarda i proliferativnaya aktivnost kardiomocitov pri hronicheskoi dislipidemii_ dis. kand. med. nauk. Novosibirsk. 2014. 217 p.
10. Hotimchenko M.Yu. Sorbtsionnye svoystva i farmakologicheskaya aktivnost nekrakhmalnih polisaharidov. Avtoref. dis. dok. med. nauk. Vladivostok, 2011. 46 p.
11. Amenta J.S. A rapid chemical method for quantification of lipids separated by thin-layer chromatography // J. Lipid res. 1964. Vol. 5, no. 2. pp. 270–272.
12. Folch J., Less M., Sloane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem. 1957. Vol. 226, no. 1. pp. 497–509.
13. Marques C.T., deAzevedo T.C.G., Nascimento M.S., Medeiros V.P., Alves L.G., Rocha H.A.O., Leite E.L. Sulfated fucans extracted from algal *Padina gymnospora* have anti-inflammatory effect // Braz. J. Farmacogn. 2012. Vol. 22(1). pp. 115–122.

14. Matloub A.A., El-Sherebini M., Borai I.H., Ezz M.K., Rizk M.Z., Aly H.F., Fouad G.I. Assessment of antihyperlipidemic effect and physic-chemical characterization of water soluble polysaccharides from *Ulva fasciata* Delile // *J. Applied Sciences Research*. 2013. Vol. 9(4). pp. 2983–2993.
15. Patel S. Therapeutic importance of sulfated polysaccharides from seaweeds: updating the recent findings // *Biotech*. 2012. no. 2. pp. 171–185.
16. Rouser G., Kritchevsky G., Yamamoto A. Column chromatographic and associated procedures for separation and determination of phosphatides and glycolipids // *Lipid chromatogr. Anal.* N.Y.: Dekker. 1967. Vol. 1. pp. 99–162.
17. Svetachev, V.I., Vaskovsky V.E. A simplified technique for thin layer microchromatography of lipids // *J. Chromatography*. 1972. Vol. 67, no. 2. pp. 376–378.
18. Vaskovsky V.E. Kostetsky E.Y., Vasenden I.M. A universal reagent fospholipid analysis // *J. Chromatography*. 1975. Vol. 114, no. 1. pp. 129–141.
19. Vaskovsky V.E., Latyshev N.A. Modified Jungnickel reagent for detecting phospholipid and phosphorus compounds on TLC chromatograms // *J. Chromatogr.* 1975. Vol. 115. pp. 246–249.
20. Wagner H., Horhammer L., Wolff F. Thin-layer chromatography of phosphatides and glycolipides // *Biochem.* 1961. Z. 334, 175–184.

Рецензенты:

Федянина Л.Н., д.м.н., профессор кафедры биотехнологии и функционального питания, Школа биомедицины ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток;

Кузнецова Т.А., д.м.н., заведующая лабораторией иммунологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» СО РАМН, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

УДК 616.366-089.87

ВЛИЯНИЕ ВИДА ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ХАРАКТЕРА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ НА СТРУКТУРУ ЛЕТАЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

¹Кунеевский С.А., ²Мидленко В.И., ²Зайцев А.В.,²Зайцева О.Б., ³Зубарев А.П., ²Мидленко О.В.¹ГУЗ «Старокулаткинская ЦРБ», Старая Кулатка, e-mail: serg33473@rambler.ru;²ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: zavbsmp@rambler.ru;³ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн»,

Ульяновск, e-mail: alsubarew@mail.ru

Исследовано влияние вида оперативного вмешательства на риск возникновения летального исхода на стационарном и амбулаторном (в течении 30 суток после оперативного лечения) этапах лечения у пациентов различных возрастных групп с острым холециститом. Причинами, влияющими на шанс попадания пациента в группу формирования летального исхода, являются: проведение классических лапаротомных и минилапаротомных холецистэктомий у лиц пожилого и старческого возраста без применения технологий внутриартериальной инфузии местного анестетика в качестве компонента эффективного послеоперационного обезболивания, а также проведение у данной группы пациентов эндовидеохирургических холецистэктомий. В свою очередь, среди причин, позволяющих снизить абсолютный риск неблагоприятного исхода среди пациентов пожилого и старческого возраста с классическими лапаротомными и минилапаротомными холецистэктомиями, ведущая роль принадлежит технологии болюсного введения либо постоянной инфузии местного анестетика внутрь послеоперационной раны.

Ключевые слова: острый холецистит, пожилой и старческий возраст, внутриартериальная инфузия местного анестетика

EFFECT OF THE TYPE OF SURGICAL INTERVENTIONS AND POSTOPERATIVE ANALGESIA ON THE STRUCTURE MORTALITY IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS

¹Kuneevskiy S.A., ²Midlenko V.I., ²Zaytsev A.V.,²Zaytseva O.B., ³Zubarev A.P., ²Midlenko O.V.¹Starokulatkinskaya CRH, Starokulatkinsky District, settlement Kulatka Old Street, e-mail: serg33473@rambler.ru²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: zavbsmp@rambler.ru;³Ulyanovsk Regional Clinical Hospital for war veterans, Ulyanovsk, e-mail: alsubarew@mail.ru

The influence of the type of surgical intervention on the risk of death in the inpatient and outpatient (within 30 days after surgery) stages of treatment in patients of different age groups with acute cholecystitis. Factors influencing the chance of getting the patient into a group formation of death are: conducting classical laparotomic and minilaparotomy cholecystectomy in elderly and senile patients without the use of technology intraslesional infusion of local anesthetic as a component of an effective postoperative analgesia, as well as carrying out in this group of patients ehndovideohirurgicheskikh cholecystectomies. In turn, among the reasons that reduce the absolute risk of adverse outcome in patients elderly with classical laparotomic and minilaparotomy cholecystectomy, the leading role of technology bolus or continuous infusion of a local anesthetic into the surgical wound.

Keywords: acute cholecystitis, elderly age, intraslesional infusion of local anesthetic

Желчекаменная болезнь (ЖКБ) входит в тройку наиболее часто встречающихся заболеваний органов брюшной полости в развитых странах [3]. Каждый год на всех континентах более 1,5 млн пациентов проходят через этап хирургического лечения ЖКБ [2].

К сожалению, постоянное совершенствование технологий оперативного вмешательства при хирургическом лечении ЖКБ, широкое внедрение в хирургическую практику современных систем периоперационной анальгезии, не снижают показатели послеоперационной летальности ниже 4–5 % уровня [4, 7], а у лиц старше 60 лет с вери-

фицированными сердечно-сосудистыми заболеваниями ниже 7–13 % [1, 5].

Одним из перспективных и технически доступных методов послеоперационной анальгезии в современной хирургической практике является катетеризация операционной раны с последующим послеоперационным введением растворов местных анестетиков [6]. Локальное применение местных анестетиков на фоне терапии препаратами неопиоидного ряда позволяет существенно снизить частоту применения наркотических анальгетиков и риск возникновения осложнений, связанных с их применением [8].

Таким образом, разработка методов эффективного снижения риска развития фатальных и нефатальных осложнений в периоперационном периоде с применением, технически несложных и экономически доступных хирургических технологий позволит клиницистам не только обоснованно выбирать хирургическую тактику, но и улучшить исходы оперативного лечения особенно у пациентов ЖКБ старших возрастных групп.

Цель работы. Определить влияние вида оперативного вмешательства на распространенность летальных осложнений среди пациентов различных возрастных групп, перенесших хирургическое лечение острого холецистита.

Материалы и методы исследования

В работе представлены результаты двух этапов клинических исследований. Первый этап – ретроспективный анализ результатов хирургического лечения пациентов с острым холециститом разных возрастных групп с проведением структурного анализа причин развития летального исхода на стационарном и амбулаторном этапах у 2343 пациентов в период с 2000 по 2008 г. На данном этапе в исследование были включены пациенты старше 18 лет, поступившие в экстренном и срочном порядке в хирургические отделения с диагнозом «Острый холецистит».

Второй этап – проспективное, контролируемое исследование «случай-контроль», выполненное в период с 2009 по 2012 год, у 853 пациентов пожилого и старческого возраста на стационарном и амбулаторном этапах, поступивших в экстренном и срочном порядке в хирургических отделениях ЛПУ с диагнозом «Острый холецистит». В исследование на втором этапе были включены пациенты старше 59 лет, которым проводился расширенный комплекс лечебно-диагностических мероприятий, направленный на оценку сердечно-сосудистого риска и изменения тактики ведения при проводимых холецистэктомиях и наличии информированного согласия на включение в исследование после разъяснения цели и сущности проводимых лечебно-диагностических мероприятий.

Критериями исключения из первого и второго этапов исследования являлись диагностированные на момент поступления острый и подострый периоды инфаркта миокарда, признаки нарушения мозгового кровообращения, постоянные гемодинамически значимые формы нарушения ритма и проводимости, онкологические процессы в панкреатогепатодуоденальной зоне, острая и терминальная стадии хронической почечной недостаточности, токсикогенная или соматогенная стадии острых экзогенных отравлений, конверсия до классической холецистэктомии при выполнении лапароскопических и малоинвазивных холецистэктомий, а также интраоперационно выполненные варианты наружного и внутреннего дренирования желчевыводящих путей. Контрольная точка на каждом этапе исследования: развитие летального исхода либо истечение 30-ти дневного срока после оперативного вмешательства.

Средний возраст обследованных на первом этапе пациентов составил $57,48 \pm 13,74$ лет. Из них 260 мужчин (11,1 %) и 2083 женщины (88,9 %).

Всем вошедшим в исследование пациентам проведены различные виды холецистэктомий в срочном и плановом порядке. При этом у 1333 (56,89 %) пациентов выполнена лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) средней продолжительностью 74 ± 21 минута, у 588 (25,09 %) пациентов – холецистэктомия из минидоступа (МХЭ) продолжительностью 44 ± 9 минут, у 422 (18,01 %) пациентов выполнена открытая холецистэктомия (ХЭ) продолжительностью 51 ± 18 минут (табл. 1).

Средний возраст обследованных на втором этапе пациентов составил $70,44 \pm 6,46$ лет. Из них 97 мужчин (11,37 %) и 756 женщин (88,63 %).

Всем вошедшим в исследование пациентам проведены различные виды холецистэктомий в срочном и плановом порядке. Оперативные вмешательства выполнялись в условиях общей анестезии с применением тотальной внутривенной анестезии, миоплегии и ИВЛ. При этом у 250 (29,31 %) пациентов выполнена лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) средней продолжительностью 81 ± 17 минут, у 414 (48,53 %) пациентов – холецистэктомия из минидоступа (МХЭ) продолжительностью 37 ± 19 минут, у 189 (22,16 %) пациентов выполнена открытая холецистэктомия (ХЭ) продолжительностью 63 ± 9 минут.

Таблица 1

Распределение пациентов по видам оперативного вмешательства в зависимости от возрастных и гендерных характеристик

Возрастная группа, годы	Мужчины	Женщины	Ср. возраст	ДИ	Виды оперативного вмешательства		
					МХЭ	ЛХЭ	ХЭ
18–29 (n = 37)	1 (2,7%)	36 (97,3%)	$25,08 \pm 2,7$	24,18 до 25,98	11 (29,73%)	22 (59,46%)	4 (10,81%)
30–44 (n = 381)	42 (11,02%)	339 (88,98%)	$37,96 \pm 3,7$	37,59 до 38,34	106 (27,82%)	215 (56,43%)	60 (15,7%)
45–59 (n = 847)	115 (13,58%)	732 (86,42%)	$51,85 \pm 4,46$	51,55 до 52,15	201 (23,73%)	522 (61,63%)	124 (14,64%)
60–74 (n = 761)	84 (11,04%)	677 (88,96%)	$66,49 \pm 3,68$	66,23 до 66,75	163 (21,42%)	402 (52,83%)	196 (25,76%)
75–89 (n = 317)	18 (5,68%)	299 (94,32%)	$78,15 \pm 2,32$	77,9 до 78,41	74 (23,34%)	172 (54,26%)	71 (22,4%)
Итого n = 2343	260 (11,1%)	2083 (88,9%)	$57,48 \pm 13,74$	56,93 до 58,045	588 (25,09%)	1333 (56,89%)	422 (18,01%)

Всем пациентам на втором этапе исследования с целью снижения выраженности послеоперационного болевого синдрома проводили различные виды послеоперационного обезболивания. Пациенты, которым проводились эндовидеохирургические оперативные вмешательства, послеоперационное обезболивание обеспечивалось применением нестероидных противовоспалительных и наркотических анальгетиков по требованию. Пациентам, которым производились лапаротомные и холецистэктомии из минилапаротомного доступа, интраоперационно проводилась установка внутриартериальных катетеров с последующей болюсной либо постоянной инфузией местных анестетиков. Обезболивание ран при помощи местных анестетиков производилось в сочетании с применением нестероидных противовоспалительных препаратов и применением «по требованию» наркотических анальгетиков.

Результаты исследования и их обсуждение

Стационарный этап хирургического лечения закончили 2160 (92,2%) пациентов, летальность на стационарном этапе составила 2,6% (62 пациента). В течение тридцатидневного срока после оперативного вмешательства, на амбулаторном этапе лечения летальность составила 5,2% (121 пациент) от исходного числа пациентов, включенных в исследование. Общая летальность по достижению контрольной точки первого этапа исследования составила 7,8% (183 пациента).

При изучении влияния вида оперативного вмешательства на развитие летального исхода в средней возрастной группе выявлено статистически достоверное повышение шанса развития летального исхода в группе пациентов, оперированных с применением классической лапаротомной холецистэктомии по сравнению с лапароскопической холецистэктомией (ОШ 5,007; (95% ДИ 2,4 до 10,436) $p < 0,0001$) и холецистэктомии из минилапаротомного доступа (ОШ 3,16; (95% ДИ 1,35 до 7,39) $p = 0,008$). Сравнение влияния на развитие летального исхода лапароскопической холецистэктомии и холецистэктомии из минилапаротомного доступа зарегистрировано статистически недо-

статистически достоверное повышение шанса при использовании минилапаротомной методики (ОШ 1,58; (95% ДИ 0,662 до 3,68) $p = 0,284$) (табл. 2).

В группе пациентов пожилого возраста выявлено статистически достоверное повышение шанса развития летального исхода в группах, оперированных с применением классической лапаротомной холецистэктомии (ОШ 3,88; (95% ДИ 2,107 до 7,15) $p < 0,0001$) и холецистэктомии из минилапаротомного доступа (ОШ 2,27; (95% ДИ 1,21 до 4,24) $p = 0,01$) по сравнению с лапароскопической холецистэктомией. Сравнение влияния на развитие летального исхода лапаротомной холецистэктомии и холецистэктомии из минилапаротомного доступа свидетельствует о статистически недостоверном большем влиянии классической методики (ОШ 1,7; (95% ДИ 0,87 до 3,356) $p = 0,119$).

В группе пациентов старческой возрастной группы не выявлено статистически достоверного повышения шанса развития летального исхода в группах, оперированных с применением различных видов холецистэктомий.

При изучении влияния вида оперативного вмешательства на развитие летального исхода во всех возрастных группах, вошедших в первый этап исследования, выявлено статистически достоверное повышение шанса развития летального исхода среди пациентов, оперированных с применением классической лапаротомной холецистэктомии по сравнению с лапароскопической холецистэктомией (ОШ 3,247; (95% ДИ 2,278 до 4,626) $p < 0,0001$) и холецистэктомии из минилапаротомного доступа (ОШ 2,237; (95% ДИ 1,496 до 3,343) $p = 0,0001$). Сравнение влияния на развитие летального исхода лапароскопической холецистэктомии и холецистэктомии из минилапаротомного доступа продемонстрировало клинически значимое, статистически недостоверное повышение шанса развития летального исхода при использовании минилапаротомной методики (ОШ 1,45; (95% ДИ 0,986 до 2,134) $p = 0,058$).

Таблица 2

Структура летальности в зависимости от вида хирургического вмешательства и возрастных характеристик

Возрастная группа, годы	Вид оперативного вмешательства		
	ЛХЭ	ХЭ	МХЭ
18–29 (n = 37)	–	–	–
30–44 (n = 381)	3 (0,23 %)	3 (0,7 %)	2 (0,34 %)
45–59 (n = 847)	15 (1,13 %)	16 (3,79 %)	9 (1,53 %)
60–74 (n = 761)	30 (2,25 %)	32 (7,58 %)	24 (4,08 %)
75–89 (n = 317)	24 (1,8 %)	15 (3,55 %)	10 (1,745 %)
Итого	72 (5,4 %)	66 (15,64 %)	45 (7,65 %)

Таблица 3

Структура летальности пациентов пожилого и старческого возраста
в зависимости от вида оперативного вмешательства

Вид оперативного вмешательства	Всего прооперировано (n = 853)	Летальный исход (n = 44)	ОШ	95 % ДИ	p
ЛХЭ	250 (29,31 %)	30 (68,18 %)	5,168	2,69 до 9,91	< 0,0001
ХЭ	189 (22,16 %)	9 (20,46 %)	0,9	0,426 до 1,912	0,79
МХЭ	414 (48,53 %)	5 (11,36 %)	7,35	2,87 до 18,84	< 0,0001

Стационарный этап хирургического лечения на втором этапе исследования завершили 832 (97,5 %) пациента, летальность на стационарном этапе составила 2,5 % (21 пациент). В течение тридцатидневного срока после оперативного вмешательства на амбулаторном этапе лечения летальность составила 2,7 % (23 пациента) от исходного числа пациентов, включенных в исследование. Общая летальность составила 5,2 % (44 пациента).

По результатам морфологического исследования операционного материала у 853 пациентов пожилого и старческого возраста выявлены различные формы острого холецистита: катаральный у 78 (9,14 %), флегмонозный – у 596 (69,87 %), гангренозный – у 179 (20,99 %) пациентов.

Применение эффективного послеоперационного обезболивания с помощью внутритканевой инфузии местных анестетиков в сочетании с применением нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с холецистэктомиями, выполненными через минилапаротомный доступ, позволило уменьшить риск развития летального исхода в 7 раз (ОШ 7,35; (95 % ДИ 2,87 до 18,84) $p < 0,0001$) (табл. 3).

Тем не менее, проведение эндовидеохирургической холецистэктомии у пациентов пожилого и старческого возраста является фактором повышения частоты развития летальных исходов более чем в 5 раз (ОШ 5,168; (95 % ДИ 2,69 до 9,91) $p < 0,0001$).

При проведении сравнительной оценки результатов применения внедренных методик интратаневой инфузии местного анестетика в качестве компонента эффективного послеоперационного обезболивания после стандартных лапаротомных и минилапаротомных холецистэктомий проводили среди пациентов пожилого и старческого возраста, закончивших первый (n = 1078) и второй (n = 853) этапы исследования, выявлено, что внедрение эффективных технологий послеоперационного внутрираневого обезболивания с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых и прочих осложнений позволило

снизить абсолютный риск неблагоприятного исхода на 15,32 % (95 % ДИ 9,36 до 21,29 %) среди пациентов с классическими лапаротомными холецистэктомиями, позволяя получить эффект от лечения у каждого 7 пациента (NNT – 7 (95 % ДИ 4,7 до 10,7)); ОШ 5,02 (95 % ДИ 2,39 до 10,55), $p < 0,0001$). Среди пациентов с минилапаротомными холецистэктомиями применение вышеуказанных технологий позволило снизить абсолютный риск неблагоприятного исхода на 11,38 % (95 % ДИ 7,29 до 15,48 %), демонстрируя эффект от лечения у каждого 8–9 пациента (NNT – 8,8 (95 % ДИ 6,5 до 13,7)); ОШ 11,78 (95 % ДИ 4,54 до 30,54), $p < 0,0001$).

Выводы

1. Применение внутрираневого инфузии местных анестетиков в раннем послеоперационном периоде в сочетании с холецистэктомией из минилапаротомного доступа и классической лапаротомной холецистэктомией позволяет снизить послеоперационную летальность у больных острым холециститом пожилого и старческого возраста.

2. На этапе определения характера и объема хирургического вмешательства у пациентов пожилого и старческого возраста с острым холециститом необходимо воздержаться от проведения эндовидеохирургических холецистэктомий в пользу сочетания холецистэктомии из минилапаротомного доступа с последующей внутрираневого инфузией местных анестетиков.

Список литературы

1. Брискин Б.С., Дибиров М.Д., Рыбаков Г.С. Хирургическая тактика при остром холецистите и холедохолитиазе, осложненном механической желтухой, у больных пожилого и старческого возраста // *Анналы хирургической гепатологии*, 2008. – № 3. – С. 15–20.
2. Ветшев П.С. Желчнокаменная болезнь и холецистит // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2005. – № 1. – С. 16–25.
3. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей. – М.: Виодар, 2006. – 55 с.
4. Ермолов А.С., Гуляев А.А. Острый холецистит: современные методы лечения // *Лечащий врач*. – 2005. – № 2 – С. 16–18.
5. Луцевич О.Э., Горев О.Э., Прохоров Ю.А. Эндовидеохирургические методики в лечении больных желчнокаменной болезнью // *Хирургия*. – 2007. – № 7. – С. 16–20.

6. Овечкин А.М., Гнездилов А.В., Кукушкин М.А. Профилактика послеоперационной боли, патогенетически основаны и клиническое применение // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 5. – С. 71–76.

7. Семенов Д.Ю., Смолина Е.Н., Васильев В.В. Выбор тактики лечения острого холецистита у больных повышенного операционного риска // Вестник хирургии, 2009. – № 4. – С. 72–75.

8. Liu S.S., Richman J.M. et al. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials // J Am Coll Surg, 2006. – Vol. 203, № 6. – P. 914–32.

References

1. Briskin B.S., Dibirov M.D., Rybakov G.S. Hirurgicheskaja taktika pri ostrom holecistite i holedoholitiaze, oslozhnenom mehanicheskoj zheltuhoj, u bol'nyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta // Annaly hirurgicheskoi gepatologii, 2008. no. 3. pp. 15–20.

2. Vetshev P.S. Zhelchnokamennaja bolezni i holecistit // Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii. 2005. no. 1. pp. 16–25.

3. Gal'perin Je.I., Vetshev P.S. Rukovodstvo po hirurgii zhelchnyh putej. M.: Viodar, 2006. 55 p.

4. Ermolov A.C., Guljaev A.A. Ostryj holecistit: sovremennye metody lechenija // Lechashhij vrach. 2005. no. 2. pp. 16–18.

