ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

№ 1 2015
Часть 2

Научный журнал

Электронная версия
www.fr.rae.ru
12 выпусков в год
Импакт фактор
(двухлетний)
РИНЦ – 0,439

Журнал включен
в Перечень ВАК ведущих
рецензируемых
научных журналов

Журнал основан в 2003 г.
ISSN 1812-7339

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

Директор
к.м.н. Стукова Н.Ю.

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

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

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

Подписано в печать 12.03.2015

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

Технический редактор
Кулакова Г.А.
Корректор
Галенкина Е.С.

Усл. печ. л. 26,88.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2015/1
Подписной индекс
33297

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2015 **18+**

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

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)

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 Гаджиахмедов 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)

Иностранные члены редакционной коллегии

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

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2015

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 1 2015
Part 2
Scientific journal

The journal is based in 2003

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

EDITORS-IN-CHIEF

Ledvanov M.Yu. *Russian Academy of Natural History (Moscow, Russian Federation)*
Kurzanov A.N. *Kuban' Medical Academy (Krasnodar Russian Federation)*
Bichurin 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)

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)

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)

Art criticism

Kazantseva L.P. (Astrakhan)

Economic sciences

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

Philological sciences

Gadzhiahmedov A.E. (Dagestan)

Chemical sciences

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

Geologo-mineralogical sciences

Lebedev V.I. (Kyzyl)

Physical and mathematical sciences

Krishtop V.V. (Khabarovsk)

Foreign members of an editorial board

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

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА NMDA-РЕЦЕПТОРА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ С ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИЕЙ
Бойко А.С., Пожидаев И.В., Черевко Н.А., Иванова С.А. 231

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВЫХ ПОДХОДОВ В ПОВЫШЕНИИ ЭНТЕРОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ
Власов А.П., Логинов М.А., Власова Т.И., Полозова Э.И., Власов П.А., Муратова Т.А., Алькубайси Ш.С. 235

ОСОБЕННОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОДРОСТКОВ, ПРИБЫВШИХ ИЗ ЗОНЫ СОЦИАЛЬНОЙ КАТАСТРОФЫ
Володин А.С., Вольфсон С.Д., Жуков С.В. 240

ОЦЕНКА УПРУГОЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ МЕТОДОМ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ
Гайнитдинова В.В., Шарафутдинова Л.А., Бакиров А.Б., Калимуллина Д.Х., Аллабердина Д.У. 245

КЛЕТОЧНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КОМПАРТМЕНТОВ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА И ПОСЛЕ ФИТОТЕРАПИИ
Горчакова О.В., Горчаков В.Н. 249

РОЛЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА В ФОРМИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ
Дубинкин В.А., Котельников В.Н., Гельцер Б.И. 256

ПОКАЗАТЕЛИ ТРОМБОЦИТОВ КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ ХИМИЧЕСКОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ СРЕДЫ
Еникеев Д.А., Хисамов Э.Н., Нургалеева Е.А., Срубилин Д.В., Идрисова Л.Т. 260

СТРОЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ ГРУДНОЙ КОНЕЧНОСТИ В ОБЛАСТИ СРЕДНЕЙ ТРЕТИ ПЛЕЧА У МЛЕКОПИТАЮЩИХ ОТРЯДА ГРЫЗУНЫ
Затолокина М.А. 265

РЕОРГАНИЗАЦИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ТАБАКОКУРЕНИЯ
Захарчук Н.В., Невзорова В.А., Гончар Е.Ю. 270

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ЗАСЕЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ И БИОСОВМЕСТИМОСТИ СКАФФОЛДА НА ОСНОВЕ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА В УСЛОВИЯХ IN VIVO
Иванов А.Н., Козадаев М.Н., Богомолова Н.В., Матвеева О.В., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. 275

ОЦЕНКА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
Ким А.П., Котельников В.Н., Макаров А.Б., Дергунов А.В., Гельцер Б.И., Парфенов Ю.А. 279

ИНТЕГРАТИВНЫЕ КОНЪЮГАТИВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ: ЭВОЛЮЦИЯ МИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ
Ковалевская Н.П. 284

КЛИНИКО-ЭКСПЕРТНЫЙ СЛУЧАЙ БЕЗОАРА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
Лаврукова О.С., Антропова Е.С., Зигинова Т.М. 290

ПРИЧИННЫЕ ФАКТОРЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ
(НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ)
Ляличкина Н.А., Пешев Л.П., Фоминова Г.В. 294

УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЬНЫХ НАПИТКОВ ЖЕНЩИНАМИ
ДО И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
Марянян А.Ю., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И. 298

ПОКАЗАТЕЛИ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ГАЛЬВАНОЗЕ ПОЛОСТИ РТА
*Михальченко В.Ф., Жидовинов А.В., Денисенко Л.Н.,
Головченко С.Г., Матвеев С.В.* 303