5. Lucevich O.Je., Gorev O.Je., Prohorov Ju.A. Jendovideohirurgicheskie metodiki v lechenii bol'nyh zhelchnokamennoi bolezni // Hirurgija. 2007. no. 7. pp. 16–20.

6. Ovechkin A.M., Gnezdilov A.V., Kukushkin M.A. Profilaktika posleoperacionnoj boli, patogeneticheskie osnovy i klinicheskoe primenenie // Anesteziologija i reanimatologija. 2000. no. 5. pp. 71–76.

7. Semenov D.Ju., Smolina E.H., Vasil'ev V.V. Vybortaktiki lechenija ostrogo holecistita u bol'nyh povyshennogo operacionnogo riska // Vestnik hirurgii, 2009. no. 4. pp. 72–75.

8. Liu S.S., Richman J.M. et al. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials // J Am Coll Surg, 2006. Vol. 203, no. 6. pp. 914–32.

Рецензенты:

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;

Шапкин Ю.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, заслуженный врач РФ, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

УДК 616.12-005.8-008.9-056.7-092.4

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ 2 И 9 У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

¹Панченко Е.А., ¹Невзорова В.А., ^{2,3}Белов П.С., ^{2,3}Исаева М.П.

¹ГБОУ ВПО «Тихоокеанский Государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации,
Владивосток, e-mail: mail@vgmu.ru;

²ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии
им. Г.Б. Елякова» ДВО РАН, Владивосток;

³ФГАО УВПО «Дальневосточный федеральный университет»
Владивосток, e-mail: rectorat@dvfu.ru

В развитии ИБС, включая инфаркт миокарда (ИМ), а также сосудистых катастроф при сахарном диабете, предиктором которого рассматривается метаболический синдром (МС), важную роль играют матриксные металлопротеиназы MMP2 и MMP9. Целью работы стал анализ взаимосвязи функциональных полиморфизмов промоторных регионов генов MMP2 (–1306 C > T) и MMP9 (–1562 C > T) у пациентов с инфарктом миокарда и метаболическим синдромом. Обследованы 86 пациентов с ИМ, 45 из которых имели признаки МС. Выполнено генотипирование полиморфных позиций методом секвенирования продуктов амплификации с использованием специфичных праймеров. Подтверждено прогностическое значение для развития ИМ мутантного Т-аллеля гена MMP9 в группе пациентов с метаболическим синдромом, особенно заметно – при наличии высоких значений триглицеридов (ОР = 1,73; ДИ = 0,95–3,18; P < 0,1). Фенотипическая комбинация «медленных» генотипов MMP2 и MMP9 у пациентов без метаболического синдрома выявлена в 1,5 раз реже (ОР = 0,56; ДИ 0,25–1,24; P = 0,36), что может быть рассмотрено в качестве дополнительного критерия снижения риска развития инфаркта миокарда в группе пациентов, не имеющих признаков МС.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, метаболический синдром, матриксные металлопротеиназы, полиморфизм генов

POLYMORPHISM OF MATRIX METALLOPROTEINASES 2 AND 9 GENES IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION COMBAINED WITH METABOLIC CYNDROME

¹Panchenko E.A., ¹Nevzorova V.A., ^{2,3}Belov P.S., ^{2,3}Isaeva M.P.

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: mail@vgmu.ru;

²Pacific Institute Of Bioorganic Chemistry FEB RAS, Vladivostok;

³Far Eastern Federal University, Vladivostok, e-mail: rectorat@dvfu.ru

Matrix metalloproteinases MMP2 and MMP9 play the important role in developing of coronary heart disease (CHD), including acute myocardial infarction (MI), and vascular events in diabetes mellitus (DM). The aim of our study has to analyze the functional gene polymorphisms in promoter regions of MMP2 (–1306 C > T) and MMP9 (–1562 C > T) of patients with MI and metabolic syndrome (MetS). 86 patients, hospitalized with MI, including 45 ones with MetS, matched with 54 healthy individuals as controls were investigated with using of polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. Heterozygous genotype (CT) of MMP9 – 1562 as compared to the wild-type homozygous genotype (CC) was connected with increased risk of MI for patients with MetS, especially in presence of high level of triglycerides [OR = 1,73; CI = 0,95–3,18; P < 0,1]. However, MMP2 (–1306 C > T) polymorphism did not show any level risk for patients with MetS. Low level risk of MI for patients without evidence of MetS was observed with respect to the phenotypic combination of «slow» genotypes (TT) of MMP2 and (CC) of MMP9 (OR = 0,56; CI = 0,25–1,24; P = 0,36). Our results suggest that the functional polymorphism in the promoter region of MMP9 (–1562 C > T) gene plays a certain role in development of MI in MetS patients. Therefore, further studies are required to evaluate the role of MMP9 and especially the associated genetic polymorphisms in acute coronary events.

Keywords: myocardial infarction, metabolic syndrome, matrix metalloproteinases, genetic polymorphism

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют устойчивые лидирующие позиции в структуре заболеваемости, утраты трудоспособности и смертности взрослого населения цивилизованных стран. Несмотря на активное внедрение высокотехнологичной медицинской помощи, инфаркт миокарда (ИМ) сохраняет одно из первых мест среди причин смерти в российской популяции, конкурируя только с инсультом [1].

В многочисленных исследованиях последних лет детально изучены механизмы развития и прогрессирования ИБС. Тем не менее, современная стратегия борьбы за увеличение продолжительности жизни направлена на поиск значимых и воспроизводимых биологических маркеров, позволяющих осуществлять раннюю и точную диагностику риска и прогноза развития сердечно-сосудистых событий.

Устойчивая совокупность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в виде артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, инсулинорезистентности и абдоминального ожирения имеет отчетливую патогенетическую общность и обозначается, по принятому соглашению, метаболическим синдромом (МС). Оценка вклада МС в риск развития ИМ имеет особую актуальность для российской популяции в связи с выраженным этническим разнообразием населения и фенотипическими особенностями его проявлений. Объединяющими патогенетическими механизмами ишемической болезни сердца (ИБС) и МС можно считать активацию системной воспалительной реакции с образованием избытка продуктов окислительного стресса и дисбаланса в системе «протеолиз-антипротеолиз», что может усиливать процессы тканевого ремоделирования и усугублять последствия сердечно-сосудистых событий [2].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) считаются ключевыми эффекторами тканевого ремоделирования в силу целого ряда причин. Это белки, экспрессия которых присутствует во всех тканях на различных этапах онтогенеза и тонко регулируется и активируется в условиях интенсивной тканевой перестройки. Они секретируются как на поверхности клеток, так и в межклеточное пространство и функционируют в физиологических и патологических условиях. Как полифункциональные белки ММП участвуют в механизмах ангиогенеза и апоптоза. ММП могут самостоятельно воздействовать на основные компоненты соединительно-тканного матрикса, а также влиять на межклеточные взаимодействия, на различные пути передачи сигнала в клетке, а также способствовать продукции некоторых биологически активных молекул. Активность ММП в тканях зависит от уровня экспрессии их генов и от наличия активаторов и специфических тканевых ингибиторов – TIMPs. TIMPs продуцируются одновременно и совместно с ММП. Одной из главных причин развития склероза и фиброза является нарушение баланса между синтезом и деградацией компонентов внеклеточного матрикса, который, в свою очередь, зависит от равновесия между активностью ММП и TIMPs. При патологических условиях происходит изменение экспрессии, продукции и активности ММП, которые регулируются транскрипционной активностью соответствующих генов, что может привести к усилению воспалительной реакции и разрушению тканей [7].

Принимая во внимание доказанное участие именно *MMP2* и *MMP9* в разви-

тии ИБС, включая ИМ и его осложнения, а также сосудистых катастроф при сахарном диабете, предиктором которого следует рассматривать МС [3, 8], мы сочли важным в своей работе изучить полиморфные варианты генов, указанных ММП при ИМ в сочетании с МС.

Цель: Изучить встречаемость функциональных полиморфизмов в промоторных участках генов *MMP9* (–1562C > T) и *MMP2* (–1306 C > T) у пациентов с ИМ и МС.

Материалы и методы исследования

Обследовано 86 пациентов европеоидной расы с ИМ с подъемом сегмента ST. Средний возраст составил 62 ± 12 (37–76) лет. Исходя из цели исследования, выделены 2 группы обследованных: 1-я группа без признаков МС ($n = 41$), 2-я группа – с признаками МС ($n = 45$). Контрольная группа сформирована из 54 условно здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту, полу и этнической принадлежности, не являющихся родственниками пациентов основных групп и не имевших в анамнезе ИБС и других хронических заболеваний, а также гипергликемии, дислипидемии, АГ и абдоминального ожирения. Диагноз ИМ и МС установлен согласно Национальным клиническим рекомендациям. Для определения полиморфных вариантов генов использовали образцы ДНК, выделенные из цельной венозной крови с применением набора Genomics DNA Purification Kit (Fermentas, Евросоюз). Получение фрагментов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием следующих пар праймеров: для *MMP9* – 5'-GCC TGG CAC ATA GTA GGC CC-3' и 5'-CTT CCT AGA CAG CCG GCA TC-3; для *MMP2* – 5'-CAT CTC ACA GTC TCA TTT ATT AG-3' и 5'-TTG CAG TTG AAG AAT CCT AAG CT-3'. ПЦР амплификацию выполняли в объеме 50 мкл, содержащем 25–50 нг геномной ДНК, 1 ед. GoTaq полимеразы (Promega, США). Конечная концентрация каждого дНТФ составила 200 мкМ и каждого праймера – 0,5 мкМ, по 25. Температурный режим ПЦР включал:

- 1) денатурацию ДНК при 95 °C – 5 мин;
- 2) 30 циклов из денатурации ДНК при 94 °C – 20 с, отжига праймеров при 55 °C – 20 с; синтеза ДНК при 72 °C – 1 мин;
- 3) дополнительный синтез ДНК при 72 °C – 7 мин.

Результаты реакции анализировали в 1% агарозном геле и визуализировали при помощи геледокументирующей системы Bio-Print 1500/20M Vilber Lourmat (Франция). ПЦР-фрагменты секвенировали с помощью вышеприведенных праймеров на ДНК анализаторе 3130xL (Applied Biosystems, США). Последовательности промоторных участков генов *MMP2* и *MMP9* анализировали с помощью программы MEGA v.6.

Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами больных и здоровых лиц оценили по тесту χ^2 Пирсона. Для оценки количественных показателей клинических характеристик пациентов использовали критерий Стьюдента. Расчеты выполнены с помощью программы BIOSTAT. С учетом размера исследуемых групп, статистически значимыми считали различия при $p < 0,1$. Отношение шансов (OR) рассчитывали по методу Woolf с 95%-м доверительным

интервалом. Принимая во внимание характер проведенных исследований, небольшую выборку, рассмотрены абсолютные величины показателей и оценены полученные тенденции.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке клинических показателей пациентов установлено следующее. По возрастному показателю и полу 1-я и 2-я группы достоверно между собой не различались. У пациентов с признаками МС неблагоприятная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям выявлена в 52 % случаев, что почти в 1,5 раза больше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$). В то же время пациенты 1-й группы достоверно чаще курили, чем пациенты с признаками МС (44 % и 27 % соответственно, $p < 0,05$). Установлено статистически значимое повышение систолического АД в обеих группах с достоверностью различий в 1-й и 2-й группах по сравнению с контролем ($p = 0,03$ и $p = 0,008$ соответственно). Достоверного различия в показателях АД между 1-й и 2-й группами обследованных не установлено ($p > 0,05$).

Как и ожидалось, пациенты 2-й группы с признаками МС имели достоверно более высокий индекс массы тела (ИМТ), соответствующий I ст. ожирения, больший показатель окружности талии у мужчин и большую частоту встречаемости нарушения толерантности к глюкозе по сравнению с контролем. Атерогенная дислипидемия (IIb тип по Фредриксону) выявлена с более высокой частотой у пациентов с МС (61 % против 34 % в 1-й группе, $p < 0,05$). Иными словами, дислипидемия у пациентов с МС встречалась почти в 2 раза чаще, кроме того именно в этой группе пациентов установле-

но повышение содержания триглицеридов по сравнению с 1-й группой и контролем ($p < 0,05$).

Анализ тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) у пациентов обеих групп показал, что у большинства пациентов установлен I функциональный класс ОСН согласно классификации Killip без статистической разницы между группами ($p = 0,9$). III функциональный класс ОСН преобладал у пациентов 2-й группы, IV – чаще у пациентов 1-й группы (17 против 3 %).

Резюмируя представленную клиническую характеристику пациентов, можно сделать вывод, что группы были относительно однородны и соответствовали критериям включения в исследование.

Исходя из основной цели нашего исследования, проведен сравнительный анализ частот аллелей и генотипов в группе контроля и у пациентов с ИМ. Полученные результаты не показали статистической достоверности в изучаемых различиях между группами исследования и контролем, однако выявлены важные, на наш взгляд, тенденции, которые мы приводим в табл. 1.

Установлено, что частота мутации – 1306T/T гена *MMP2* в группе контроля составляет 15,6 % случаев, что согласуется с имеющимися в литературе данными [3]. У больных с ИМ мутантный генотип выявлен у 11,8 % пациентов в 1-й и 8,7 % во 2-й клинических группах, однако разница оказалась статистически недостоверной. Аналогичная ситуация отмечена для гетерозиготного варианта – 1306C/T гена *MMP2*: в контрольной группе он составил 34,4 %, в группе лиц без МС 23,5 %, с МС 30,4 %. В обоих случаях, $p > 0,1$.

Таблица 1

Распределение генотипов *MMP2*, *MMP9* (в %) у здоровых и у больных инфарктом миокарда в зависимости от наличия метаболического синдрома

Полиморфизм	Аллели, генотипы	Контрольная группа (n = 54)		Пациенты 1й группы – без МС (n = 41)		Пациенты 2й группы – с МС (n = 45)		p1, p2
		n	%	n	%	n	%	
– 1306 C/T <i>MMP-2</i>	– 1306 C/C	27	50	26	64,7	27	60,9	p1 = 0,36 p2 = 0,42
	– 1306 C/T	18	34,4	10	23,5	14	30,4	
	– 1306 T/T	9	15,6	5	11,8	4	8,7	
– 1562 C/T <i>MMP-9</i>	– 1562 C/C	36	68	25	61,9	26	58,6	p1 = 0,7 p2 = 0,47
	– 1562 C/T	18	32	14	33,3	17	38	
	– 1562 T/T	0	0	2	4,8	2	3,4	

Примечание. *норма: для *MMP2* и *MMP9* C/C; мутация: T/T; гетерозигота: C/T.

** p1, p2 – уровень значимости соответственно для 1 и 2 групп.

В отношении функционального полиморфизма гена *MMP9* установлено отсутствие мутантного варианта – *1562T/T*, а число гетерозигот – *1562C/T* составило 32 %, что также соответствует литературным данным [3]. У больных с ИМ в обеих клинических группах отмечается достоверное увеличение встречаемости как гетерозиготного, так и мутантного вариантов гена *MMP9* в сравнении с контрольной группой. В 1-й группе пациентов частота мутаций составила 4,8 %, во 2-й – 3,4 %. Гетерозиготный вариант *1562 C/T* среди пациентов с ИМ в группе без МС выявлен у 33,3 %, в группе с МС у 38 %.

Используя имеющиеся данные, нами рассчитан относительный риск развития ИМ в зависимости от присутствия мутации в генах *MMP2* и *MMP9*. Риск развития ИМ, ассоциированный с мутацией гена *MMP9* в обеих группах исследования незначительно возрастал (ОШ = 1,23; 95 % ДИ: 0,81–2,03, $p > 0,1$ у пациентов без МС и 1,41 (0,56–3,58) $p > 0,1$ для сочетания с МС). При наличии мутации гена *MMP2*, напротив, снижался (0,60 (0,21–1,76), $p > 0,1$ для пациентов без МС и 0,68 (0,26–1,75), $p > 0,1$ при сочетании с МС).

Приняв во внимание специфичность изменений липидного обмена у пациентов с МС в виде повышения триглицеридов более 1,7 ммоль/л и снижения ЛПВП, нами дополнительно проведен анализ частоты мутаций в промоторном регионе генов – *1306 C/T MMP-2* и – *1562 C/T MMP-9* в подгруппе ИМ и МС в зависимости от содержания ТГ. Полученные данные представлены в табл. 2.

Как следует из представленных данных, распределение частот генотипов гена *MMP2* в группе МС с более высоким со-

держанием ТГ ($> 1,7$ ммоль/л) не отличается от 2-й клинической группы. В то же время у пациентов с ИМ при наличии гипертриглицеридемии преобладающим является гетерозиготный – *1562C/T* генотип *MMP9* – 57,9 % случаев (в общей группе с МС 38 % и 32 % у здоровых лиц) (OR = 1,73; ДИ = 0,95–3,18; $P < 0,1$). Мутантный – *1562T/T* вариант, в отличие от общей 2-й группы пациентов, не встречался вовсе. Следует предположить, что именно присутствие мутантного Т-аллеля в гене *MMP9* значимо для пациентов с МС и повышением содержания ТГ и, возможно, влияя на активность фермента, играет роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки. Однако выдвинутое предположение требует проведения дальнейших исследований.

Помимо изучения полиморфизмов каждого гена как самостоятельного фактора, нами сделана попытка оценки связи сочетания изучаемых генотипов *MMP2* + *MMP9* и риска развития ИМ. Мы приняли во внимание «разнонаправленный» эффект генных мутаций ферментов, воздействующих преимущественно на один субстрат (присутствие аллеля Т в промоторе гена *MMP9* приводит к повышению экспрессии уровня фермента, в то время как наличие аллеля Т в промоторе гена *MMP2* фенотипически способствует снижению ферментативной активности). Было выдвинуто предположение, что сочетание «однонаправленных» мутаций может иметь кумулятивный эффект. Мы обозначили две пары генотипов с однонаправленными мутациями как «медленные» генотипы (СТ/ТТ для *MMP2* и СС для *MMP9*) и «быстрые» генотипы (СС для *MMP2* и СТ/ТТ для *MMP9*). Результаты проведенного нами анализа в обеих клинических группах представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 2

Распределение генотипов *MMP2*, *MMP9* (в %) у здоровых и у больных инфарктом миокарда с метаболическим синдромом в зависимости от уровня триглицеридов

Полиморфизм	Аллели, генотипы	Контрольная группа (n = 54)		Все пациенты 2-й группы (с МС) (n = 45)		Пациенты 2-й группы (с МС и ТГ $> 1,7$) (n = 19)		p1, p2
		n	%	n	%	n	%	
– 1306 C/T MMP-2	– 1306 C/C	27	50	27	60,9	12	63,2	p1 = 0,42 p2 = 0,95
	– 1306 C/T	18	34,4	14	30,4	5	26,3	
	– 1306 T/T	9	15,6	4	8,7	2	10,5	
– 1562 C/T MMP-9	– 1562 C/C	36	68	26	58,6	8	42,1	p1 = 0,47 p2 = 0,48
	– 1562 C/T	18	32	17	38	11	57,9	
	– 1562 T/T	0	0	2	3,4	0	0	

Примечание. *норма: для *MMP2* и *MMP9* С/С; мутация: Т/Т; Гетерозигота: С/Т.

** p1, p2 – уровень значимости соответственно для групп с МС и МС + ТГ.

Таблица 3

Влияние одновременного носительства генотипов MMP2 и MMP9 у пациентов в 1-й исследуемой (ИМ без МС) и контрольной (здоровой) группах

Сочетание генотипов	Сочетание генов	Частоты генотипов (%)		ОШ (95 % CI)	P
		Исследуемая группа	Контрольная группа		
MMP2-1306 C/T + MMP9-1562 C/T	«+» «-»	8 (19,49)	15 (29,41)	0,56 (0,16–1,96)	0,36
	«+» «+»	6 (14,65)	8 (15,69)	0,90 (0,21–3,77)	0,88
	«-» «+»	10 (24,39)	8 (15,69)	1,68 (0,48–5,90)	0,42
	«-» «-»	17 (41,46)	20 (39,22)	1,16 (0,41–3,26)	0,77

Примечание. «+» – носители хотя бы одного мутантного аллеля (СТ/ТТ), «-» – нормальные гомозиготы (СС).

Согласно полученным данным, одновременное носительство «медленных» генотипов обоих генов встречается заметно реже у пациентов с ИМ, не имеющих признаков МС (19%), чем у здоровых людей (29,4%) (ОШ = 0,56; P = 0,36). В то время как носители «быстрых» генотипов двух генов в исследуемой группе встречаются значительно чаще (24%), чем в контрольной (16%). Таким образом, носители «медленных» генотипов почти в 2 раза менее (ОШ = 0,56; P = 0,36), а носители «быстрых» в 1,5 раза более (ОШ = 1,68; P = 0,42) подвержены риску развития ИМ.

Так как показатель ОШ, рассчитанный для определения кумулятивного эффекта «медленных» генотипов двух генов, оказался ниже такового для каждого гена в отдельности (ОШ = 0,60 для MMP2, ОШ = 0,81 для MMP9), а для определения кумулятивного эффекта «быстрых» генотипов двух генов оказался выше такового для каждого гена (ОШ = 1,23 для MMP2, ОШ = 1,66 для MMP9), предположение о кумулятивном влиянии «медленных» генотипов на риск развития ИМ можно считать верным. Полученный результат согласуется с литератур-

ными данными о свойствах ММР и их роли в атерогенезе. Недостаточная достоверность полученных результатов может быть объяснена небольшим размером изучаемой выборки.

Как видно из табл. 4, соотношение носителей «медленных» генотипов одновременно по генам MMP2 и MMP9 оказалось схожим у пациентов с ИМ и МС (24%) и здоровых лиц (29%). Влияния сочетания «медленных» генотипов на риск развития ИМ в данной группе пациентов не выявлено (ОШ = 0,8; P = 0,68).

Данные для «быстрых» генотипов показали прямо противоположный эффект. Носители «быстрых» генотипов преобладали в группе пациентов с ИМ и МС (33% против 16% в контрольной группе). ОШ для «быстрых» генотипов составил 2,55 (p = 0,09), что значительно выше, чем в группе пациентов с ИМ без МС (ОШ = 1,68). Относительный риск для комбинации генотипов у пациентов 2-й группы оказался выше такового для каждого гена в отдельности (ОШ = 1,47 для MMP2, ОШ = 1,41 для MMP9), что также подтверждает предположение о кумулятивном влиянии генотипов на риск развития ИМ.

Таблица 4

Частоты одновременного носительства генотипов MMP2 и MMP9 у пациентов во 2-й исследуемой (ИМ с МС) и контрольной (здоровой) группах

Сочетание генов	Сочетание генотипов	Частоты генотипов n (%)		ОШ (95 % ДИ)	P
		Исследуемая группа	Контрольная группа		
«MMP2 1306C/T» + «MMP9 1562C/T»	«+» «-»	11 (24,44)	15 (29,41)	0,8 (0,28–2,28)	0,68
	«+» «+»	4 (8,88)	8 (15,69)	0,65 (0,16–2,66)	0,54
	«-» «+»	15 (33,33)	8 (15,69)	2,55 (0,85–7,61)	0,09
	«-» «-»	15 (33,33)	20 (39,22)	0,73 (0,28–1,94)	0,53

Примечание. «+» – носители хотя бы одного мутантного аллеля (СТ/ТТ), «-» – нормальные гомозиготы (СС).

Таким образом, комбинация «быстрых» фенотипических вариантов генов *MMP2* и *MMP9* достоверно обуславливает повышенный риск развития ИМ, как напрямую воздействуя на коллагеновые волокна атеросклеротической бляшки, так и опосредованно, реализуя патологические обменные процессы в условиях дислипидемии и инсулинорезистентности, как основных компонентов МС.

По результатам нашего исследования установлено, что наличие мутации гена *MMP2* носит «защитный» характер для пациентов независимо от наличия признаков МС. Снижение риска развития ИМ у носителей более «медленного» аллеля Т подтверждают литературные данные о роли *MMP2* в атерогенезе. Однако, в значительном числе проведенных к настоящему времени работ не выявлено ассоциации полиморфизма – *1306C/T* *MMP2* с развитием ИБС и ИМ [3, 5].

Согласно результатам ранее проводившихся исследований, – *1562 T*-аллель *MMP9* имеет большую промоторную активность и предполагает повышенный риск развития ИБС. В то же время в более позднем метаанализе Zhang et al., (2014) связь исследуемого полиморфизма с ИБС оказалась сомнительной и показана отчетливая зависимость значимости – *1562 C/T* генотипа *MMP9* от этнической (южно-азиатской) принадлежности пациентов [9]. Нарушение углеводного обмена может играть роль триггера в сигнальном каскаде, ведущем к дисбалансу синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса, как при стабильном течении ИБС, так и при постинфарктном ремоделировании. Так, в многочисленных исследованиях последнего десятилетия определено, что пациенты с ИБС, страдающие СД, имеют более высокий уровень *MMP-2*, и – 9 в сыворотке крови, чем пациенты без диабета. Более поздние исследования показали, что повышенный уровень глюкозы влияет на некоторые транскрипционные факторы, такие как активатор протеина-1 (AP-1) и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), которые путем опосредованного подавления ингибитора транскрипции в промоторе могут приводить к избыточной экспрессии *MMP-9*. Таким образом, повышенный уровень глюкозы может усиливать транскрипционную активность *MMP-9*, стимулируя тем самым прогрессирование ИБС [6].

Как показали наши исследования полиморфизма – *1562C/T* гена *MMP9*, у пациентов с ИМ в обеих группах появляются мутантные Т-аллели, в отличие от здоровых лиц, и снижается число гетерозигот С/Т,

наиболее значимо именно в группе пациентов с МС. Также нами выявлено почти двукратное увеличение числа носителей мутантного Т-аллеля полиморфизма – *1562C/T* в группе пациентов с МС, имеющих наиболее высокие показатели ТГ (57,9%) по сравнению со здоровыми (32%). Полученный результат предполагает участие *MMP9* в прогрессировании поражения сосудистой стенки, дестабилизации атеросклеротической бляшки и увеличении риска развития ИМ. Таким образом, нарушение обмена липидов сопряжено с дисфункцией соединительной ткани, в том числе в сосудистой стенке, и требует дальнейшего изучения.

Согласно накопленным литературным данным о влиянии тех или иных отдельных полиморфизмов и функциональных особенностях кодируемых ими генов на риск развития сердечно-сосудистых и др. заболеваний и их осложнений, все больше внимания уделяется исследованию роли ассоциированности полиморфизмов. Так, Шевченко А.В с соавт. при анализе ассоциированности промоторного полиморфизма генов матричных металлопротеиназ *MMP2* (–1306), *MMP3* (–1171), *MMP9* (–1562) и 2 регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF* (–2578, +936) с развитием ИМ выявили 4 комплексных генотипа, позитивно ассоциированных с острым коронарным синдромом, состоящих из гомозиготных вариантов с высокой транскрипционной активностью [4]. Из представленных нами данных видно, что носители комбинации «медленных» генотипов менее подвержены риску развития ИМ, полученный результат согласуется с литературными данными о свойствах ММР и их роли в атерогенезе. Также нами доказано, что носители «быстрых» генотипических сочетаний более подвержены риску развития ИМ у пациентов с МС, а разница показателей относительного риска, рассчитанных для сочетанных и одиночных генотипов, подтверждает предположение о кумулятивном влиянии «однаправленных» генотипов на риск развития ИМ на фоне МС. Наши результаты согласуются с многочисленными экспериментальными данными, накопленными к настоящему времени, и могут быть объяснены в свете имеющейся информации об участии металлопротеиназ как в обмене коллагена, так и формировании инсулинорезистентности.

Заключение

В нашем исследовании большее прогностическое значение для развития ИМ показало наличие мутантного Т-аллеля гена *MMP9* в группе пациентов с МС, особенно

заметно – при наличии высоких значений ТГ. Кроме того, комбинация «медленных» генотипов *MMP2* и *MMP9* может быть рассмотрена в качестве дополнительного критерия снижения риска развития ИМ только в группе пациентов, не имеющих признаков МС, в то время как сочетание «быстрых» генотипов следует считать значимым маркером повышенного риска развития ИМ у лиц, страдающих МС.

Результаты приведены в абсолютных величинах в связи с небольшим объемом выборки исследования. Однако исследование позволяет оценить вклад полиморфизма *MMP9* в риск развития ОКС, что может в дальнейшем определить роль указанных биологических маркеров в качестве прогностических показателей и помочь в организации персонализированных профилактических программ в условиях накопления в популяции пациентов с проявлениями метаболического синдрома.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта ДВФУ № 14-08-06-15_и.

Список литературы

1. Аналитическая записка «Современные проблемы медицинского обеспечения больных с кардиологическими заболеваниями» / Федеральная служба государственной статистики РФ [электронный ресурс]. – [Москва] 2012. (дата обращения 25.05.2014). URL: <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstatmain/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/>
2. Невзорова В.А., Настрдин О.В., Помогалова О.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании метаболического синдрома от факторов риска до сосудистых катастроф // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 69–74.
3. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И. и др. Анализ полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ-2 и 9 у пациентов с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 2010. – № 1. – С. 31–34.
4. Шевченко А.В., Коненков В.И., Прокофьев В.Ф. и др. Анализ комбинаций генотипов в полиморфных точках промоторных участков генов трех матричных металлопротеиназ (*MMP*) и гена фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда // Терапевтический архив. – 2014. – № 4. – С. 19–24.
5. Alp E., Menevse S., Tulmac M et al. The role of matrix metalloproteinase-2 promoter polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction // Genet Test Mol Biomarkers. – 2011. – Vol. 15(4). – P. 193–202.
6. Bertrand L., Horman S., Beauloye C., Vanoverschelde J.L. Insulin signalling in the heart // Cardiovasc Res. – 2008. – Vol. 79(2). – P. 238–48.
7. Nanni S., Melandri G., Hanemaaijer R. et al. Matrix metalloproteinases in premature coronary atherosclerosis: influence of inhibitors, inflammation, and genetic polymorphisms // Transl Res. – 2007. – Vol. 149. – P. 137–144.
8. Yadav S.S., Mandal R.K., Singh M.K. et al. Genetic variants of matrix metalloproteinase (*MMP2*) gene influence metabolic syndrome susceptibility // Genet Test Mol Biomarkers. – 2014. – Vol. 18(2). – P. 88–92.
9. Zhang F.X., Sun D.P., Guan N. et al. Association between –1562C>T polymorphism in the promoter region of matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease: a meta-analysis // Genet Test Mol Biomarkers. – 2014. – Vol. 18(2). – P. 98–105.

References

1. Analiticheskaja zapiska «Sovremennye problemy medicinskogo obespechenija bol'nyh s kardiologicheskimi zabolevanijami» / Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki RF [jelektronnyj resurs]. [Moskva] 2012. (data obrashhenija 25.05.2014). URL: <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstatmain/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/>
2. Nevzorova V.A., Nastradin O.V., Pomogalova O.G. Rol' jendotelial'noj disfunkcii v progressirovanii metabolicheskogo sindroma ot faktorov riska do sosudistyh katastrof // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2008. no. 3. pp. 69–74.
3. Shevchenko A.V., Golovanova O.V., Konenkov V.I. i dr. Analiz polimorfizma genov matriksnyh metalloproteinaz-2 i 9 u pacientov s ishemicheskoj bolezn'ju serdca // Terapevticheskij arhiv. 2010. no. 1. pp. 31–34.
4. Shevchenko A.V., Konenkov V.I., Prokofiev V.F. i dr. Analiz kombinacij genotipov v polimorfnyh tochkah promotornyh uchastkov genov treh matrichnykh metalloproteinaz (MMP) i gena faktora rosta jendotelija sosudov (VEGF) u pacientov, perenesshih ostryj infarkt miokarda // Terapevticheskij arhiv. 2014. no. 4. pp. 19–24.
5. Alp E., Menevse S., Tulmac M et al. The role of matrix metalloproteinase-2 promoter polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction // Genet Test Mol Biomarkers. 2011. Vol. 15(4). pp. 193–202.
6. Bertrand L., Horman S., Beauloye C., Vanoverschelde J.L. Insulin signalling in the heart // Cardiovasc Res. 2008. Vol. 79(2). pp. 238–48.
7. Nanni S., Melandri G., Hanemaaijer R. et al. Matrix metalloproteinases in premature coronary atherosclerosis: influence of inhibitors, inflammation, and genetic polymorphisms // Transl Res. 2007. Vol. 149. pp. 137–144.
8. Yadav S.S., Mandal R.K., Singh M.K. et al. Genetic variants of matrix metalloproteinase (*MMP2*) gene influence metabolic syndrome susceptibility // Genet Test Mol Biomarkers. 2014. Vol. 18(2). pp. 88–92.
9. Zhang F.X., Sun D.P., Guan N. et al. Association between –1562C>T polymorphism in the promoter region of matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease: a meta-analysis // Genet Test Mol Biomarkers. 2014. Vol. 18(2). pp. 98–105.

Рецензенты:

Соляник Е.В., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «ТГМУ» Минздрава Россия, г. Владивосток;

Маркелова Е.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО «ТГМУ» Минздрава России, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

УДК 613.94 : 534.232

ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ МОБИЛЬНЫХ ТЕЛЕФОНОВ И РИСК ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ

Пчельник О.А., Нефёдов П.В.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Краснодар, e-mail: sith789@yandex.ru, pv37@mail.ru

Проведена гигиеническая оценка уровня электромагнитного излучения мобильного телефона в процессе разговора абонента, подключенного к основным операторам сотовой связи (с соответствующей сим-картой) в 44 районах Краснодарского края в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.8/2.2.4.1190-03. Полученные данные позволили выделить районы края с повышенным риском влияния на здоровье пользователей и, отдельно, операторов с большим и меньшим риском для здоровья абонентов в конкретных районах края. Изучение взаимосвязи между развитием сотовой инфраструктуры и интенсивностью излучения активного мобильного телефона показало обратную зависимость: чем больше базовых станций оператора мобильной связи на территории района или поселения, тем ниже интенсивность ЭМИ от мобильного аппарата. Доля районов повышенного риска для здоровья пользователей мобильной связью у разных операторов неодинакова и составляет соответственно: МТС – 14%, МегаФон – 23%, Билайн – 34%. Учитывая число пользователей мобильной связью каждого оператора, в группу повышенного риска входит: 7% абонентов оператора МТС, 12% – МегаФон, 19% – Билайн.

Ключевые слова: сотовая связь, электромагнитное поле, базовые станции, биологическое действие, гигиеническая оценка, мобильный телефон

ELECTROMAGNETIC FIELDS OF CELL PHONES AND HEALTH RISK TO USERS

Pchelnik O.A., Nefedov P.V.

Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: sith789@yandex.ru, pv37@mail.ru

Conducted hygienic assessment of the level of electromagnetic fields cell phone during the call the subscriber is connected to the main mobile operators (with the appropriate SIM card) in 44 districts of the Krasnodar Territory in accordance with the requirements of sanitary-epidemiological rules and norms. The data obtained allowed to allocate areas of the Territory with a high risk of impact on the health of users and, separately, the operators with a high risk for customers in specific areas of the province. Study of the relationship between the development of cellular infrastructure and the intensity of the radiation of the active mobile phone showed an inverse relationship: the higher the base stations of mobile operator in the district or settlement, the lower the intensity of electromagnetic fields (EMF) from mobile device. The proportion of high-risk areas for different operators varies and is therefore: MTS – 14%, MegaFon – 23%, Beeline – 34%. Given the number of mobile phone users each operator in the high-risk group includes users of cellular communication operators: MTS – 7%, MegaFon – 12%, Beeline – 19%.

Keywords: cellular communications, electromagnetic field, the base stations, biological action, hygienic evaluation, cell phone

Прогрессивное развитие и внедрение мобильных коммуникаций привело к массовому применению мобильных телефонов (МТ) в обществе [1]. Однако мобильная связь (МС) и мобильный интернет-технологии, использующие электромагнитные излучения (ЭМИ) в своем техническом решении, и постоянное увеличение количества объектов-источников ЭМИ – не могут не вызывать опасений медицинской общественности [5, 6]. При классическом использовании МТ находится близко от головы, что в конечном итоге ведет к проникновению электромагнитной энергии на область головы пользователя МС. Вместе с тем, научных данных для оценки опасности воздействия ЭМИ сотовой связи на население недостаточно, а научно обоснованные данные по длительному влиянию ЭМИ на пользователей МС практически отсутствуют [10]. Однако, основываясь на данных Международного агентства по изучению рака (IARC), ВОЗ в 2011 г. классифицировала радиоча-

стотные поля, как возможный канцероген для людей класса опасности 2В [3, 11, 12]. В этой связи исследования по определению возможного риска для здоровья пользователей мобильной связью и населения в целом в этой области являются актуальными [4, 10, 13].

Распространение сотовой связи, по данным аналитической группы ТАСС-Телеком, в России в 2012 г. составило 183% (1831 мобильный телефон на 1000 человек) [8]. В Краснодарском крае с населением свыше 5 млн человек с учетом всех операторов систем сотовой связи зарегистрировано более 10,7 млн подключаемого к сетям связи пользовательского оборудования абонентских устройств подвижной связи (сотовый телефон, смартфон и др.), что более чем в 2 раза превышает абсолютную численность населения края. Важно, что на долю операторов «Большой тройки» (МТС, МегаФон, Билайн) приходится основная часть абонентов – более 9 млн (табл. 1).

Таблица 1

Число абонентов и количество БС основных операторов мобильной связи («Большая тройка») в Краснодарском крае в 2012 г.

Оператор сотовой связи	Число абонентов, n	Доля абонентов у оператора, %	Кол-во базовых станций, n	Доля базовых станций у оператора, %
МТС	5 610 287	62	3 498	46
МегаФон	2 263 000	25	2 427	32
Билайн	1 168 195	13	1 623	22
В сумме по операторам «Большой тройки»	9 041 482		7 548	

Функционирование всех мобильных устройств обеспечивается множеством базовых станций (БС). Во всех регионах Российской Федерации в 2012 г. было размещено более 191 тысячи базовых станций подвижной связи – основного элемента сотовой связи любого стандарта. Из 80 регионов РФ (имеются в виду регионы сотовой связи) по количеству базовых станций Краснодарский край занимает 3 место, уступая первое место Москве и Московской области, второе – Санкт-Петербургу и Ленинградской области.

Проживание на местности менее застроенной БС снижает интенсивность постоянного и принудительного воздействия на организм человека ЭМИ базовых станций. Учитывая региональную и общемировую тенденцию, увеличение количества БС на определенной территории ведёт к более интенсивному облучению населения ЭМИ [5, 6]. Вместе с тем, мощность передатчиков БС обычно не превышает 10 Вт. При правильно установленной антенне БС (достаточная высота и удаление от жилых объектов), интенсивность ЭМИ, создаваемого БС, на селитебной территории не превышает предельно допустимых значений [2]. Недостаточное количество БС на территории района (поселения) или нерациональное их расположение повышает в процессе установления связи с БС мощность мобильного устройства в десятки раз, увеличивая потенциальный вред здоровью пользователей МС [2, 6, 14]. Поскольку пользователями МС в настоящее время выступает практически все население [8], в том числе дети и подростки, то можно полагать, что, чем больше на территории расположено рационально (не близко и не далеко от потребителей) установленных БС сети сотовой связи, тем ниже интенсивность электромагнитного облучения населения [7]. Учитывая вышесказанное, можно предположить, что развитие инфраструктуры сотовой связи имеет важное значение и требует дальнейшего изучения.

Цель работы – изучить интенсивность излучения мобильных телефонов в местах их активной эксплуатации абонентами 44-х районов края, сопоставив с нормами, и определить степень риска для здоровья населения, пользующегося услугами мобильной связи основных операторов Краснодарского края.

Материалы и методы исследования

Излучение мобильных телефонов определялось в местах их активной эксплуатации абонентами сотовой связи (жилые дома, кафе, производственные помещения, улица). Количество точек замеров (места активной эксплуатации МТ) в районах края варьировалось от 14 до 68. Уровень ЭМИ от мобильных телефонов определялся при помощи измерителя уровня электромагнитных излучений ПЗ-41. В каждой точке замера уровень ЭМИ определяли последовательно от трех одинаковых мобильных телефонов (Nokia 1280) с SIM-картами трех ведущих (в Краснодарском крае) операторов мобильной связи – МТС, МегаФон, Билайн – в режиме голосовой связи с удаленным абонентом. По действующим СанПиН 2.1.8/2.2.4.1190-03 предельно допустимый уровень плотности потока энергии (ППЭ) ЭМИ мобильного аппарата не должен превышать 3 мкВт/см², измеренного на расстоянии 37 см от мобильного телефона [9]. Полученные данные в каждом районе подвергались статистической обработке с выведением средней и ошибки средней. После расчета среднего показателя ППЭ ЭМИ мобильных телефонов районы края подразделялись по уровню риска для здоровья пользователей каждого оператора мобильной связи:

- Низкий – средний уровень ППЭ ЭМИ МТ – до 1 мкВт/см².
- Умеренный – средний уровень ППЭ ЭМИ МТ – от 1 до 2 мкВт/см².
- Повышенный – средний уровень ППЭ ЭМИ МТ – от 2 до 3 мкВт/см².

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA».

Результаты исследования и их обсуждение

Средний уровень ППЭ ЭМИ МТ для каждого района края, среднекраевой уровень, а также степень риска для здоровья пользователей представлены в табл. 2.

Таблица 2

Средний уровень ППЭ ЭМИ МТ ($M \pm m$) в районах края и оценка риска для здоровья населения Краснодарского края, пользующихся услугами мобильной связи операторов «Большой тройки» в 2012 г.