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ СЕТЧАТЫХ
ЭНДОПРОТЕЗОВ С ПОКРЫТИЕМ НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА
Мишина Е.С., Климова Л.Г., Нетяга А.А., Затолокина М.А. 307

ИММУНОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭКЗОТОКСИНА
A PSEUDOMONAS AERUGINOSA У БЕЛЫХ КРЫС
Моррисон А.В., Попович В.И., Моррисон В.В. 311

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ
МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
РАКЕ ЯИЧНИКОВ НА ФОНЕ МОНО- И ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ САР
*Насырова Е.Ю., Долгова Д.Р., Генинг Т.П., Абакумова Т.В.,
Михеенко А.А., Генинг С.О.* 315

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА
КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП
Оленская Т.Л., Губарев Ю.Д., Яценко Е.А., Козлов К.Л. 321

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ
Пешев Л.П., Ляличкина Н.А., Лабзина М.В. 326

ОЦЕНКА ВЕГЕТАТИВНОГО РЕАГИРОВАНИЯ
ОРГАНИЗМА ЮНОШЕЙ В УСЛОВИЯХ СИБИРИ
Пуликов А.С., Москаленко О.Л., Мейнгот Я.Я. 332

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПАТОМОРФОЗ ДЕЦИДУАЛЬНЫХ КЛЕТОК
ПЛАЦЕНТЫ ПРИ УРЕАПЛАЗМОЗЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
Пуликов А.С., Перетятько О.В. 337

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ
6 ТИПА У ДЕТЕЙ
Пятикова М.В., Кравченко Л.В., Левкович М.А. 342

ПОКАЗАТЕЛИ КОГНИТИВНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ
У ДЕТЕЙ С РЕЧЕВЫМ ДИЗОНТОГЕНЕЗОМ
Савельева Н.А., Анисимов Г.В., Калашникова Т.П. 346

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОСТОЯННОГО ФУНКЦИОНАЛЬНО-НОРМАТИВНОГО
ЭХО-КАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ГЛОБАЛЬНОЙ
СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ
Сакович В.В., Валик О.В., Дробот Д.Б., Ганкин М.И. 350

ВЛИЯНИЕ МЕЛОКСИКАМА НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЦИТОКИНОВ ИЛ-1В И ФНО-А В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ
В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ
Самигуллина Л.И., Таминдарова Р.Р. 356

НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ РАКА ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА
Светицкий П.В., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Зыкова Т.А., Нистратов Г.П., Аединова И.В., Волкова В.Л., Баужадзе М.В., Ульянова Е.П., Богомолова О.А., Закора Г.И. 361

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВАКУУМ-ТЕРАПИИ В НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИИ ОСТРОГО ПАРАПРОКТИТА
Сергацкий К.И., Никольский В.И., Герасимов А.В., Просточенко О.В., Десятова А.В. 366

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И ОПТИМАЛЬНАЯ ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАРАПРОКТИТОМ
Сергацкий К.И., Никольский В.И., Ковешникова Т.М., Просточенко О.В., Герасимов А.В., Юмангулова Р.Р. 371

МОДЕЛИРОВАНИЕ ОСЛАБЛЕНИЯ СОСУДИСТОГО КОНТРОЛЯ НАД ИНТРАВАСКУЛЯРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ТРОМБОЦИТОВ У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СОЗДАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
Солдатова О.А. 376

ФОРМИРОВАНИЕ АНТИАГРЕГАЦИОННЫХ ДИСФУНКЦИЙ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У КРЫС ВО ФРУКТОЗНОЙ МОДЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
Солдатова О.А. 380

ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НООТРОПОВ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ У КРЫС
Стасюк О.Н., Авсеенко Н.Д., Альфонсова Е.В. 384

ИЗМЕНЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ
Судуткина Л.Н., Мосина Л.М., Байтяков В.В., Новикова Л.В., Матвеева Л.В. 388

АНАЛИЗ ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ ОСУЖДЕННЫХ К ЛИШЕНИЮ СВОБОДЫ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СПИДОМ И ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ
Тимерзянов М.И., Галиуллин А.Н., Тафеева Е.А. 393

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНА У БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ АФТОЗНЫМ СТОМАТИТОМ
Успенская О.А. 398

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕТАХРОННЫМ РАКОМ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ОПУХОЛИ
Шунько Е.Л., Важенин А.В., Шаназаров Н.А. 402

Научные обзоры

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО БЛОКА РЕАБИЛИТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ПРОФЕССИЙ
Михайлова Л.А. 407

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Федоров В.Э., Чебуркаева М.Ю. 414