Районы Краснодарского края	Кол-во точек замеров, n	МТС		МегаФон		Билайн	
		ППЭ, мкВт/см ²	Риск	ППЭ, мкВт/см ²	Риск	ППЭ, мкВт/см ²	Риск
Абинский	28	1,61 ± 0,08*	Умеренный	1,65 ± 0,09	Умеренный	1,84 ± 0,16	Умеренный
Анапский	39	0,60 ± 0,00*	Низкий	0,91 ± 0,07*	Низкий	0,97 ± 0,09*	Низкий
Апшеронский	19	1,64 ± 0,10*	Умеренный	1,99 ± 0,08*	Умеренный	1,86 ± 0,13	Умеренный
Армавир	48	0,36 ± 0,10*	Низкий	0,68 ± 0,10*	Низкий	0,75 ± 0,12*	Низкий
Белоглинский	21	1,94 ± 0,13*	Умеренный	2,03 ± 0,13*	Повышенный	1,91 ± 0,11*	Умеренный
Белореченский	38	0,77 ± 0,04*	Низкий	1,72 ± 0,08	Умеренный	1,80 ± 0,12	Умеренный
Брюховецкий	35	1,68 ± 0,09*	Умеренный	2,04 ± 0,08*	Повышенный	2,02 ± 0,11*	Повышенный
Выселковский	21	1,66 ± 0,10*	Умеренный	1,80 ± 0,12*	Умеренный	2,09 ± 0,16*	Повышенный
Геленджик	48	0,60 ± 0,00*	Низкий	0,84 ± 0,07*	Низкий	0,78 ± 0,05**	Низкий
Горячий Ключ	28	1,78 ± 0,12*	Умеренный	1,93 ± 0,07*	Умеренный	2,08 ± 0,12*	Повышенный
Гулькевичский	31	1,16 ± 0,07	Умеренный	2,09 ± 0,13*	Повышенный	2,07 ± 0,13*	Повышенный
Динской	29	1,26 ± 0,12	Умеренный	1,76 ± 0,09*	Умеренный	1,68 ± 0,11	Умеренный
Ейский	42	1,69 ± 0,07*	Умеренный	1,70 ± 0,10	Умеренный	1,60 ± 0,09	Умеренный
Кавказский	27	0,82 ± 0,06*	Низкий	0,82 ± 0,13*	Низкий	1,51 ± 0,13	Умеренный
Калининский	20	1,53 ± 0,10*	Умеренный	1,89 ± 0,10*	Умеренный	2,04 ± 0,13*	Повышенный
Каневский	14	2,06 ± 0,16*	Повышенный	2,01 ± 0,21*	Повышенный	1,93 ± 0,16	Умеренный
Кореновский	18	1,80 ± 0,15*	Умеренный	1,73 ± 0,14	Умеренный	1,43 ± 0,12	Умеренный
Красноармейский	24	1,15 ± 0,09	Умеренный	2,08 ± 0,11*	Повышенный	2,08 ± 0,15*	Повышенный
Краснодар	68	0,55 ± 0,06*	Низкий	0,82 ± 0,07*	Низкий	0,88 ± 0,09*	Низкий
Крыловский	18	1,67 ± 0,23*	Умеренный	2,47 ± 0,12**	Повышенный	2,13 ± 0,18*	Повышенный
Крымский	27	0,84 ± 0,12	Низкий	1,80 ± 0,13*	Умеренный	1,78 ± 0,13	Умеренный
Курганинский	17	1,59 ± 0,10*	Умеренный	1,84 ± 0,11*	Умеренный	1,59 ± 0,14	Умеренный
Кушевский	15	2,04 ± 0,15*	Повышенный	1,88 ± 0,13*	Умеренный	1,44 ± 0,17	Умеренный
Лабинский	19	1,64 ± 0,12*	Умеренный	1,89 ± 0,17*	Умеренный	2,15 ± 0,12*	Повышенный
Ленинградский	22	1,96 ± 0,14*	Умеренный	1,83 ± 0,10*	Умеренный	2,13 ± 0,14*	Повышенный
Мостовский	20	2,04 ± 0,14**	Повышенный	1,65 ± 0,22	Умеренный	2,04 ± 0,16*	Повышенный
Новокубанский	21	1,51 ± 0,07*	Умеренный	1,66 ± 0,24	Умеренный	1,77 ± 0,15	Умеренный
Новопокровский	19	2,12 ± 0,10**	Повышенный	1,74 ± 0,23	Умеренный	2,08 ± 0,13*	Повышенный
Новороссийск	46	0,69 ± 0,13*	Низкий	1,33 ± 0,14	Умеренный	1,25 ± 0,12	Умеренный
Отрадненский	16	1,99 ± 0,11**	Умеренный	2,03 ± 0,11*	Повышенный	2,03 ± 0,15*	Повышенный
Павловский	26	1,73 ± 0,11*	Умеренный	1,82 ± 0,08*	Умеренный	1,55 ± 0,10	Умеренный
Приморско-Ахтарский	21	1,49 ± 0,23	Умеренный	2,03 ± 0,13*	Повышенный	2,00 ± 0,12*	Повышенный
Северский	30	0,90 ± 0,12	Низкий	1,94 ± 0,11*	Умеренный	2,22 ± 0,12*	Повышенный
Славянск-на-Кубани	22	0,85 ± 0,18	Низкий	1,80 ± 0,18	Умеренный	1,64 ± 0,14	Умеренный
Сочи	48	0,75 ± 0,08*	Низкий	0,88 ± 0,14*	Низкий	1,86 ± 0,11	Умеренный
Староминский	25	2,14 ± 0,13**	Повышенный	2,06 ± 0,12*	Повышенный	1,85 ± 0,10	Умеренный
Тбилисский	18	1,70 ± 0,13*	Умеренный	2,07 ± 0,15*	Повышенный	2,30 ± 0,16*	Повышенный
Темрюкский	48	1,13 ± 0,07	Умеренный	1,69 ± 0,07	Умеренный	1,80 ± 0,09	Умеренный
Тимашевский	46	1,07 ± 0,06	Умеренный	1,73 ± 0,08*	Умеренный	1,57 ± 0,09	Умеренный
Тихорецкий	51	1,67 ± 0,06*	Умеренный	1,68 ± 0,06	Умеренный	1,76 ± 0,09	Умеренный
Туапсинский	35	0,60 ± 0,00*	Низкий	1,77 ± 0,10*	Умеренный	1,59 ± 0,10	Умеренный
Успенский	27	1,91 ± 0,07**	Умеренный	1,82 ± 0,09*	Умеренный	1,73 ± 0,15	Умеренный
Усть-Лабинский	35	1,30 ± 0,08	Умеренный	0,91 ± 0,14*	Низкий	1,53 ± 0,12	Умеренный
Щербиновский	28	2,08 ± 0,08**	Повышенный	1,95 ± 0,09*	Умеренный	1,80 ± 0,16	Умеренный
Краевой уровень	44	1,10 ± 0,11	Умеренный	1,43 ± 0,12	Умеренный	1,55 ± 0,12	Умеренный

Примечание. * – достоверность различия с краевым уровнем $p < 0,05$;

** – достоверность различия с краевым уровнем $p < 0,01$.

Таблица 3

Итоговые показатели риска для здоровья населения Краснодарского края, пользующихся услугами мобильной связи операторов «Большой тройки» в 2012 г.

Оператор сотовой связи	Показатель	Риск		
		Низкий	Умеренный	Повышенный
МТС	Кол-во районов края, п	12	26	6
	Доля районов, %	27	59	14
	Число абонентов оператора связи, п	2 958 748	2 267 987	383 552
	Доля абонентов, %	53	40	7
МегаФон	Кол-во районов края, п	7	27	10
	Доля районов, %	16	61	23
	Число абонентов оператора связи, п	849 893	1 139 269	273 837
	Доля абонентов, %	38	50	12
Билайн	Кол-во районов края, п	4	25	15
	Доля районов, %	9	57	34
	Число абонентов оператора связи, п	289 530	651 198	227 467
	Доля абонентов, %	25	56	19

На среднекраевом уровне пользователи всех трех операторов связи имеют умеренную степень риска для своего здоровья. Однако доля районов края с повышенным риском у оператора Билайн (34 %) больше, чем у оператора МегаФон (23 %), и значительно больше, чем у МТС (14 %) (табл. 3).

Различия в уровне ППЭ ЭМИ МТ разных операторов обусловлено, вероятнее всего, разным количеством БС, представленных оператором на территории, что сказывается на качестве связи и соответственно на уровне ЭМИ МТ: оператор МТС представлен большим количеством БС (3,5 тыс.) на территории края, чем МегаФон (2,4 тыс.) и Билайн (1,6 тыс.) (табл. 1).

Учитывая число абонентов каждого оператора мобильной связи «Большой тройки» в Краснодарском крае (табл. 1), проведен анализ риска для здоровья населения края, пользующихся услугами сотовой связи по каждому из операторов. Так, фактическое число абонентов, подвергающихся повышенному риску для здоровья, у оператора связи МТС в 1,4 раза больше, чем у оператора МегаФон и в 1,7 раза больше, чем у оператора Билайна, однако, доля абонентов, проживающих в районах с повышенным риском пользования сотовой связью, у оператора Билайн выше (19 %), чем у операторов МегаФон (12 %) и МТС (7 %) (табл. 3).

Анализ показал обратную зависимость между количеством БС оператора и уровнем ППЭ ЭМИ МТ пользователей: чем больше на территории установлено БС определенной сети сотовой связи, тем меньше ППЭ ЭМИ МТ этой сети и соответственно меньше облучение пользователей МС этого оператора. И наоборот: если оператор

МС на определенной территории представлен меньшим количеством БС, чем другие операторы, то средний уровень ППЭ ЭМИ МТ пользователей данного оператора, как правило, выше, чем ППЭ ЭМИ МТ других операторов.

Таким образом, чтобы снизить уровни ЭМИ МТ и минимизировать возможный вред для здоровья от мобильной связи, потребителям целесообразно отдавать предпочтение оператору мобильной связи, наиболее широко представленному количеством БС на соответствующей территории (табл. 2).

Вместе с тем, нельзя забывать, что риск для здоровья пользователей МС от ЭМИ МТ зависит и от других факторов, которые определяются непосредственно пользователями мобильного устройства: продолжительность разговора по мобильному телефону и использование (или не использование) гарнитуры «Hands free».

Выводы

1. Количество районов края, в которых пользователи сотовой связи имеют повышенный риск для здоровья, варьируется от 6 (14 %) у оператора МТС до 15 (34 %) у Билайн.

2. Фактическое число пользователей сотовой связью, подвергающихся повышенному риску, у оператора МТС больше, чем у МегаФон и Билайн (в 1,5–2 раза) за счет большего числа всех пользователей оператора МТС (доля абонентов МТС составляет 62 % от всех абонентов «Большой тройки»), однако, доля абонентов, проживающих в районах с повышенным риском пользования сотовой связью, у оператора Билайн (19 %) выше, чем у МегаФон (12 %) и МТС (7 %).

3. При прочих равных условиях наименее интенсивному воздействию ЭМИ в Краснодарском крае находятся пользователи сотовой связью оператора МТС: регионы края лучше, чем у других операторов связи покрыты сетью базовых станций, что обеспечивает более качественный прием и наименьшие среди других операторов уровни облучения пользователей.

Список литературы

1. Бецкий О.В., Лебедева Н.Н. Миллиметровые волны и живые системы // Наука в России. – 2005. – № 6. – С. 13–19.
2. Григорьев О.А. Радиобиологическая оценка воздействия электромагнитного поля подвижной сотовой связи на здоровье населения и управление рисками: Автореф. дис. докт. биол. наук. – М., 2012. – 46 с.
3. Григорьев О.А., Григорьев Ю.Г. ЭМП сотовых телефонов как возможный канцероген – к оценке риска воздействия. // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). – 2012. – Т. 2, № 6. – С. 461–465.
4. Григорьев Ю.Г. Сравнительные оценки опасности ионизирующих и неионизирующих электромагнитных излучений // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2012. – Т. 52, – № 2. – С. 215.
5. Григорьев Ю.Г., Григорьев К.А. Электромагнитные поля базовых станций подвижной радиосвязи и экология. Оценка опасности электромагнитных полей базовых станций для населения и биосистем // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2005. – Т. 45, № 6. – С. 726–731.
6. Григорьев Ю.Г., Григорьев О.А. Иванов А.А., Лягинская А.М., Меркулов А.В., Степанов В.С., Шагина Н.Б. Аутоиммунные процессы после пролонгированного воздействия электромагнитных полей малой интенсивности (результаты эксперимента): Сообщение 1. Мобильная связь и изменение электромагнитной среды обитания населения. Необходимость дополнительного обоснования существующих гигиенических стандартов. Радиационная биология. Радиоэкология. – 2010. – Т. 50, № 1.
7. Ипатов В.П. Системы мобильной связи: Учебное пособие для вузов / В.П. Ипатов, В.К. Орлов, И.М. Самойлов, В.Н. Смирнов; под ред. В.П. Ипатова. – М.: Горячая линия – Телеком, 2003. – 272 с., ISBN 5-93517-137-6.
8. Регионы-2012: развитие мобильной связи / ТАСС-Телеком, 2013. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.tasstelecom.ru> (дата обращения: 19.11.13).
9. СанПиН 2.1.8/2.2.4.1190-03. Гигиенические требования к размещению и эксплуатации средств сухопутной подвижной радиосвязи. Санитарные правила и нормы. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. – 11 с.
10. Электромагнитные поля и общественное здравоохранение: мобильные телефоны [Электронный ресурс]: Информационный бюллетень ВОЗ, 2011, №193. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs193/ru/index.html> (дата обращения: 05.01.13).
11. Baan R., Grosse Y., Lauby-Secretan B., El Ghissassi F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Islami F., Galichet L., Straif K. & WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group 2011, Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields, Lancet Oncol, Vol. 12, № 7. – P. 624–626.
12. IARC classifies radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to human. World Health Organization press release № 208. International Agency for Research on Cancer. 2011-05-31. – URL: http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2011/pdfs/pr208_E.pdf (accessed: 05 December 2013).
13. Non-ionizing radiation: Static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2002, V. 80, Part 1. – 445 p.
14. Zollman P. A Caution on Precaution – Radio Base Stations and EMF. ITU Workshop on «Human Exposure to Electromagnetic Fields», Turin, Italy, 2013 [Электронный ресурс]. – URL: http://www.itu.int/en/ITU-T/climatechange/emf-1305/Pages/programme.aspx?utm_campaign=GSMA%20Environment%20Insider%20-%202022%20May%202013&utm_medium=email&utm_source=Eloqua (accessed: 05 July 2013).

References

1. Beckij O.V., Lebedeva N.N. Millimetrovye volny i zhivye sistemy // Nauka v Rossii. 2005. no. 6. pp. 13–19.
2. Grigor'ev O.A. Radiobiologicheskaja ocenka vozdejstviya jelektromagnitnogo polja podvizhnoj sotovoj svyazi na zdorov'e naselenija i upravlenie riskami: Avtoref. dis. dokt. biol. nauk. M., 2012. 46 p.
3. Grigor'ev O.A., Grigor'ev Ju.G. JeMP sotovyh telefonov kak vozmozhnyj kancerogen k ocenke riska vozdejstviya. // Bjulleten' medicinskih Internet-konferencij (ISSN 2224-6150). 2012. T. 2, no. 6. pp. 461–465.
4. Grigor'ev Ju.G. Sravnitel'nye ocenki opasnosti ionizirujushhih i neionizirujushhih jelektromagnitnyh izluchenij // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2012. T. 52, no. 2. p. 215.
5. Grigor'ev Ju.G., Grigor'ev K.A. Jelektromagnitnye polja bazovyh stancij podvizhnoj radiosvyazi i jekologija. Ocenka opasnosti jelektromagnitnyh polej bazovyh stancij dlja naselenija i biojekosistem // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2005. T. 45, no. 6. pp. 726–731.
6. Grigor'ev Ju.G., Grigor'ev O.A. Ivanov A.A., Ljaginskaja A.M., Merkulov A.V., Stepanov V.S., Shagina N.B. Autoimunnnye processy posle prolongirovannogo vozdejstviya jelektromagnitnyh polej maloj intensivnosti (rezul'taty jeksperimenta): Soobshhenie 1. Mobil'naja svjaz' i izmenenie jelektromagnitnoj sredy obitanija naselenija. Neobhodimost' dopolnitel'nogo obosnovanija sushhestvujushhih gigienicheskikh standartov. Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2010. T. 50, no. 1.
7. Ipatov V.P. Sistemy mobil'noj svyazi: Uchebnoe posobie dlja vuzov / V.P. Ipatov, V.K. Orlov, I.M. Samojlov, V.N. Smirnov; pod red. V.P. Ipatova. M.: Gorjachaja linija Telekom, 2003. 272 p., ISBN 5-93517-137-6.
8. Regiony-2012: razvitie mobil'noj svyazi / TASS-Telekom, 2013. [Jelektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.tasstelecom.ru> (data obrashhenija: 19.11.13).
9. SanPiN 2.1.8/2.2.4.1190-03. Gigenicheskie trebovanija k razmeshheniju i jekspluatcii sredstv suhoputnoj podvizhnoj radiosvyazi. Sanitarnye pravila i normy. M.: Federal'nyj centr Gossanepidnadzora Minzdrava Rossii, 2003. 11 p.
10. Jelektromagnitnye polja i obshhestvennoe zdorovohranenie: mobil'nye telefony [Jelektronnyj resurs]: Informacionnyj bjulleten' VÓZ, 2011, №193. Rezhim dostupa: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs193/ru/index.html> (data obrashhenija: 05.01.13).
11. Baan R., Grosse Y., Lauby-Secretan B., El Ghissass F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Islami F., Galichet L., Straif K. & WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group 2011, Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields, Lancet Oncol, Vol. 12, no. 7. pp. 624–626.
12. IARC classifies radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to human. World Health Organization press release no. 208. International Agency for Research on Cancer. 2011-05-31. URL: http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2011/pdfs/pr208_E.pdf (accessed: 05 December 2013).
13. Non-ionizing radiation: Static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2002, V. 80, Part 1. 445 p.
14. Zollman P. A Caution on Precaution Radio Base Stations and EMF. ITU Workshop on «Human Exposure to Electromagnetic Fields», Turin, Italy, 2013 [Jelektronnyj resurs]. URL: http://www.itu.int/en/ITU-T/climatechange/emf-1305/Pages/programme.aspx?utm_campaign=GSMA%20Environment%20Insider%20-%202022%20May%202013&utm_medium=email&utm_source=Eloqua (accessed: 05 July 2013).

Рецензенты:

Редько А.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ГБОУ ВПО «КубГМУ» Минздрава России, г. Краснодар;

Каде А.Х., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «КубГМУ» Минздрава, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ТОКСОПЛАЗМОЗ**Сарсекеева Н.Е.***РГП «Карагандинский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Караганда, e-mail: sarsekeeva.04@mail.ru*

В статье представлен обзор литературных данных развития токсоплазмоза на фоне ВИЧ-инфекции. Актуальность проблемы токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией определяется высокой инфицированностью паразитом *Toxoplasma gondii*. Проведен анализ распространенности токсоплазмоза среди ВИЧ-инфицированных больных. Токсоплазмоз занимает одно из ведущих мест среди оппортунистических инфекций у больных ВИЧ-инфекцией. Токсоплазмоз развивается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. При токсоплазмозе у ВИЧ-инфицированных больных преобладает поражение одного какого-нибудь органа (энцефалит, миокардит, хориоретинит), в некоторых случаях в процесс вовлекаются многие органы и системы организма. В статье рассматриваются клинические проявления токсоплазмоза при разных органных поражениях. Указаны лабораторно-диагностические подходы обследования токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, церебральный токсоплазмоз, *Toxoplasma gondii*, хориоретинит, токсоплазмозный энцефалит

HIV-INFECTION AND TOXOPLASMOSIS**Sarsekeyeva N.E.***RSE «Karaganda state medical university» Ministry of health of the Republic of Kazakhstan, Karaganda, e-mail: sarsekeeva.04@mail.ru*

The article provides an overview of the literature data of toxoplasmosis in patients with HIV-infection. The urgency of the problem of toxoplasmosis in HIV-infected patients is determined by high infectivity parasite *Toxoplasma gondii*. The prevalence of toxoplasmosis in HIV-infected patients. Toxoplasmosis is one of the leading opportunistic infection in HIV-infected patients. Toxoplasmosis develops in the later stages of HIV-infection. In toxoplasmosis in HIV-infected patients with predominant loss of any organ (encephalitis, myocarditis, chorioretinitis), in some cases, the process involves many organs and body systems. This article discusses the clinical manifestations of toxoplasmosis in different organ lesions. Shown laboratory and diagnostic approaches survey of toxoplasmosis in HIV-infected patients.

Keywords: HIV-infection, AIDS, cerebral toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, chorioretinitis, toxoplasmosis encephalitis

Токсоплазмоз является одной из частых причин гибели больных ВИЧ-инфекцией. Токсоплазмоз – заболевание, вызываемое *Toxoplasma gondii*, чаще всего возникающее у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне СПИДа. К факторам риска развития токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией относится количество CD4-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл. Хотя токсоплазмы могут поражать все органы и ткани, но, как правило, у ВИЧ-инфицированных пациентов регистрируют церебральную форму заболевания. Церебральный токсоплазмоз в странах Европы и Северной Америки регистрируют все реже – с внедрением АРВТ в Европе заболеваемость им сократилась в 4 раза, однако он по-прежнему остается самым важным оппортунистическим поражением ЦНС у больных с ВИЧ-инфекцией. Распространенность токсоплазмоза в Центральной Европе достигает 90%, что связано прежде всего с традицией жителей некоторых стран (Франция, Германия) употреблять в пищу сырые и полусырые мясные блюда [1, 2, 4].

Токсоплазмоз характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений при отсутствии патогномо-

ничных симптомов. Это объясняется тем, что у токсоплазм нет какой-либо тканевой специфичности, а также наличием в патогенезе заболевания стадии гематогенной диссеминации возбудителя. Основная роль в развитии токсоплазмоза у лиц с иммуносупрессией отводится нарушениям продукции цитокинов. Показано, что при развитии токсоплазмоза на фоне ВИЧ-инфекции резко снижается как концентрация сывороточного гамма-интерферона, так и его способность активировать макрофаги. Нормальная реакция организма на инфекцию *T. gondii* опосредуется в основном клеточной иммунной системой. Дефект клеточной иммунной системы у больных с ВИЧ-инфекцией приводит к снижению сопротивления по отношению к внутриклеточным токсоплазмам, в результате происходит реактивация латентной инфекции и генерализация процесса: тахизоиты поступают в кровь, а затем разносятся во внутренние органы и ткани [2, 5].

Внемозговые локализации токсоплазмоза (например, хориоретинит, интерстициальная пневмония, миокардит и поражение органов пищеварительной системы) у больных СПИДом регистрируют в 1,5–

2 % случаев. Диссеминация (по меньшей мере две локализации) происходит в 11,5 % случаев [4].

Максимальное количество очагов вне-мозговых локализаций обнаруживают при исследовании зрительного аппарата глаза (примерно в 50 % случаев). При токсоплазмозе поражения глаз встречаются в виде переднего и заднего увеита, экссудативного и пролиферативного ретинита, диссеминированного хориоретинита. Наиболее часто наблюдается центральный хориоретинит, который начинается с клинической картины острого серозного ретинита. На заднем полюсе обнаруживаются различной величины ограниченные очаги. В сетчатке или под ней видны кровоизлияния. Поражения глаз в виде хориоретинита, увеита наиболее часты, но атрофия зрительного нерва может быть иногда единственным клиническим проявлением токсоплазмоза. Диагностика токсоплазмозного поражения органа зрения должна быть основана на тщательном изучении анамнеза, офтальмологического статуса и серологических реакций. Выявление этих хориоретинитов и увеитов возможно лишь при консультации офтальмолога, и при обычном клиническом обследовании врачом-инфекционистом они нередко остаются нераспознанными [3–5, 9].

При токсоплазмозе весьма часто отмечают также изменения со стороны органов дыхания, в частности очаговая пневмония, хронический бронхит, плеврит токсоплазмозной этиологии. Наиболее частой формой поражения легких являются интерстициальные пневмонии [5].

Со стороны сердечно-сосудистой системы, помимо расширения границ сердца, глухости тонов, гипотонии и тахикардии, отмечается экстрасистолия. При токсоплазмозе имеются существенные электрокардиографические сдвиги, выражающиеся в уменьшении вольтажа зубцов, различных нарушениях ритма (экстрасистолия, неполная предсердно-желудочковая блокада, блокада ножек пучка Гиса, синусовая тахикардия и брадикардия), увеличение систолического показателя, изменения зубца Т и комплекса QRS и др. Эти изменения говорят о выраженных нарушениях миокарда преимущественно диффузного характера. При ЭКГ почти у всех больных выявляются очаговые или диффузные изменения миокарда. Перикард и эндокард не поражаются [2, 5].

Со стороны органов пищеварения отмечаются снижение аппетита, больные жалуются на сухость во рту, тошноту, тупые боли в подложечной области, вздутие живота, задержку стула, нередко наблюдается похуда-

ние. При исследовании желудочного сока выявляются снижение секреции и уменьшение кислотности [7].

Токсоплазмоз ЦНС занимает 2–3 место среди оппортунистических инфекций у больных СПИДом. Попадание токсоплазм в организм человека приводит к формированию объемных образований в ЦНС (в 50–60 % случаев) и развитию первичных эпилептических припадков (в 28 % случаев). Симптомы токсоплазмоза развиваются приблизительно у 18–20 % больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Появление симптомов токсоплазмозного энцефалита отмечается у 6–12 % больных в стадии СПИДа. Если у таких больных развивается энцефалит, то на долю токсоплазмоза приходится от 25 до 80 % всех случаев. При этом отмечают лихорадку, головные боли, возникновение в 90 % случаев разнообразной очаговой неврологической симптоматики (гемипарез, афазия, психические и некоторые другие нарушения). Иногда токсоплазмоз протекает без формирования объемных образований в головном мозге (по типу герпетического энцефалита или менингоэнцефалита). Токсоплазмозный энцефалит нередко сочетается с хориоретинитом [2, 4, 6].

Диагностировать токсоплазмоз крайне сложно. Диагноз ставят на основании клинической картины, данных магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии, а также при наличии антител к токсоплазме в сыворотке крови. Вместе с тем обнаружение положительных серологических реакций без учета динамики титра антител и клинической симптоматики не всегда дает возможность говорить о болезни из-за широкого распространения носительства. Полагают, что развитие токсоплазмоза – реактивация латентной инфекции, поскольку при наличии в сыворотке крови антител к токсоплазме вероятность возникновения токсоплазмоза увеличивается в 10 раз. Однако примерно у 5 % ВИЧ-инфицированных пациентов на момент постановки диагноза токсоплазмоза антитела к *T. gondii* отсутствуют. В форме цист токсоплазмы сохраняются до 10–15 лет, преимущественно в тканях головного мозга и органах зрения, а также во внутренних органах [2, 4, 8].

В большинстве случаев развитие токсоплазмозного энцефалита не сопровождается появлением противотоксоплазменных антител в сыворотке крови. Некоторое диагностическое значение имеет появление антител в ликворе при отсутствии их в сыворотке. Ликвор при спинномозговой пункции может быть интактным. В цереброспинальной жидкости отмечается плеоцитоз,

повышенное содержание белка и нормальное содержание глюкозы. После ее центрифугирования в мазке можно обнаружить трофозоиты токсоплазм [2, 4, 10].

При выполнении МРТ или КТ с контрастированием обнаруживают множественные очаги с кольцевидным усилением и перифокальным отеком, реже – единственный очаг. Биопсию головного мозга выполняют при невозможности правильно установить диагноз, в биоптатах мозга выявляются трофозоиты токсоплазм. В диагностике церебрального токсоплазмоза используется ПЦР для определения ДНК *T. gondii* в спинномозговой жидкости [2, 4, 6].

Диагностическое значение имеет пробное назначение пириметамина в сочетании с сульфаниламидным препаратом. Если в течение 7–10 дней наступает заметное улучшение, то это говорит о токсоплазмозной природе энцефалита у больного СПИДом [8].

Таким образом, при комплексном применении нескольких лабораторных методов повышается надежность диагностики токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных больных.

Заключение

Токсоплазмоз у ВИЧ-инфицированных больных характеризуется множественными органными поражениями: нервной системы, органов зрения, миокарда и т.д. Среди них ведущее место отводится церебральному токсоплазмозу. Церебральный токсоплазмоз диагностируют на стадии СПИДа, при этом чаще отмечается снижение CD4-лимфоцитов менее 100 в 1 мкл. Оппортунистические инфекции при ВИЧ/СПИД требуют применения широкого спектра диагностических методов, а именно иммунологических, серологических, инструментальных (МРТ, КТ). С учетом многообразия клинических проявлений токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных больных по показаниям необходимы консультации нескольких специалистов, в частности инфекциониста, невропатолога, офтальмолога и др.

Список литературы

1. ВИЧ/СПИД сегодня и рядом. Пособие для людей, принимающих решения / Под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. – СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2013. – 110 с.

2. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / Под ред. В.В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.

3. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней: Руководство для врачей / Зубик Т.М., Иванов К.С., Казанцев А.П., Лесников А.Л. – Л.: Медицина, 1991. – 336 с.

4. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: GEOTAR-Media, 2009. – 1056 с.

5. Казанцев А.П. Токсоплазмоз. – Л.: Медицина, 1985. – 168 с.

6. Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И., Гончаров Д.Б. и др. Церебральный токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией // Терапевтический архив. – 2007. – № 11. – С. 36–39.

7. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни: Учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1990. – 560 с.

8. Couvreur J., Thulliez P. Toxoplasmosis acquise a localisation osulaire sur neurologique: 49 cas // Presse. Med. – 1996. – V. 25, № 9. – P. 438–442.

9. Eye manifestations of congenital toxoplasmosis / Mets M.B., Holfels E., Boyer K.M. et al. // Am. J. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 122, № 3. – P. 309–324.

10. Michalova K., Rihova E., Havlicova V. Neurotoxoplasmosis // Cesk Slov. Oftalmol. – 1996. – V. 52, № 3. – P. 173–178.

References

1. *VICH/SPID segodnja i rjedom. Posobie dlja ljudej, primimajushih reshenija* [HIV/AIDS today and next. Manual for decision-makers] (N.A. Belyakov, A.G. Rakhmanova), St. Petersburg: Baltic Medical Education Center, 2013, 110 p.

2. *VICH-infekcija i SPID: nacional'noe rukovodstvo* [HIV and AIDS: national leadership] (V.V. Pokrovsky), M.: GEOTAR Media, 2013, 608 p.

3. *Differencial'naja diagnostika infekcionnyh boleznej: Rukovodstvo dlja vrachej* [Differential diagnosis of infectious diseases: a guide for physicians] (Tooth T.M., Ivanov K.S., A.P. Kazantsev, Foresters A.L.), L.: Medicine, 1991, 336 p.

4. *Infekcionnye bolezni: nacional'noe rukovodstvo* [Infectious diseases: national leadership] (N.D. Yushchuk, Y.Y. Vengero), M.: GEOTAR-Media, 2009, 1056 p.

5. Kazantsev A.P. *Toksoplazmoz* [Toxoplasmosis], L.: Medicine, 1985, 168 p.

6. Peregudova A.B., Shakhgildyan V.I., Goncharov D.B., *Therapeutic archives*, 2007, no. 11, pp. 36–39.

7. Shuvalova E.P. *Infekcionnye bolezni* [Infectious diseases], M.: Medicine, 1990, 560 p.

8. Couvreur J., Thulliez P., *Presse. Med.*, 1996, V. 25, no. 9, pp. 438–442.

9. Mets M.B., Holfels E., Boyer K.M. et al., *Am. J. Ophthalmol.*, 1996, Vol. 122, no. 3, pp. 309–324.

10. Michalova K., Rihova E., Havlicova V., *Cesk Slov. Oftalmol.*, 1996, V. 52, no. 3, pp. 173–178.

Рецензенты:

Тебенова К.С., д.м.н., профессор КарГУ им. Е.А. Букетова, г. Караганда;

Бейбитхан Д., д.м.н., профессор КарГУ им. Е.А. Букетова, г. Караганда.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

УДК 616.31-089

ОЦЕНКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЧЕЛЮСТНОЙ КОСТИ ПОСЛЕ ЗУБОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ С ОРГАНИЗАЦИЕЙ В РАНЕ КРОВЯНОГО СГУСТКА

Столяров М.В., Любовцева Л.А., Кандейкина Н.В.

*ФГБОУ ВПО «Чувашский Государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
Чебоксары, e-mail: stomatolog100@yandex.ru*

В хирургической стоматологии при проведении зубосохраняющих операций возникают дефекты кости, требующие восстановления полноценной костной ткани. Быстрое восстановление костной ткани челюстей необходимо во избежание послеоперационных осложнений. Репаративные процессы после оперативного вмешательства протекают в условиях инфицированной операционной раны, на фоне нарушенной микроциркуляции и тканевой гипоксии, когда остеопластическая функция резко снижена. Оптимизация процессов регенерации костной ткани является одной из важнейших проблем реконструктивной хирургии. Проводился анализ структуры костной ткани до и после хирургического лечения во временном аспекте. Зубосохраняющие операции проводились при установлении диагноза хронического верхушечного периодонтита. В исследовании участвовали 7 мужчин в возрасте от 20 до 45 лет. В дефекте костной ткани организовывался кровяной сгусток. С помощью методов исследования проводилась оценка восстановления костной ткани в послеоперационном периоде: 3, 7, 30, 180 и 360 дней. После наблюдений и получения результатов, был сделан вывод о полноценном восстановлении костного дефекта челюстной кости не раньше, чем через 180 дней после операции. При окончательном формировании костных пластинок было замечено увеличение сульфатированности гепарина.

Ключевые слова: зубосохраняющая операция, деструктивные формы хронического верхушечного периодонтита, дефект костной ткани, кровяной сгусток

EVALUATION OF THE RECOVERY OF THE JAWBONE AFTER TOOTH-PROTECTING OPERATION WITH THE APPEARANCE OF A BLOOD CLOT THE WOUND

Stolyarov M.V., Lubovtseva L.A., Kandeikina N.V.

Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, e-mail: stomatolog100@yandex.ru

In surgical stomatology during the tooth protecting operations bone defects are occurred requiring full restoration of bone tissue. The quick recovery of the jaw bone is necessary in order to avoid postoperative complications. Reparative processes after surgery occur in conditions of infected surgical wound, against the background of impaired microcirculation and tissue hypoxia, when osteoplastic function is dramatically reduced. The process of the optimization of bone tissue regeneration is one of the major problems of the reconstructive surgery. The structure of the bone tissue was conducted before and after surgery in the temporal aspect. Toothprotecting operations were performed at diagnosis of chronic apical periodontitis. The study involved seven men aged 20 to 45 years. In bone defect was organized the blood clot. Using the methods of study the recovery of bone tissue was evaluated in the postoperative period: 3, 7, 180 and 360 days. After observations and getting the results it was concluded that the full restoration of bone defect of the jawbone appeared no earlier than 180 days after the operation. In the final formation of the bony plates the increase in sulfation of heparin was observed.

Keywords: tooth keeping operations, destructive forms of chronic apical periodontitis, defect bone, blood clot, bone chips

После проведения гранулэктомии с резекцией верхушки корня зуба всегда возникают дефекты костной ткани челюсти. Во избежание послеоперационных осложнений необходимо скорейшее восстановление костной ткани. При проведении зубосохраняющих операций оголяются микроканалы зуба, что в послеоперационном периоде вызывает задержку образования полноценной костной ткани. Оперативное вмешательство способствует протеканию заживления в условиях инфицированной операционной раны, на фоне нарушенной микроциркуляции и тканевой гипоксии, когда остеопластическая функция резко снижена [2]. Одной из важнейших проблем реконструктивной хирургии является оптимизация процессов регенерации костной ткани [3], вследствие чего возникает необ-

ходимость поиска наиболее оптимальных условий для формирования костной ткани после зубосохраняющих операций.

Научная новизна заключается в том, что ранее не проводилось изучение кровяного сгустка для восстановления дефекта кости после зубосохраняющих операций, с помощью люминесцентно-гистохимических методов исследования [4].

Целью исследования явилось изучение организованного кровяного сгустка при ремоделировании костной ткани после зубосохраняющих операций.

Задачи исследования

1. Отследить изменения восстановления морфологических особенностей костной ткани во временном аспекте.

2. Выявить состояние костной ткани и определить ее восстановление после зу-

босохраняющей операции с организацией в дефекте кровяного сгустка.

3. Определить поведение нейромаминов при заживлении костной ткани.

Материалы и методы исследования

В исследовании находились 7 человек мужского пола, в возрасте от 20 до 45 лет. Учитывались результаты клинического обследования пациентов, устанавливался диагноз. Лечение проводилось комплексное, местное: заключалось в проведении гранулэктомии с резекцией верхушки корня зуба. Оперативные вмешательства проводились только в период стойкой ремиссии хронических заболеваний внутренних органов.

Формируемый дефект был размером в среднем 6*6 мм. и глубиной около 6 мм. Таким образом, создается дефект в среднем около 216 мм³. В сформированном костном дефекте организовывался кровяной сгусток. Полученная при помощи контактной биопсии непосредственно из дефекта костной ткани специфическая биологическая активность материала, оценивалась во временном аспекте. Методы исследования применялись в динамике по схеме: 3, 7, 30, 180 и 360 дней после операции.

Были применены:

1. Клинический метод исследования;

2. Рентгенологический и денситометрический методы исследования. Рентгенологическое обследование проводили при первичном обращении пациентов (рис. 1), а также в динамике (рис. 2). Исследовали участки послеоперационных костных дефектов в разных проекциях, измерение их осуществлялось с помощью компьютерной программы Trophy Windows 5.0. Путем анализа оптической плотности изображения на рентгеновском снимке определяли плотность костной ткани. Результат учитывался в условных единицах оптической плотности кости с использованием компьютерной программы Windows Trophy 5.0. Оптическая плотность фрагмента оцифрованного изображения (рис. 1, 2) легко определялась по средней яркости пикселей, составляющих этот фрагмент. Яркость любого пикселя тонового серого изображения выражается в номере градации серого в диапазоне от 0 до 255 (от черного до белого цвета).

3. Люминесцентно-гистологические методы: Falck-Hillarp (1969) [9] – для избирательного выявления катехоламинов и серотонина; С. Cross (1971) [10] – с целью идентификации гистамина. Несмотря на то, что люминесцентно-гистохимические методы Falck-Hillarp [9] и Cross [10] были разработаны еще в прошлом веке, с модификацией Л.А. Любовцевой [4], при которой предлагалась замена водной среды на газовую, эти методы популярны и используются во всем мире. Содержание нейромедиаторов оценивали с помощью люминесцентного микроскопа МЛ-6 с применением фотометрической насадки ФМЭЛ-6, показатели цифрового вольтметра определялись в условных единицах (у.е.).

4. Специальными методами исследования проводили окраску по методу А. Унна с полихромным толуидиновым синим для выявления числа тучных клеток и сульфатированности в них гепарина.

В работе применялись непараметрические методы статистики. Для определения направленности и выраженности статистических изменений применялся Т-критерий Вилкоксона. С его помощью определяли, является ли сдвиг показателей в одном

направлении более существенным, чем в другом. Различия стали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

1. Клинический метод исследования. Через 24 часа после оперативного вмешательства отмечался сильный послеоперационный отек в зоне операции у 28%. У остальных пациентов отека не отмечали, или он был незначительным. Послеоперационным осложнением можно было назвать расхождение швов, которое у нас отмечалось у 14% пациентов. Кроме того, снижение функции зубов определяли по их подвижности. Подвижность зуба второй степени (вестибуло-оральное и медио-дистальное) наблюдалось у 14% пациента. В процессе динамического наблюдения показаний к удалению сохранённых зубов, а также рецидива патологического процесса у пациентов выявлено не было. Снятие швов проводилось на 7–10 день, с этого времени происходит восстановление жевательной функции зуба.

2. Рентгенологический и денситометрический методы. Рентгенография значительно облегчает процесс наблюдения на промежуточных этапах лечения. Нами отмечено, что в подавляющем большинстве случаев размеры очагов деструкции кости, выявленные при рентгенологическом исследовании, имеют существенно меньшие размеры, чем имеющиеся в действительности очаги деструкции, обнаруженные во время операции. Различия обусловлены погрешностями рентгеновского изображения [3]. Рентгенологическое исследование проводилось до оперативного вмешательства (рис. 1) и в динамике, после зубосохраняющей операции (рис. 2).

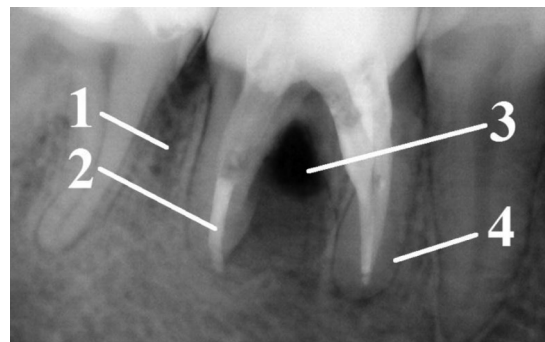


Рис. 1. Рентгенологическое обследование пациента после эндодонтического лечения перед зубосохраняющей операцией – гранулэктомией. Дентальный рентгенаппарат IRIX 70 C Trophy, Франция. Увеличение 1×1. Описание: 1. Губчатая костная ткань; 2. Пломбировочный материал; 3. Гранулема; 4. Корень зуба

На рентгенограммах, выполняемых в сроки 3 дня, 7 дней и 30 дней отличия в снимках не значительны. По нашим наблюдениям восстановление костного дефекта челюстной кости завершилось к 180 дню послеоперационного периода, к этому времени отмечалось восстановление костного дефекта с образованием новой, очень зернистой костной ткани и появлением рисунка костной ткани (рис. 2). В сроки 1 год и более структура тканей в области заполненного дефекта не отличается от окружающей костной ткани.

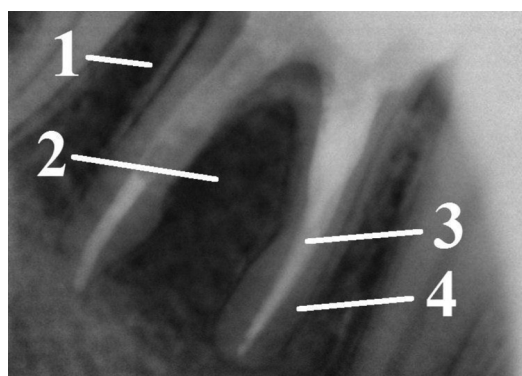


Рис. 2. Рентгенологическое обследование через 180 дней после вмешательства с организацией в ране кровяного сгустка. Дентальный рентгенаппарат IRIX 70 C Trophy, Франция. Увеличение 1×1. Описание: 1. Губчатая костная ткань; 2. Новообразованная костная ткань; 3. Пломбировочный материал; 4. Корень зуба

Плотность костной ткани на рентгеновских снимках в компьютерной программе Windows Trophy 5.0. изменялась на всем периоде исследований. Плотность костной ткани без патологии составляет 145 у.е. Плотность костной ткани на месте гранулемы не более 20 у.е. На 3-й и 7-й день условные единицы оптической плотности кости составляли 4 у.е. и 7 у.е. соответственно. К 30 дню плотность кости увеличилась до

25 у.е. На 180-й день она определилась как 143 у.е. (Диаграмма № 1).

3. Люминесцентно-гистологические методы. При исследовании материала полученного из раны после заполнения ее кровяным сгустком и окрашенного по методу Falck-Hillarp (1969) [9] нами было обнаружено: на 3-й и 7-й день зачатки костных пластинок имеют сетчатую структуру и располагаются не упорядоченно. При формировании костных пластинок в них накапливаются катехоламины и серотонин. Появляются остеобласты, остеокласты и плазматические клетки около 4–5 на 1 поле зрения. На 30 день после операции в материале заметно образование широкопетливой костной ткани, но выражено слабо. Появляются нелюминесцирующие остециты, которые находятся между костными пластинками. Костные пластинки слабо люминесцируют, по периферии имеют множество ядер. К 180 дню костные пластинки люминесцируют больше, имеют плотную структуру (рис. 3). На 180 день увеличивается содержание катехоламинов и серотонина в тучных клетках окружающих костную ткань. На 360 день костная ткань по форме, структуре пластинок и их свечению не отличается от нормальной костной ткани.

При исследовании формирующейся кости на гистамин по методу С. Cross (1971) [10] нами было обнаружено, что на 3-й и на 7-й день имеются люминесцирующие эозинофилы. На 30 день в материале, 1 на 4 клеток, встречаются макрофаги, в цитоплазме которых люминесцирует надъядерное пространство и ядро, содержащее гистамин. Остальные структурные элементы гистамин не содержит. На 180 день между пластинками в основном имеются остециты, остеобласты люминесцируют полностью, но очень слабо. Через 360 дней костные пластинки имеют плотную структуру и полностью люминесцируют. Не люминесцируют остециты, образуя общий единый каркас.

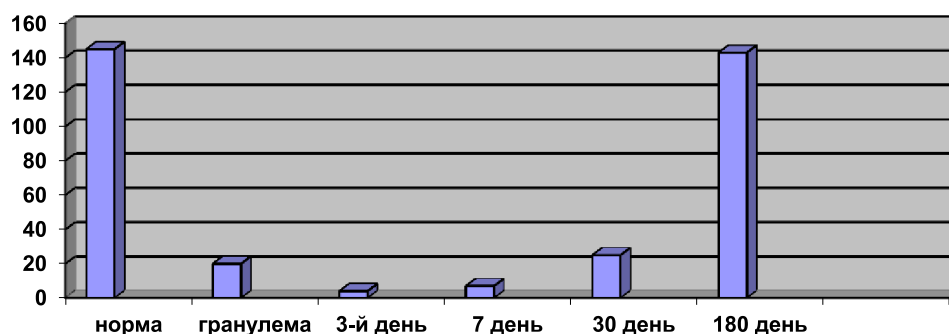


Диаграмма № 1. Анализ плотности костной ткани на рентгеновских снимках после зубосохраняющих операций с применением кровяного сгустка в компьютерной программе Windows Trophy 5.0

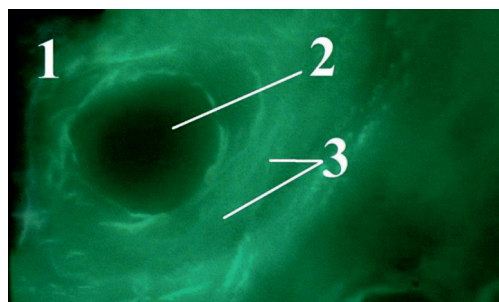


Рис. 3. Окраска материала по методу Falck-Hillarp (1969) [9]. Материал взят на 180 день после операции. 1. Остеоноподобная структура; 2. Гаверсов канал; 3. Костные пластинки. Микроскоп МЛ-6. Увеличение 10×10

Процесс ремоделирования костной ткани идет с увеличением числа макрофагов. В формирование костной ткани вовлекаются нейромедиаторы: катехоламины, серотонин, гистамин. Формирование костных пластинок происходит при увеличении катехоламинов, серотонина и увеличении сульфатированности гепарина в них и тучных клетках. Содержание катехоламинов и серотонина повышается к 30 суткам после операции, что связано с дифференцировкой клеток, а далее идет снижение их до показателей здоровых пациентов в связи с нормализацией костной ткани. Содержание гистамина в костных структурах так же увеличивается к 30 суткам, за исключением макрофагов, где он остается ниже уровня у здоровых пациентов. Максимальное его повышение в этих клетках происходит на 3, 30 и 180 день. При исследовании катехоламинов в костных пластинках можно видеть, что их содержание снижено до 30 дня. На 30 день наблюдается максимальный пик этого вещества, а далее происходит снижение практически до уровня здоровых пациентов. Такой же процесс наблюдается в динамике серотонина и гистамина. Важно подчеркнуть, что содержание всех трех аминов на 360 день несколько ниже, чем у здоровых людей. Тучные клетки определяются только при заживлении. У здоровых пациентов и на 360 день они не определяются. В плазматических и макрофагах имеется та же тенденция, что и в костных пластинках. Наиболее низкая концентрация нейромедиаторов приходится на гранулему. Содержание серотонина максимально повышено до 30 дня и далее происходит его снижение.

4. Специальные методы исследования. При исследовании гликозаминогликанов (GAG) здоровой ткани весь материал окрашен ортохромно (рис. 4). Это говорит о том, что костные пластинки содержат слабо сульфатированный гепарин.

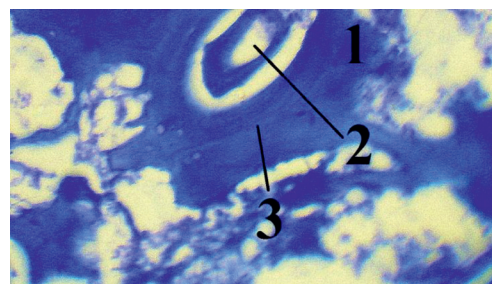


Рис. 4. Окраска препарата по методу А. Унна на 180 день после операции.

1. Остеоноподобная структура;
2. Гаверсов канал; 3. Костные пластинки.
Микроскоп МЛ-6. Увеличение 10×10

При окрашивании препарата по методу Унна на 3-й и 7-й день после операции определяются плазматические клетки, которые имеют округлую форму с эксцентрично расположенным ядром, 4–5 клеток в 1 поле зрения. К 30 дню появляются тучные клетки, 1 на 3 поля зрения, определяется дегрануляция этих клеток, при этом гранулы окрашены γ -метахроматично. Рыхло располагаются остеонеподобные структуры. На 180 день костные пластинки окрашены β -хроматично с частичной γ -метахромазией, 5–7 пластинок плотно окружают Гаверсов канал. Тучные клетки метахроматичные, веретенообразной формы, сужающиеся к концу и расширяющиеся к середине клетки. Плазматические клетки окрашены в голубой цвет, 2 клетки в 1 поле зрения. Видны 3 плазматические клетки в 1 поле зрения. На 360 день метахроматично окрашены все структуры костной ткани. Определяются распадающиеся тучные клетки с выбросом единичных гранул.

Формирование костной ткани отражается и на содержании сульфатированного гепарина. При окончательном формировании костных пластинок, сульфатированность гепарина увеличивается. Это происходит на 180-й день после операции. С окраской препарата по методу Унна установлено, что формирование пластинок происходит с появлением метахроматичности.

Выводы

Анализируя данные, установим, что на рентгеновских снимках полное восстановление костного дефекта челюстной кости с образованием новой костной ткани завершилось к 6-му месяцу послеоперационного периода. К сравнению, по нашим данным, сочетание кровяного сгустка с костной стружкой, полученной во время операции, сокращало срок восстановления костной ткани более чем в два раза. Чем больше времени проходит с момента операции, тем

плотность костной ткани увеличивается и достигает нормы, в сравнении к здоровой костной ткани, к 180 дню после операции.

Таким образом, стремление сохранять и восстанавливать функцию зубов, вовлеченных в патологический процесс, приводит к поиску наилучших заместительных материалов для восстановления послеоперационного дефекта. При заполнение костного дефекта исключительно кровяным сгустком возможно инфицирование периапикальных тканей с возникновением послеоперационных осложнений. Использование только кровяного сгустка приводит к значительной потере костной массы, вследствие резорбции костной ткани, в послеоперационном периоде. Несмотря на все сказанное, после вмешательства сохраняется устойчивость зуба в альвеолярном отростке и происходит восстановление функции зуба, что необходимо для полноценного участия в акте жевания.

На основании собранного материала нами сделан вывод, что применение лишь кровяного сгустка в ране считаем не целесообразным. Сочетание применения кровяного сгустка и заместительного материала с адекватным хирургическим вмешательством является ключом к успеху при зубосохраняющих операциях, что способствует повышению уровня жизни больного.

Список литературы

1. Артюшкевич А.С. Трофимова Е.К. Клиническая периодонтология. — Минск. «Интерпрессервис» 2002. — С. 121–122.
2. Безруков В.М., Григорьянц Л.А., Рабухина Е.А., Бадалян В.А. Амбулаторная хирургическая стоматология. — М., 2004.
3. Иорданишвили А.К., Гололобов В.Г., Усиков Д.В. Оценка эффективности применения современных имплантационных материалов // Terra Medical стоматология. — 2003. — № 2. — С. 28–32.
4. Любовева Л.А. Люминесцентно-гистохимическое исследование аминоксодержащих структур костного мозга, тимуса и крови при действии нейромедиаторов и антигенов: Автореф. дисс. докт. биол. наук. — М., 1994.
5. Московский А.В. Клинико-иммунологическое обследование пациентов при патологии зубов и пародонта / А.В. Московский, Л.А. Любовева, А.В. Шумский // Динамика исследований: материалы 4-ой международной науч.-практ. конф. — София: Изд-во «Бял Град-БГ» 2008. — С. 17–19.
6. Прохвятилов Г.И., Гололобов В.Г., Иорданишвили А.К., Ковалевский А.М., Усиков Д.В. Заживление костных дефектов челюсти под воздействием различных имплантационных материалов // Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии. Гистогенез и регенерация тканей: Материалы научной конференции 7–8 апреля 2004 года. — СПб., 2004. — С. 130–131.
7. Усиков Д.В. Экспериментально-клиническая оценка эффективности применения различных имплантационных

материалов для замещения костной ткани при операциях на челюстях: Автореф. дис. канд. мед. наук. — СПб., 2005. — 20 с.

8. Угланов Ж.Ш. Анализ сопоставлений рентгенологических и клинических данных при диагностике периапикальных деструктивных изменений // «Вестник КазНМУ». — Алмата, 2010. — № 1. — С. 116–119.

9. Falck B., Hillarp N.A., Thieme G., Torp A. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. J Histochem Cytochem. — 1969. — № 10. — P. 348–354.

10. Cross S.A., Ewen S.W., Rost E.W. A study of methods a vailable for cytochemical localisation of histamine by fluorescence induced with ophtaldehydepracetalddehyde. Histochem J. — 1971; 3:6: 471–476.

References

1. Artjushkevich A.S. Trofimova E.K. Klinicheskaja periodontologija. Minsk. «Interpresservis» 2002. pp. 121–122.
2. Bezrukov V.M., Grigor'janc L.A., Rabuhina E.A., Badaljan V.A. Ambulatornaja hirurgicheskaja stomatologija. M., 2004.
3. Iordanishvili A.K., Gololobov V.G., Usikov D.V. Ocenka jeffektivnosti primenenija sovremennyh implantacionnyh materialov // Terra Medical stomatologija. 2003. no. 2. pp. 28–32.
4. Ljubovceva L.A. Ljuminescentno-Gistohimicheskoe issledovanie aminosoderzhashhih struktur kostnogo mozga, timusa i krovi pri dejstvii nejromediatorov i antigenov: Avtoref. diss...dokt. biol. nauk. M., 1994.
5. Moskovskij A.V. Kliniko-immunologicheskoe obsledovanie pacientov pri patologii zubov i parodonta / A.V. Moskovskij, L.A. Ljubovceva, A.V. Shumskij // Dinamika issledovanij: materialy 4-oj mezhdunarodnoj nauch.-prakt. konf. Sofija: Izd-vo «Bjal Grad-BG» 2008. pp. 17–19.
6. Prohvatilov G.I., Gololobov V.G., Iordanishvili A.K., Kovalevskij A.M., Usikov D.V. Zazhivlenie kostnyh defektov cheljusti pod vozdejstviem razlichnyh implantacionnyh materialov // Fundamental'nye i prikladnye problemy gistologii. Gistogenez i regeneracija tkanej: Materialy nauchnoj konferencii 7–8 aprelja 2004 goda. Spb., 2004. pp. 130–131.
7. Usikov D.V. Jeksperimental'no-klinicheskaja ocenka jeffektivnosti primenenija razlichnyh implantacionnyh materialov dlja zameshhenija kostnoj tkani pri operacijah na cheljustjah: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Spb., 2005. 20 p.
8. Uglanov Zh.Sh. Analiz sopostavlenij rentgenologicheskikh i klinicheskikh dannyh pri diagnostike periapikal'nyh destruktivnyh izmenenij // «Vestnik KazNМУ». Almata, 2010. no. 1. pp. 116–119.
9. Falck B., Hillarp N.A., Thieme G., Torp A. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. J Histochem Cytochem. 1969. no. 10. pp. 348–354.
10. Cross S.A., Ewen S.W., Rost E.W. A study of methods a vailable for cytochemical localisation of histamine by fluorescence induced with ophtaldehydepracetalddehyde. Histochem J. 1971; 3:6: 471–476.

Рецензенты:

Диомидова В.Н., д.м.н., профессор, декан медицинского факультета ФГБОУ ВПО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»;

Матвеев Р.С., д.м.н., заведующий кафедрой стоматологии АУ Чувашии «Институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения и социального развития Чувашской Республики.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

УДК 616.22-072.1: 615.468.4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПЕРЕВЯЗОЧНОГО СРЕДСТВА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНО-ОБСТРУКТИВНЫМИ ПРОЦЕССАМИ В ЗАКРЫТЫХ ПОЛОСТЯХ ЛОР-ОРГАНОВ

Харькова Н.А.*ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко», Минздрава России, Воронеж, e-mail: legioner_123@mail.ru*

Послеоперационное ведение пациентов, перенесших хирургическое лечение на верхнечелюстном синусе, должно предусматривать наличие арсенала средств эффективной борьбы с грибковыми колониями и другой патогенной флорой, а также с тканевой обструкцией придаточных синусов. Применение широко известных на сегодняшний день средств – мукорегуляторов, противоотечной и антибактериальной терапии, недостаточно для качественной послеоперационной реабилитации. Необходим поиск и разработка новых методов реабилитации больных с верхнечелюстными синуситами. С использованием полимерного материала, состоящего из природного полимера – полисахарида альгината натрия и введенного в него лекарственного препарата у пациентов с верхнечелюстным синуситом, разделенных на две группы: основную, 75 человек, у которых применяли гелевые диски «Колетекс», и контрольную, включавшую 70 человек, пролеченных по стандартным методикам. Предложен способ пластики патологической зоны верхней челюсти, при котором на костный дефект укладывали гелевый диск «Колетекс-гель-АДЛ», затем слизисто-надкостничным лоскутом восстанавливали целостность передней стенки гайморовой пазухи. Гелевый диск содержал лекарственную композицию из антисептика диоксида и анестетика лидокаина. Благодаря регулируемому транспорту препаратов из гелевой композиции в рану, а раневого секрета в полифункциональную депо-систему отмечена возможность уменьшения дозы и кратности парентерального введения лекарственных препаратов. Использование депо-материала позволило изменить схему операции и устранить наложение синоназального соустья, не обеспечивающего дренажную функцию. Доказано, что за счет мукоцилиарного транспорта слизистый секрет перемещается через вновь образованное соустье к естественному соустью пазухи, что обеспечивает адекватную послеоперационную санацию патологического очага при верхнечелюстных синусах. Показана высокая лечебная эффективность и безопасность в использовании материала; улучшение качества жизни больных; существенная экономия трудовых и материальных ресурсов за счет снижения времени госпитализации ЛОР больных на 7–10 дней в сравнении с общепринятыми методами лечения.

Ключевые слова: верхнечелюстные синуситы, гелевые депо-материалы, «Колетекс-гель-АДЛ»

THE EFFECTIVENESS OF POLYFUNCTIONAL DRESSING MATERIALS IN POSTOPERATIVE REHABILITATION OF PATIENTS WITH PURULENT OBSTRUCTIVE PROCESSES IN CLOSED CAVITIES OF ENT-ORGANS

Kharkova N.A.*Voronezh State Medical Academy, Voronezh, e-mail: legioner_123@mail.ru*

Postoperative management of patients who underwent maxillary sinus surgery requires availability of a wide range of effective means against fungal colonies and other pathogenic bacteria as well as against paranasal sinuses tissue obstruction. The application of widely recognized up-to-date antiedemic and antibacterial agents (mucoregulators) does not seem enough for effective postoperative rehabilitation. It requires search and development of innovative methods for rehabilitation of patients with maxillary sinusitis. Treatment of patients with maxillary sinusitis was performed by using Koletex-Gel-ADL, the polymeric material impregnated with medicinal preparations. A plastic surgical procedure for pathologic conditions of the maxillary sinus has been suggested. The procedure involves covering of the bone defect with Koletex-Gel-ADL disc followed by restoration of the maxillary sinus front wall continuity with the mucoperiosteal flap. Due to the regulated transport of agents from the gel composition into the wound and the wound secretion – into the polyfunctional depot system, it has become possible to reduce the dose size and the frequency of extrabuccal administration. The use of repository materials has allowed to change the operation scheme and to avoid placing of sinonasal fistula, which does not ensure drainage. The application of the material has revealed the following: high therapeutic effectiveness and safety, patients' life quality improvement, significant saving in labor and material resources consumption due to reducing of ENT patients hospitalization period by 7–10 days in comparison with conventional methods of treatment.

Keywords: maxillary sinusitis, gel-based repository materials, Koletex-Gel-ADL

Хирургическое лечение больных с хронической патологией верхнечелюстных синусов в стадии обострения, с наличием грибковых колоний и другой патогенной флоры, а также с тканевой обструкцией придаточных синусов заключается в удалении измененных тканей и санации патологического содержимого пазухи [1], которое про-

водится традиционными хирургическими или эндоскопическими методами. Авторы не приходят к единому мнению о способах хирургического лечения и эффективности эндоскопических доступов, особенно при деструкции стенок пазух [2, 3, 4].

В настоящее время у пациентов, перенесших хирургическое лечение на

верхнечелюстном синусе, процент рецидивов и реопераций не только не уменьшаются, но и имеет тенденцию к росту [5].

Следует учитывать, что восстановление физиологичной вентиляции верхнечелюстного синуса во время хирургического лечения и в послеоперационном периоде – залог долгосрочного успеха в лечении верхнечелюстного синусита [6].

Поэтому в послеоперационном периоде недостаточно применения мукорегуляторов, противоотечной и антибактериальной терапии. Необходим поиск и разработка новых методов реабилитации больных с верхнечелюстными синуситами [7].

Цель исследования: разработка способов лечения и реабилитации больных с осложненными формами верхнечелюстного синусита с использованием гелевых перевязочных материалов, позволяющих обеспечить пролонгированное дозированное поступление лекарства из гелевого полифункционального средства в очаг воспаления.

Материалы и методы исследования

Нами обследовано и пролечено 145 пациентов с верхнечелюстным синуситом, находившимися в оториноларингологическом отделении БУЗ ВО ВГКБ № 17, г. Воронежа. Пациенты разделены на две группы: основную, 75 человек, у которых применяли в качестве перевязочного средства депо-материал «Колетекс», и контрольную, включавшую 70 человек, пролеченных по стандартным методикам.

В основной группе интраоперационно и в послеоперационном периоде мы использовали материал «Колетекс», состоящий из природного полимера – полисахарида альгината натрия и введенного в него лекарственного препарата. Альгинат натрия – это соль альгиновой кислоты, обладающий гемостатическим эффектом, способствующий некролизу, подавляющий тканевое воспаление. Его получают из бурых морских водорослей. Набухая под действием отделяемого из полости носа, альгинат переходит

в гелевую форму, мягким слоем располагаясь на поверхности послеоперационной раны и слизистых оболочках, обеспечивает атравматичность и делает процедуру перевязок более щадящей. Количество перевязок практически сводится к нулю, что особенно важно в хирургической практике на ЛОР органах, где зона операций располагается в закрытых полостях.

Гель способствует клеточной миграции, эвакуирует патологическое отделяемое бактериального характера из полости носа, хорошо санирует полость носа. Полимерный альгинат выполняет еще одну роль: он является «депо» для введения в него лекарства, что обеспечивает пролонгированный, до месяца, выход лекарственного препарата из гелевого диска в патологический очаг. Лекарственный компонент располагается в гелевой основе, что обеспечивает немедленное после наложения повязки поступление в патологический очаг. За счет постепенного высвобождения лекарственного компонента обеспечивается пролонгированное его поступление в очаг воспаления в строго определенной концентрации, требуемой по медицинским показаниям.

Хирургическое лечение верхнечелюстного синусита с доступом через переднюю стенку (рис. 1) с использованием эндоскопа является самым малоинвазивным и эффективным способом, при локализации патологических процессов и инородных тел в полости синуса, а также при деструкции стенок придаточного синуса (рис. 2).

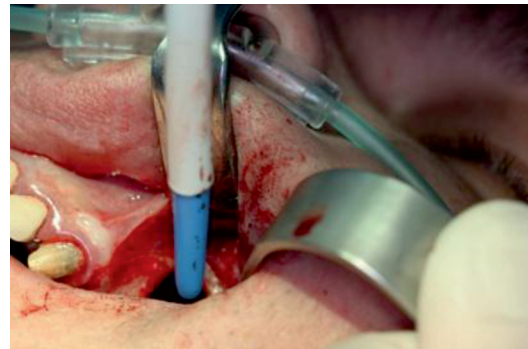


Рис. 1. Вскрытие передней стенки синуса

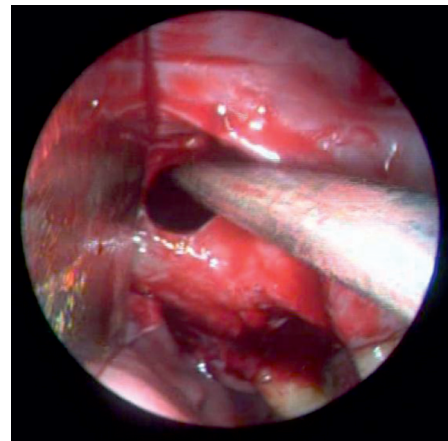
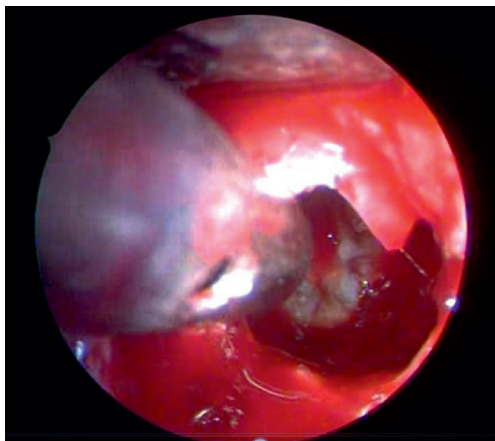


Рис. 2. Эндоскопическая санация придаточного синуса носа, синусотомия

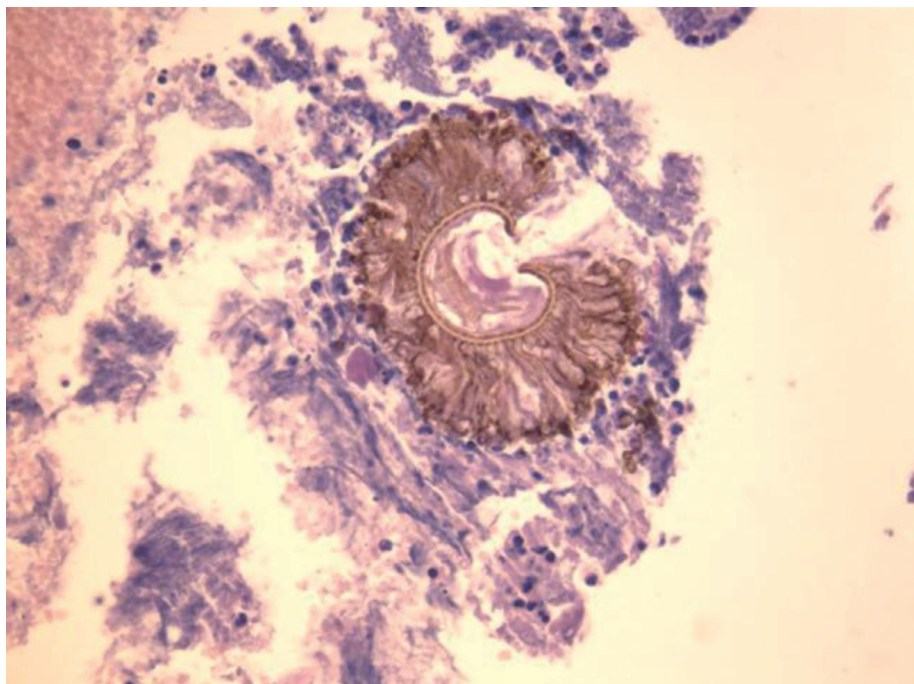


Рис. 3. Гистологическая картина грибкового верхнечелюстного синусита

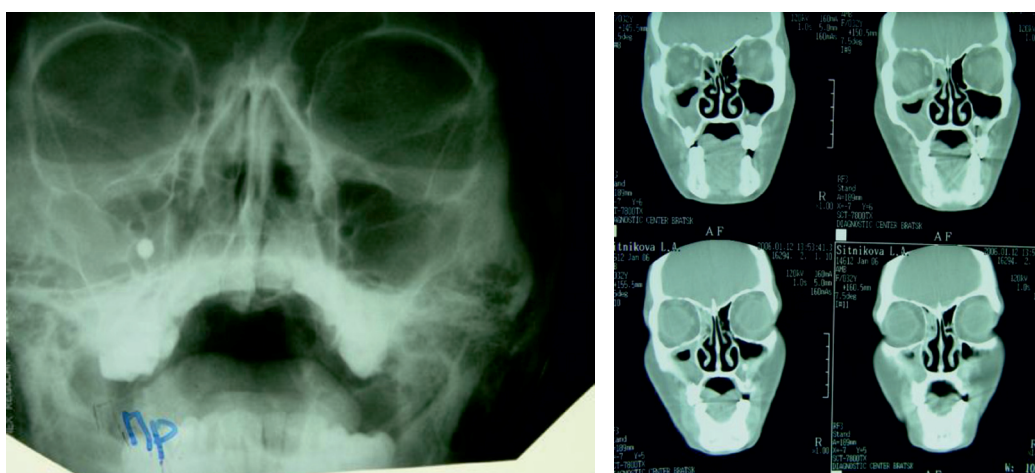


Рис. 4. Совпадение рентгенологической картины и КТ при грибковом синусите

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту (n = 145)

Пол	Возраст (в годах)					всего	%
	21–30	31–40	41–50	51–60	> 60		
Женщины	33 (22,8%)	6 (4,1%)	12 (8,3%)	33 (22,8%)	4 (2,8%)	86	59,3%
Мужчины	6 (4,1%)	8 (5,5%)	29 (20,0%)	8 (5,5%)	8 (5,5%)	59	40,7%
Всего	14	41	40	12	14	145	100
% от общего количества	9,7%	28,3%	27,6%	8,3%	9,7%		

Примечание. $P > 0,05$ статистически значимых различий не выявлено.

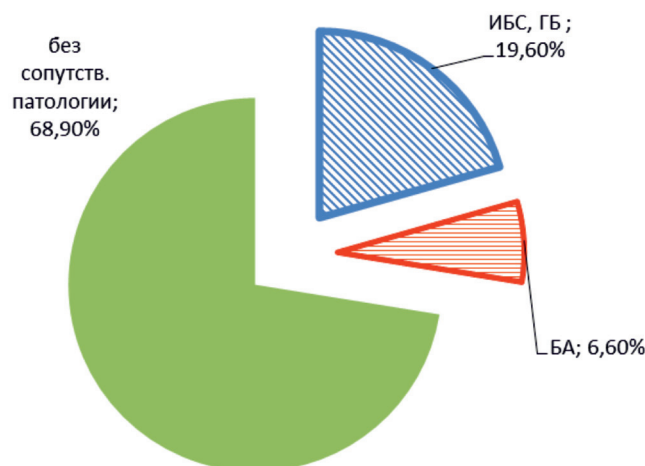


Рис. 5. Соотношения больных с сопутствующей патологией

Ведущими этиологическими факторами у обследованного нами контингента пациентов являлись: наличие патологического гнойно-обструктивного процесса в полости верхнечелюстного синуса, инородных тел (пломбировочного материала и/или колонии грибов), деструкция костных стенок и воспалительные изменения слизистой оболочки синуса, развившиеся на фоне верхнечелюстного синусита (рис. 3). Сопутствующие осложнения: орбитальные, остеоиты стенок придаточных пазух, сопровождающиеся реактивными отеками мягких тканей лица, менингоэнцефалиты, абсцессы мозга. Нередко больные в анамнезе указывали предварительное лечение у стоматологов.

Многие больные длительно не обращались за медицинской помощью, занимались самолечением. В результате чего более 38% пациентов поступало в экстренном порядке в тяжелом состоянии.

По полу и возрасту распределение больных выглядит следующим образом (табл. 1):

Из табл. 1 следует, что подавляющее число пациентов (55,90%) принадлежало к категории трудоспособных, возраст 31 до 50 лет.

Всем больным проводили стандартное обследование: анализ крови на группу и резус принадлежность, ВИЧ, сифилис, гепатит В и С, клинический анализ крови, биохимия крови (глюкоза, печеночные пробы, белок, щелочная фосфатаза, общий анализ мочи, ЭКГ. С помощью точных визуализационных методов – рентгенографии и компьютерной томографии придаточных пазух носа уточняли локализацию патологического очага (рис. 4).

Многие пациенты имели сопутствующие заболевания (рис. 5), что существенно ограничивало возможность использования широко арсенала антибиотиков и других лекарственных средств, необходимых для реализации схем лечения верхнечелюстного синусита.

Результаты исследования и их обсуждение

Мы предложили способ пластики верхнечелюстного синусита, заключающийся

в следующем. Доступ в пазухи выполняют с использованием эндоскопа. На костный дефект укладывают гелевый диск «Колетекс-гель-АДЛ», затем при помощи слизисто-надкостничного лоскута восстанавливают целостность передней стенки гайморовой пазухи. «Колетекс-гель-АДЛ» содержит лекарственные препараты: антисептик диоксида, и анестетик лидокаина. Структура депо-материала позволяет осуществлять регулируемый транспорт включенных в него фармакологических препаратов и гелевой композиции в рану. При этом раневой секрет диффундирует в полифункциональную депо-систему. Такой феномен обеспечивает усиление заживления послеоперационных ран, подавляет раневую инфекцию, стимулирует рост грануляционной ткани, уменьшает болевую импульсацию. Это даёт возможность уменьшить дозу и кратность парентерального введения лекарственных препаратов за счет непосредственного подведения их к зоне хирургического вмешательства. Используемая ягелевая композиция в виде дисков служит корсетом, препятствующим пролобированию тканей через костный дефект передней стенки придаточного синуса.

Мы отказались от наложения синоназального соустья, которое не обеспечивает дренажной функции. Клиническое наблюдение с использованием окрашенной частицы, введенной в гайморову пазуху интраоперационно, достоверно доказало, что за счет мукоцилиарного транспорта окрашенная частица вместе со слизистым секретом диффундирует через вновь образованное соустье и направляется к естественному соустью пазухи.

Таблица 2

Сравнительная характеристика частоты встречаемости клинических признаков в послеоперационном периоде по группам исследования

жалобы	Основная группа (+ «Колетекс»)		Контрольная группа (традиционное лечение)	
	боль	отек	боль	отек
1-е сутки после операции	8 (25,8 %)	31 (100,0 %)	27 (38,57 %)	70 (100 %)
3-и сутки после операции	2 (6,5 %)*	4 (12,9 %)**	11 (14,28 %)*	38 (54,28 %)**
7-ые сутки после операции	0 (0 %)**	0 (0 %)**	13 (5,71 %)**	11 (14,28 %)**

Пр и м е ч а н и е . * $p < 0,05$ статистически значимые различия по сравнению с 1-ми сутками, ** $p < 0,001$ статистически значимые различия по сравнению с 1-ми сутками.

При saniрующих операциях на верхнечелюстных синусах необходима и эндоскопическая санация решетчатого лабиринта, так как эти структуры связаны между собой как в анатомическом, так и в эволюционном плане. Гайморова пазуха в процессе эволюции отшнуровалась от решетчатого лабиринта, поэтому воспалительный процесс не может существовать изолированно только в гайморовой пазухе при хроническом гайморите, он также распространяется на клетки решетчатого лабиринта.

Параллельно с санацией гайморовой пазухи необходимо выполнять санацию решетчатого лабиринта с последующим введением локально в эту проекцию депо-материала на гелевой основе «Колетекс-гель-АДЛ».

При использовании полифункциональных материалов «Колетекс-гель-АДЛ» и физиотерапии в ранний послеоперационный период мы выявили ускорение процессов заживления, снижение количества неблагоприятных последствий и осложнений.

Проводя сравнение больных, прооперированных с использованием полифункционального перевязочного средства «Колетекс-гель-АДЛ», и больных, прооперированных по общепринятой методике, установлено, что единственным осложнением было нарушение чувствительности зубов на стороне операции. Это связано с локализацией патологического процесса в области дна верхнечелюстного синуса, проведением манипуляций в области верхушек корней зубов и наложением перевязочного средства «Колетекс-гель-АДЛ», содержащего анестетик.

Распределение клинических признаков в группах исследования выглядело следующим образом (табл. 2)

По качеству реабилитационного периода более лучшие результаты наблюдаются при использовании полифункционального перевязочного средства на гелевой основе «Колетекс» и, как следствие, без пролабирания мягких тканей в полость верхнечелюстного синуса и изолированной раневой поверхности от полости верхнечелюстного синуса костной пластинкой.

люстного синуса и изолированной раневой поверхности от полости верхнечелюстного синуса костной пластинкой.

Выводы

Использование лечебных депо-материалов в хирургической ЛОР практике обладает высокой лечебной эффективностью. Материал «Колетекс-гель-АДЛ» удобен и безопасен в использовании, позволяет улучшить жизни больных за счет направленного пролонгированного подведения лекарственных средств к раневым поверхностям. Использование этого депо-материала позволяет сократить время госпитализации пациентов с верхнечелюстными синуситами на 7–10 дней за счет повышения эффективности терапии и значительного снижения вероятности возникновения послеоперационных осложнений.

Список литературы

1. Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Изотова Г.Н. Острый гнойный синусит: современные представления // Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 11. – С. 48–52.
2. Сысолятин С.П., Логинова О.В. и др. 2009, Сысолятин С.П., Логинова О.В., Солоп М.В. Выбор эндоскопического доступа при лечении одонтогенного верхнечелюстного синусита // Материалы международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии». – СПб., 2009. – С. 220.
3. Lee J.H. Canine fossa puncture along with endonasal endoscopy for the management of fungal balls in the maxillary sinus. // Clin Otolaryngol. – 2010 Dec. – № 35(6). – P. 512–513.
4. Kim E., Duncavage J.A. Prevention and management of complications in maxillary sinus surgery. // Otolaryngol Clin North Am. – 2010 Aug. – № 43(4). – P. 865–873.
5. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Азатян А.С., Крамной А.И. Мукоцилиарный транспорт и двигательная активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа у больных хроническим полипозным риносинуситом // Вестник оториноларингологии. – 2008. – № 2. С. 10–13.
6. Хайманова Ю.В., Косяков С.Я. Морфологические и функциональные особенности слизистой оболочки верхних дыхательных путей и среднего уха и способы их изучения // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 3. – С. 104–109.
7. Пискунов С.З., Харченко В.В. Новые данные о морфологии полости носа и морфологических структурах околоносовых синусов // Вестник оториноларингологии. – 2011. – № 1. – С. 8–12.

References

1. Kunel'skaja N.L., Turovskij A.B., Izotova G.N. Ostryj gnojnyj sinusit sovremennye predstavlenija // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2009. no. 11. pp. 48–52.
2. Sysoljatin S.P., Loginova O.V. i dr. 2009, Sysoljatin S.P., Loginova O.V., Solop M.V. Vybor jendoskopicheskogo dostupa pri lechenii odontogenno verhnecheljustnogo sinusita // Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Fundamental'nye i prikladnye problemy stomatologii». SPb., 2009. p. 220.
3. Lee J.H. Canine fossa puncture along with endonasal endoscopy for the management of fungal balls in the maxillary sinus // Clin Otolaryngol. 2010 Dec. no. 35(6). pp. 512–513.
4. Kim E., Duncavage J.A. Prevention and management of complications in maxillary sinus surgery // Otolaryngol Clin North Am. 2010 Aug. no. 43(4). pp. 865–873.
5. Kozlov V.S., Shilenkova V.V., Azatjan A.S., Kramnoj A.I. Mukociliarnyj transport i dvigatel'naja aktivnost' ciliarnogo apparata slizistoj obolochki nosa u bol'nyh hronicheskim polipoznym rinosinusitom // Vestnik otorinolaringologii. 2008. no. 2. pp. 10–13.

6. Hajmanova Ju.V., Kosjakov S.Ja. Morfologicheskije i funkcional'nye osobennosti slizistoj obolochki verhnih dyhatel'nyh putej i srednego uha i sposoby ih izuchenija // Vestnik otorinolaringologii. 2012. no. 3. pp. 104–109.

7. Piskunov S.Z., Harchenko V.V. Novye dannye o morfologii polosti nosa i morfologicheskikh strukturah okolonosovyh sinusov // Vestnik otorinolaringologii. 2011. no. 1. pp. 8–12.

Рецензенты:

Сливкин А.И., д.фарм.н., декан фармацевтического факультета ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет», Минобрнауки России, г. Воронеж;

Андреев А.А., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко», Минздрава России, г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

УДК 612.67:616.31 (470.063)

КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ГРАЖДАН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

Хорева О.О., Муравьева В.Н.

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, e-mail: ksdsgma-100@yandex.ru

Оценены состояние стоматологического здоровья граждан учреждений социальной защиты населения и наличие стоматологических заболеваний у них. Каждый четвертый гражданин (25,3 %) оценил состояние своего здоровья как плохое, 60,5 % граждан геронтологических учреждений социальной защиты нуждаются в постоянном уходе или могут ограниченно ухаживать за собой. На состояние стоматологического здоровья влияют обострение хронических заболеваний со стороны сердечно-сосудистой (47,8 %) и нервной систем (27,9 %), желудочно-кишечного тракта (27,9 %). Анализ корреляции клинико-социальных факторов и состояния стоматологического здоровья у граждан пожилого возраста выявил положительные связи с общей оценкой состояния здоровья, продолжительностью регулярного ухода и частотой гигиенического ухода за полостью рта, наличием вредных привычек в прошлом (курение, чрезмерное употребление алкогольных напитков, малоподвижный образ жизни). Высок процент удаленных зубов у граждан стационарных учреждений социальной защиты (97,5 %). Исследование выявило зависимость частоты ухода за полостью рта и самооценкой состояния своего стоматологического здоровья.

Ключевые слова: стоматологическое здоровье, пожилой возраст, старческий возраст, учреждения социальной защиты

CLINIKO-SOCIAL FACTORS OF STOMATOLOGIC HEALTH OF THE CITIZENS OF ADVANCED AGE LIVING IN GERONTOLOGICAL ESTABLISHMENTS OF SOCIAL PROTECTION OF THE POPULATION OF STAVROPOL REGION

Khoreva O.O., Muraveva V.N.

Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: ksdsgma-100@yandex.ru

The condition of stomatologic health of citizens of establishments of social protection of the population and existence of stomatologic diseases at them are estimated. Every fourth citizen (25,3 %) estimated a condition of the health as bad, 60,5 % of citizens of gerontological establishments of social protection need a permanent care or can look after themselves restrictedly. Influence a condition of stomatologic health an exacerbation of chronic diseases from cardiovascular (47,8 %) and nervous systems (27,9 %), a digestive tract (27,9 %). The analysis of correlation of cliniko-social factors and a condition of stomatologic health at citizens of advanced age revealed positive communications with the general assessment of a state of health, duration of regular leaving and frequency of hygienic care of an oral cavity, existence of addictions in the past (smoking, the excessive use of alcoholic beverages, an inactive way of life). The percent of the extracted teeth at citizens of stationary establishments of social protection (97,5 %) is high. Research revealed dependence of frequency of care of an oral cavity and a self-assessment of a condition of the stomatologic health.

Keywords: stomatologic health, advanced age, senile age, establishments of social protection

Проблема повышения качества жизни граждан пожилого возраста находится в числе приоритетных направлений развития социальной политики государства. Одним из ключевых компонентов качества жизни граждан пожилого возраста является стоматологическое здоровье [1, 5, 6, 8].

Для всех возрастных категорий, включая пожилых и старых людей, исходя из целей стоматологического здоровья, разработанных европейским региональным бюро ВОЗ до 2020 года, у 90 % контингента пожилого населения должна быть полноценная окклюзия (естественная или восстановленная протезами), при этом число лиц без зубов не должно превысить 1 % [3].

Возрастные изменения негативным образом отражаются на состоянии стоматологического здоровья граждан пожилого

и старческого возраста [1, 2, 7]. Отмечается снижение активности посещений врача-стоматолога, что является неблагоприятной тенденцией, учитывая возрастающую необходимость и объем оказываемой стоматологической помощи [1, 4, 5], низкие базовые знания, которые не обеспечивают должного уровня стоматологического здоровья [9].

Цель исследования: изучение влияния клинико-социальных факторов на состояние стоматологического здоровья граждан пожилого возраста, проживающих в геронтологических учреждениях социальной защиты населения Ставропольского края.

Материалы и методы исследования

В ходе исследования методом сплошного анкетирования было изучено состояние стоматологического здоровья 1156 граждан геронтологических учреждений социальной защиты населения Ставропольского

края. В исследовании приняли участие 40,3% граждан мужского пола и 59,7% – женского. В возрасте до 60 лет – 13,6%, от 60-до 74 лет – 40,0%, от 75 до 89 лет – 44,6%, старше 90 лет – 1,8%.

При изучении состояния стоматологического здоровья граждан пожилого возраста нами было изучено влияние следующих факторов на состояние здоровья граждан пожилого возраста:

1. Продолжительность регулярного ухода за полостью рта.
2. Частота гигиенического ухода за полостью рта (чистка зубов).
3. Наличие и характер влияния хронических заболеваний.
4. Наличие в трудовой деятельности профессиональных вредностей.
5. Наличие вредных привычек в прошлом.
6. Материально-экономический статус семьи.
7. Способность к самообслуживанию.

Результаты исследования и их обсуждение

20,6% граждан учреждений социальной защиты не осуществляют какого-либо ухода за полостью рта. 51,7% отметили, что осуществляют периодический уход за полостью рта, 27,3% – регулярный с детства, при этом более 70% граждан геронтологических учреждений, которые осуществляют регулярный уход за полостью рта с детства, оценивают состояние своего стоматологического здоровья как хо-

рошее и удовлетворительное, в то время как граждан пожилого возраста, которые не осуществляют ухода за полостью рта, больше 22%.

Дважды в день чистит зубы лишь каждый четвертый опрошенный (26,1%), 31,9% – чистят зубы один раз в день. 7,4% – после каждого приема пищи. 13,8% пожилых людей отметили, что не чистят зубы вообще (рис. 1). Исследование выявило зависимость частоты ухода за полостью рта и самооценки состояния своего стоматологического здоровья.

В пожилом возрасте распространенным явлением является обострение хронических заболеваний. На отсутствие каких-либо хронических заболеваний указали лишь 8,8% опрошенных. Самыми распространенными хроническими заболеваниями стали: сердечно-сосудистая система – 47,8%, опорно-двигательный аппарат – 40,3%, нервная система – 27,9%, желудочно-кишечный тракт – 27,9%, эндокринная система – 11,8%.

Для того чтобы провести сравнительный анализ степени зависимости между наличием хронических заболеваний и состоянием стоматологического здоровья, нами использован коэффициент корреляции Пирсона (табл. 1).

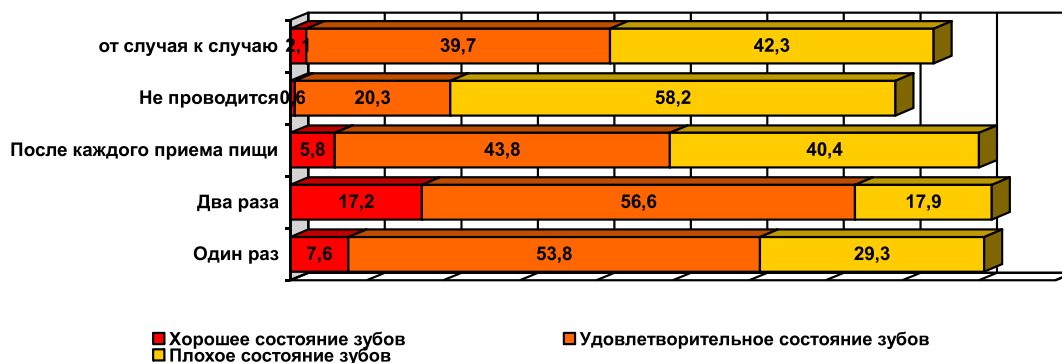


Рис. 1. Влияние частоты гигиенического ухода за полостью рта на состояние стоматологического здоровья

Таблица 1

Влияние хронических заболеваний на стоматологическое здоровье граждан учреждений социальной защиты населения

	Факторы, влияющие на состояние стоматологического здоровья	Корреляция Пирсона
1	Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы	0,419
2	Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта	0,222
3	Хронические заболевания дыхательной системы	0,216
4	Хронические заболевания эндокринной системы	0,207
5	Хронические заболевания нервной системы	0,190
6	Хронические заболевания опорно-двигательного аппарата	0,189

В ходе исследования предполагалось выяснить влияние материального положения семей граждан учреждений социальной защиты на состояние стоматологического здоровья. 43 % граждан, которые относят себя к обеспеченным категориям населения, оценивают состояние своего стоматологического здоровья как хорошее, в то время как среди других экономических групп более 37% граждан, считающих свой материальный уровень как средний и ниже среднего, оценивают состояние своего стоматологического здоровья как плохое.

Исследование показало влияние социокультурных факторов на состояние стоматологического здоровья граждан пожилого возраста. Так, пожилые граждане, имеющие высшее образование, оценивают состояние своего стоматологического здоровья как более благополучное.

На состояние стоматологического здоровья также оказывает влияние и способность к самообслуживанию. Пожилые граждане, нуждающиеся в постоянном уходе, оцени-

вают состояние своего здоровья как плохое, в то время как среди граждан, которые могут себя полностью обслужить, их 25 % (рис. 2).

27,2% граждан геронтологических учреждений социальной защиты отметили, что в период трудовой деятельности имели профессиональные вредности.

Основными вредными факторами, с которыми сталкивались опрошенные в своей профессиональной деятельности, являются:

- повышенная возможность травматизма – 11,6%;
- отсутствие полноценного питания более 1 года – 7,4%;
- электромагнитные поля, рентгеновское излучение – 5,4%;
- воздействие химических веществ – 3,8%;
- проживание в районах крайнего Севера – 2,8%.

Среди вредных привычек, имеющих в прошлом, граждане учреждений социальной защиты указывают на курение – 29,4%, употребление алкоголя – 10,3%, малоподвижный образ жизни – 11,2%. Не было вредных привычек у 56,1% опрошенных (табл. 2).

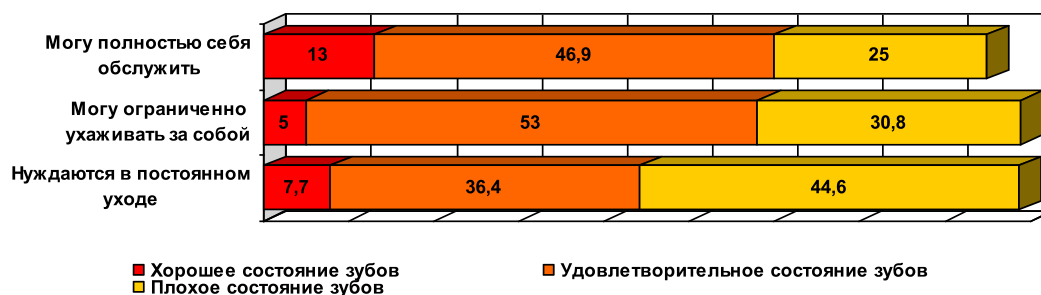


Рис. 2. Влияние способности к самообслуживанию на состояние стоматологического здоровья

Таблица 2

Анализ корреляции клинико-социальных факторов и состояния стоматологического здоровья граждан геронтологических учреждений социальной защиты населения

	Факторы, влияющие на состояние стоматологического здоровья	Корреляция Пирсона
1	Общая оценка состояния здоровья	0,468
2	Продолжительность регулярного ухода за полостью рта	0,327
3	Частота гигиенического ухода за полостью рта (чистка зубов)	0,226
4	Наличие в трудовой деятельности профессиональных вредностей	– 0,145
5	Наличие вредных привычек в прошлом (курение)	0,339
6	Наличие вредных привычек в прошлом (чрезмерное употребление алкогольных напитков)	0,118
7	Наличие вредных привычек (малоподвижный образ жизни)	0,129
8	Материальное положение	– 0,121
9	Образование	0,083
10	Способность к самообслуживанию	– 0,101

Выводы

1. На состояние стоматологического здоровья граждан пожилого возраста, проживающих в учреждениях социальной защиты, оказывают влияние продолжительность регулярного ухода, частота гигиенического ухода за полостью рта, курение.

2. Ведущими социальными факторами, определяющими состояние стоматологического здоровья граждан пожилого возраста, являются материальный уровень семьи, образование, способность к самообслуживанию.

3. Среди граждан геронтологических учреждений системы социальной защиты отмечается низкая гигиеническая культура в области ухода за полостью рта.

4. Состояние стоматологического здоровья граждан пожилого возраста, проживающих в учреждениях социальной защиты, определяет необходимость совершенствования системы оказания геронтостоматологической помощи.

Список литературы

1. Абдулаева К.А. Клинико-социальные аспекты стоматологического здоровья лиц пожилого и старческого возраста, обращающихся за терапевтической стоматологической помощью в муниципальную поликлинику / К.А. Абдулаева, В.М. Грини // Клиническая стоматология. – 2012. – №2(62). – С. 70–72
2. Алимский А.В. К вопросу обеспечения ортопедической стоматологической помощью лиц преклонного возраста с полным отсутствием зубов, проживающих в Москве и Подмоскowie / А.В. Алимский, В.С. Вусатый, В.Ф. Прикул // Стоматология. – 2004. – Т. 83, № 4. – С. 72.
3. Гончаренко Е.Т. Прогнозирование эффективности стоматологического ортопедического лечения пациентов гериатрического профиля с мультиморбными состояниями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 18 с.
4. Денисова Е.И. Организация стоматологической помощи в условиях демографического старения населения РФ. – М., 2012.
5. Иванова Е.В. Совершенствование оказания терапевтической стоматологической помощи лицам пожилого и старческого возраста в современных условиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 23 с.
6. Модестов Е.А. Потребность лиц пожилого и старческого возраста в зубных протезах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 27 с.
7. Орлова В.Л. Особенности оказания стоматологической терапевтической помощи пациентам пожилого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 23 с.
8. Рошковский Е.В. Изучение нуждемости в ортопедической стоматологической помощи лиц пожилого и стар-

ческого возраста, а также долгожителям и особенности ее оказания в геронтологических стационарах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 25 с.

9. Уровень стоматологической грамотности пациентов пожилого возраста / А.Н. Дуж, О.Р. Соколова, О.Ю. Новикова и др. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 91–93.

References

1. Abdulaeva K.A. Kliniko-social'nye aspekty stomatologicheskogo zdorov'ja lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta, obrashhajushhihsja za terapevticheskoj stomatologicheskoy pomoshh'ju v municipal'nuju polikliniku / K.A. Abdulaeva, V.M. Grini // Klinicheskaja stomatologija. 2012. no. 2(62). pp. 70–72.
2. Alimskij A.V. K voprosu obespechenija ortopedicheskoy stomatologicheskoy pomoshh'ju lic preklonnogo vozrasta s polnym otsutstviem zubov, prozhivajushhih v Moskve i Podmoskov'e / A.V. Alimskij, V.S. Vusatij, V.F. Prikuls // Stomatologija. 2004. T. 83, no. 4. p. 72.
3. Goncharenko E.T. Prognozirovanie jeffektivnosti stomatologicheskogo ortopedicheskogo lechenija pacientov geriatricheskogo profilja s mul'timorbnyimi sostojanijami: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2006. 18 p.
4. Denisova E.I. Organizacija stomatologicheskoy pomoshhi v uslovijah demograficheskogo starenija naselenija RF. M., 2012.
5. Ivanova E.V. Sovershenstvovanie okazania terapevticheskoj stomatologicheskoy pomoshhi licam pozhilogo i starcheskogo vozrasta v sovremennyh uslovijah: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2009. 23 p.
6. Modestov E.A. Potrebnost' lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta v zubnyh protezah: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2000. 27 p.
7. Orlova V.L. Osobennosti okazania stomatologicheskoy terapevticheskoj pomoshhi pacientam pozhilogo vozrasta: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2011. 23 p.
8. Roshkovskij E.V. Izuchenie nuzhdaemosti v ortopedicheskoy stomatologicheskoy pomoshhi lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta, a takzhe dolgozhiteljam i osobennosti ee okazania v gerontologicheskikh stacionarah: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2008. 25 p.
9. Uroven' stomatologicheskoy gramotnosti pacientov pozhilogo vozrasta / A.N. Duzh, O.R. Sokolova, O.Ju. Novikova i dr. // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2014. no. 3. pp. 91–93.

Рецензенты:

Карпов С.М., д.м.н., заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь;
Амлаев К.Р., д.м.н., профессор, главный врач МБУЗ «Городской центр медицинской профилактики», г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.

(<http://www.rae.ru/fs/>)

В журнале «Фундаментальные исследования» в соответствующих разделах публикуются научные обзоры, статьи проблемного и фундаментального характера по следующим направлениям.

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1. Архитектура | 12. Психологические науки |
| 2. Биологические науки | 13. Сельскохозяйственные науки |
| 3. Ветеринарные науки | 14. Социологические науки |
| 4. Географические науки | 15. Технические науки |
| 5. Геолого-минералогические науки | 16. Фармацевтические науки |
| 6. Искусствоведение | 17. Физико-математические науки |
| 7. Исторические науки | 18. Филологические науки |
| 8. Культурология | 19. Философские науки |
| 9. Медицинские науки | 20. Химические науки |
| 10. Педагогические науки | 21. Экономические науки |
| 11. Политические науки | 22. Юридические науки |

При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.

- Заглавие статей должны соответствовать следующим требованиям:
 - заглавия научных статей должны быть информативными (*Web of Science* это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных);
 - в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения;
 - в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

- Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых международных систем транслитерации (см. далее раздел «Правила транслитерации»)

Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит
А	A	З	Z	П	P	Ч	CH
Б	B	И	I	Р	R	Ш	SH
В	V	Й	Y	С	S	Щ	SCH
Г	G	К	K	Т	T	Ъ, Ъ	опускается
Д	D	Л	L	У	U	Ы	Y
Е	E	М	M	Ф	F	Э	E
Ё	E	Н	N	Х	KN	Ю	YU
Ж	ZH	О	O	Ц	TS	Я	YA

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

- В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы, сведения о рецензентах. Не допускаются обозначения в названиях статей: сообщение 1, 2 и т.д., часть 1, 2 и т.д.

- Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст после абзаца с первой ссылкой на нее.

- Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Каждый рисунок должен иметь подпись (под рисунком), в которой дается объяснение всех его элементов. Для построения графиков и диаграмм следует использовать программу Microsoft Office Excel. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel.

- Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной

статьи – не менее 5 и не более 15 источников. Для научного обзора – не более 50 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008.

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники

Новые требования к оформлению списка литературы на английском языке (см. далее раздел «ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

7. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков, шрифт 12 Times New Roman, интервал – 1,5, поля: слева, справа, верх, низ – 2 см), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы. Публикация статьи, превышающей объем в 8 страниц, возможна при условии доплаты.

8. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

9. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках. **Новые требования к резюме (см. далее раздел «АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).**

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТ 7.9-95 – 850 знаков, не менее 10 строк). Реферат объемом не менее 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты. Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт – полужирный, размер шрифта – 10 пт. **Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовок (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.**

10. Обязательное указание **места работы всех авторов.** (Новые требования к англоязычному варианту – см. раздел «НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ), их должностей и контактной информации.

11. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

12. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

13. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

14. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

15. Статьи могут быть представлены в редакцию двумя способами:

- Через «личный портфель» автора
- По электронной почте edition@rae.ru

Работы, поступившие через «Личный ПОРТФЕЛЬ» автора публикуются в первую очередь

Взаимодействие с редакцией посредством «Личного портфеля» позволяет в режиме on-line представлять статьи в редакцию, добавлять, редактировать и исправлять материалы, оперативно получать запросы из редакции и отвечать на них, отслеживать в режиме реального времени этапы прохождения статьи в редакции. Обо всех произошедших изменениях в «Личном портфеле» автор дополнительно получает автоматическое сообщение по электронной почте.

Работы, поступившие по электронной почте, публикуются в порядке очереди по мере рассмотрения редакцией поступившей корреспонденции и осуществления переписки с автором.

Через «Личный портфель» или по электронной почте в редакцию одномоментно направляется полный пакет документов:

- материалы статьи;
- сведения об авторах;
- копии двух рецензий докторов наук (по специальности работы);
- сканированная копия сопроводительного письма (подписанное руководителем учреждения) – содержит информацию о тех документах, которые автор высылает, куда и с какой целью.

Правила оформления сопроводительного письма.

Сопроводительное письмо к научной статье оформляется на бланке учреждения, где выполнялась работа, за подписью руководителя учреждения.

Если сопроводительное письмо оформляется не на бланке учреждения и не подписывается руководителем учреждения, оно должно быть **обязательно** подписано всеми авторами научной статьи.

Сопроводительное письмо **обязательно** (!) должно содержать следующий текст.

Настоящим письмом гарантируем, что опубликование научной статьи в журнале «Фундаментальные исследования» не нарушает ничьих авторских прав. Автор (авторы) передает на неограниченный срок учредителю журнала неисключительные права на использование научной статьи путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала.

Автор (авторы) несет ответственность за неправомерное использование в научной статье объектов интеллектуальной собственности, объектов авторского права в полном объеме в соответствии с действующим законодательством РФ.

Автор (авторы) подтверждает, что направляемая статья не была ранее 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 (подписи 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.

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

¹Шварц Ю.Г., ¹Артанова Е.Л., ¹Салеева Е.В., ¹Соколов И.М.

¹ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

Проведен анализ взаимосвязи особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина и клинических характеристик у больных фибрилляцией предсердий. Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированная в процессе титрования. При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий его терапевтическая доза, длительность ее подбора и колебания при этом МНО, зависят от следующих клинических факторов – инсульты в анамнезе, наличие ожирения, поражения щитовидной железы, курения, и сопутствующей терапии, в частности, применение амиодарона. Однако у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функционального класса сердечной недостаточности и наличия стенокардии напряжения. По данным непараметрического корреляционного анализа изучаемые нами характеристики периода подбора терапевтической дозы варфарина не были значимо связаны между собой.

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий, международное нормализованное отношение (МНО)

CHARACTERISTICS OF THE PERIOD DOSE TITRATION WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. RELATIONSHIP WITH CLINICAL FACTORS

¹Shvarts Y.G., ¹Artanova E.L., ¹Saleeva E.V., ¹Sokolov I.M.

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

We have done the analysis of the relationship characteristics of the individual selection of therapeutic doses of warfarin and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation. Following characteristics of the period of selection of a dose were considered: a definitive therapeutic dose of warfarin in mg, duration of selection of a dose in days and the maximum value of the international normalised relation (INR), registered in the course of titration. Therapeutic dose of warfarin, duration of its selection and fluctuations in thus INR depend on the following clinical factors – a history of stroke, obesity, thyroid lesions, smoking, and concomitant therapy, specifically, the use of amiodarone, in cases of appointment of warfarin in patients with atrial fibrillation. However at patients with combination Ischemic heart trouble and atrial fibrillation it is not established essential dependence of features of selection of a dose of warfarin from such characteristics, as a sex, age, quantity of accompanying diseases, presence of cholelithic illness, a diabetes of II type, duration of an arrhythmia, firmness of fibrillation of auricles, a functional class of warm insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системные эмболии [4]...

Список литературы

1....

References

1...

Рецензенты: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город.

**Единый формат оформления приставных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»
(Примеры оформления ссылок и приставных списков литературы на русском языке)**

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т.В. К логике социальных наук // Вопр. философии. – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T.P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // Теплофизика и аэромеханика. – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369–385.

Кузнецов А.Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке. – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340–342.

Монографии:

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305–412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Саратов. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1999. – 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.У. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. – 18 с.

Диссертации

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит. наук. – М., 2002. – С. 54–55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион. конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьинских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

Интернет-документы:

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 2005/2007. URL:

<http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html> (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

<http://www.oim.ru/reader.asp?nomers=366> (дата обращения: 17.04.07).

<http://www.nlr.ru/index.html> (дата обращения: 20.02.2007).

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

<http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121.html> (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е.У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А.В. Колчака: сайт. – URL: <http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm> (дата обращения 23.08.2007).

Примеры оформления ссылок и приставных списков литературы на латинице:
На библиографические записи на латинице не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «—»).

Составляющими в библиографических ссылках являются фамилии всех авторов и названия журналов.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пр и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k vrozozhdeniju: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Научное направление работы. Для мультидисциплинарных исследований указываются не более 3 научных направлений.

Класс статьи: оригинальное научное исследование, новые технологии, методы, фундаментальные исследования, научный обзор, дискуссия, обмен опытом, наблюдения из практики, практические рекомендации, рецензия, лекция, краткое сообщение, юбилей, информационное сообщение, решения съездов, конференций, пленумов.

Научная новизна: 1) Постановка новой проблемы, обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности 2) Фактическое подтверждение собственной концепции, теории 3) Подтверждение новой оригинальной заимствованной концепции 4) Решение частной научной задачи 5) Констатация известных фактов

Оценка достоверности представленных результатов.

Практическая значимость. Предложены: 1) Новые методы 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые препараты, вещества, механизмы, технологии, результаты их апробации 4) Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации 5) Практических целей не ставится.

Формальная характеристика статьи.

Стиль изложения – хороший, (не) требует правки, сокращения.

Таблицы – (не) информативны, избыточны.

Рисунки – приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статья актуальна, обладает научной и практической новизной, рекомендуется для печати.

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и звание, должность, сведения об учреждении (название с указанием ведомственной принадлежности), адрес, с почтовым индексом, номер, телефона и факса с кодом города).

Дата

Подпись

Подлинность подписи рецензента подтверждаю: Секретарь

Печать учреждения

ПРАВИЛА ТРАНСЛИТЕРАЦИИ

Произвольный выбор транслитерации неизбежно приводит к многообразию вариантов представления фамилии одного автора и в результате затрудняет его идентификацию и объединение данных о его публикациях и цитировании под одним профилем (идентификатором – ID автора)

Представление русскоязычного текста (кириллицы) по различным правилам транслитерации (или вообще без правил) ведет к потере необходимой информации в аналитической системе SCOPUS.

НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ

Использование общепринятого переводного варианта названия организации является наиболее предпочтительным. Употребление в статье официального, без сокращений, названия организации на английском языке позволит наиболее точно идентифицировать принадлежность авторов, предотвратит потери статей в системе анализа организаций и авторов. Прежде всего, это касается названий университетов и других учебных заведений, академических и отраслевых институтов. Это позволит также избежать расхождений между вариантами названий организаций в переводных, зарубежных и русскоязычных журналах. Исключение составляют не переводимые на английский язык наименований фирм. Такие названия, безусловно, даются в транслитерированном варианте.

Употребление сокращений или аббревиатур способствует потере статей при учете публикаций организации, особенно если аббревиатуры не относятся к общепринятым.

Излишним является использование перед основным названием принятых в последние годы составных частей названий организаций, обозначающих принадлежность ведомству, форму собственности, статус организации («Учреждение Российской академии наук...», «Федеральное государственное унитарное предприятие...», «ФГОУ ВПО...», «Национальный исследовательский...» и т.п.), что затрудняет идентификацию организации.

В свете постоянных изменений статусов, форм собственности и названий российских организаций (в т.ч. с образованием федеральных и национальных университетов, в которые в настоящее время вливаются большое количество активно публикующихся государственных университетов и институтов) существуют определенные опасения, что еще более усложнится идентификация и установление связей между авторами и организациями. В этой ситуации **желательно в статьях указывать полное название организации**, включенной, например, в федеральный университет, **если она сохранила свое прежнее название**. В таком случае она будет учтена и в своем профиле, и в профиле федерального университета:

Например, варианты Таганрогский технологический институт Южного федерального университета:

Taganrogskiy Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal'nogo Universiteta;
Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором, запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по

объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100-250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

- информативными (не содержать общих слов);
- оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
- содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
- структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
- «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
- компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, изобилуют общими ничего не значащими словами, увеличивающими объем, но не способствующими раскрытию содержания и сути статьи. А еще чаще объем аннотации составляет всего несколько строк (3-5). При переводе аннотаций не используется англоязычная специальная терминология, что затрудняет понимание текста зарубежными специалистами. В зарубежной БД такое представление содержания статьи совершенно неприемлемо.

Опыт показывает, что самое сложное для российского автора при подготовке аннотации – представить кратко результаты своей работы. Поэтому одним из проверенных вариантов аннотации является краткое повторение в ней структуры статьи, включающей введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение. Такой способ составления аннотаций получил распространение и в зарубежных журналах.

В качестве помощи для написания аннотаций (рефератов) можно рекомендовать, по крайней мере, два варианта правил. Один из вариантов – российский ГОСТ 7.9-95 «Реферат и аннотация. Общие требования», разработанные специалистами 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=hdac5rtdkb73ae013ofk4g8nrv1>.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).
2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники.

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, следовательно (по цепочке) – организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д. Из чего следует, что наиболее значимыми составляющими в библиографических ссылках являются фамилии авторов и названия журналов. Причем для того, чтобы все авторы публикации были учтены в системе, необходимо в описание статьи вносить всех авторов, не сокращая их тремя, четырьмя и т.п. Заглавия статей в этом случае дают дополнительную информацию об их содержании и в аналитической системе не используются, поэтому они могут опускаться.

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Такая ссылка позволяет проводить анализ по авторам и названию журнала, что и является ее главной целью.

Ни в одном из зарубежных стандартов на библиографические записи не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «—»).

В Интернете существует достаточно много бесплатных программ для создания общепринятых в мировой практике библиографических описаний на латинице.

Ниже приведены несколько ссылок на такие сайты:

<http://www.easybib.com/>

<http://www.bibme.org/>

<http://www.sourceaid.com/>

При составлении списков литературы для зарубежных БД важно понимать, что чем больше будут ссылки на российские источники соответствовать требованиям, предъявляемым к иностранным источникам, тем легче они будут восприниматься системой. И чем лучше в ссылках будут представлены авторы и названия журналов (и других источников), тем точнее будут статистические и аналитические данные о них в системе SCOPUS.

Ниже приведены примеры ссылок на российские публикации в соответствии с вариантами описанными выше.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пр и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k vrozozhdeniju: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011).

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 приставной 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:

4700 руб. – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через **сервис Личный портфель**;

5700 руб. – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию по электронной почте **без использования сервиса Личного портфеля**;

6700 руб. – для оплаты издательских расходов организациями при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию.

Для оформления финансовых документов на юридические лица просим предоставлять ФИО директора или иного лица, уполномоченного подписывать договор, телефон (обязательно), реквизиты организации.

Для членов Российской Академии Естествознания (РАЕ) издательские услуги составляют 3500 рублей (при оплате лично авторами при этом стоимость не зависит от числа соавторов в статье) – при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через сервис Личный портфель.

Просим при заполнении личных данных в Личном портфеле членов РАЕ указывать номер диплома РАЕ.

Оплата от организаций для членов РАЕ и их соавторов – **6700 руб.** при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию.

БАНКОВСКИЕ РЕКВИЗИТЫ:

Получатель: ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания» или ООО «Оргметодотдел АЕ»*

*** 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 40702810956000004029

Банк получателя: Отделение № 8622 Сбербанк России, г. Саратов

к/с 30101810500000000649

БИК 046311649

Назначение платежа*: Издательские услуги. Без НДС. ФИО автора.

***В случае иной формулировки назначения платежа будет осуществлен возврат денежных средств!**

Копия платежного поручения высылается через «Личный портфель автора», по e-mail: edition@rae.ru или по факсу +7 (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. Николоямская, 1
12.	Институт научной информации по общественным наукам Российской академии наук	117418, г. Москва, Нахимовский пр-т, 51/21
13.	Библиотека по естественным наукам Российской академии наук	119890, г. Москва, ул.Знаменка 11/11
14.	Государственная публичная историческая библиотека Российской Федерации	101000, г. Москва, Центр, Старосадский пер., 9
15.	Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук	125315, г. Москва, ул.Усиевича, 20
16.	Государственная общественно-политическая библиотека	129256, г. Москва, ул.Вильгельма Пика, 4, корп. 2
17.	Центральная научная сельскохозяйственная библиотека	107139, г. Москва, Орликов пер., 3, корп. В
18.	Политехнический музей. Центральная политехническая библиотека	101000, г. Москва, Политехнический пр-д, 2, п.10
19.	Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Центральная научная медицинская библиотека	117418, г. Москва, Нахимовский пр-кт, 49
20.	ВИНИТИ РАН (отдел комплектования)	125190, г. Москва, ул. Усиевича,20, комн. 401.

ЗАКАЗ ЖУРНАЛА «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»

Для приобретения журнала необходимо:

1. Оплатить заказ.
2. Заполнить форму заказа журнала.
3. Выслать форму заказа журнала и сканкопию платежного документа в редакцию журнала по e-mail: edition@rae.ru.

Стоимость одного экземпляра журнала (с учетом почтовых расходов):

Для физических лиц – 1250 рублей

Для юридических лиц – 2250 рублей

Для иностранных ученых – 2250 рублей

ФОРМА ЗАКАЗА ЖУРНАЛА

Информация об оплате способ оплаты, номер платежного документа, дата оплаты, сумма	
Сканкопия платежного документа об оплате	
ФИО получателя полностью	
Адрес для высылки заказной корреспонденции индекс обязательно	
ФИО полностью первого автора запрашиваемой работы	
Название публикации	
Название журнала, номер и год	
Место работы	
Должность	
Ученая степень, звание	
Телефон указать код города	
E-mail	

Образец заполнения платежного поручения:

Получатель ИНН 6453117343 КПП 645301001 ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания	Сч. №	40702810956000004029
	БИК	046311649
	к/с	30101810500000000649
Банк получателя Отделение № 8622 Сбербанк России, г. Саратов		

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) высылается счет для оплаты подписки и счет-фактура.