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 420

CONTENTS

Medical sciences

GENE POLYMORPHISMS OF NMDA-RECEPTOR
IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS WITH TARDIVE DYSKINESIA
Boyko A.S., Pozhidaev I.V., Cherevko N.A., Ivanova S.A. 231

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF NEW APPROACHES IN IMPROVING
INTEROPERATIONAL BARRIER WHEN PANCREONECROSIS
*Vlasov A.P., Loginov M.A., Vlasova T.I., Polozova E.I., Vlasov P.A.,
Muratova T.A., Alkubaysi S.S.* 235

FEATURES OF REHABILITATION OF THE TEENAGERS
WHO ARRIVED FROM A ZONE OF A SOCIAL DISASTER
Volodin A.S., Volfson S.D., Zhukov S.V. 240

EVALUATION OF THE BLOODS NEUTROPHILS ELASTIC PROPERTIES
BY ATOMIC FORCE MICROSCOPY IN PATIENTS WITH CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
Gaynitdinova V.V., Sharafutdinova L.A., Bakirov A.B., Kalimullina D.K., Allaberdina D.U. 245

CELL POPULATIONS OF FUNCTIONAL COMPARTMENTS
OF MESENTERIC LYMPH NODES AT DIFFERENT STAGES
OF ONTOGENESIS AND AFTER PHYTOTHERAPY
Gorchakova O.V., Gorchakov V.N. 249

THE ROLE OF PSYCHOLOGICAL FACTORS IN THE FORMATION
OF INTERNAL DISEASES
Dubinkin V.A., Kotelnikov V.N., Geltser B.I. 256

INDICATORS RABBIT PLATELETS IN THE CONDITIONS
OF CHEMICAL POLLUTION OF THE ENVIRONMENT
Enikeev D.A., Khisamov E.N., Nurgaleeva E.A., Srubilin D.V., Idrisova L.T. 260

STRUCTURE OF THE PERIPHERAL NERVES OF THORACIC LIMBS
IN THE MEDIUM THIRD OF THE SHOULDER MAMMALS RODENT
Zatolokina M.A. 265

REORGANIZATION OF VASCULAR BED OF THE RATS BRAIN
UNDER MODELING CHRONIC SMOKING
Zakharchuk N.V., Nevzorova V.A., Gonchar E.Y. 270

INVESTIGATION OF CELL SEEDING DYNAMICS AND BIOCOMPATIBILITY
OF POLYCAPROLACTONE SCAFFOLD IN IN VIVO
*Ivanov A.N., Kozadaev M.N., Bogomolova N.V., Matveeva O.V.,
Puchinyan D.M., Norkin I.A.* 275

EVALUATION PSYCHOPHYSIOLOGICAL STATUS
OF PATIENTS WITH COMMUNITY PNEUMONIA
WITH VARYING SEVERITY OF ENDOGENOUS INTOXICATION
*Kim A.P., Kotelnikov V.N., Makarov A.B., Dergunov A.V.,
Geltser B.I., Parfoenov Y.A.* 279

INTEGRATING CONJUGATIVE ELEMENTS: EVOLUTION
OF MICROBIAL ANTIBIOTIC RESISTANCE
Kovalevskaya N.P. 284

KLINIKO-EKSPERTNYY BEZOAR'S CASE OF THE DIGESTIVE TRACT
Lavrukova O.S., Antropova E.S., Ziginova T.M. 290

CAUSAL FACTORS OF PRETERM BIRTH (A NEW LOOK AT THE PROBLEM)
Lyalichkina N.A., Peshev L.P., Fominova G.V. 294

USE OF ALCOHOLIC BEVERAGES OF WOMEN BEFORE AND DURING PREGNANCY
Maryanyan A.Y., Protopopova N.V., Kolesnikova L.I. 298

LOCAL IMMUNITY PARAMENTS GALYANOSIS IN ORAL
Mikhalchenko V.F., Zhidovinov A.V., Denisenko L.N., Golovchenko S.G., Matveev S.V. 303

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF MESH ENDOPROSTHESIS COATED SILVER NANOPARTICLES (EXPERIMENTAL STUDY)
Mishina E.S., Klimova L.G., Netyaga A.A., Zatolokina M.A. 307

IMMUNOTOXIC EFFECT OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA EXOTOXIN A ON WHITE RATS
Morrison A.V., Popovich V.I., Morrison V.V. 311

OXIDATION POTENTIAL AND PECULIARITIES OF OXIDATIVE MODIFICATION OF PLASMA PROTEINS IN EXPERIMENTAL OVARIAN CANCER THE BACKGROUND MONO- AND POLYCHEMOTHERAPY ACCORDING TO CAP SCHEME
Nasyrova E.Y., Dolgova D.R., Gening T.P., Abakumova T.V., Mikheenko A.A., Gening S.O. 315

POSSIBILITY OF THE COGNITIVE IMPAIRMENT SYNDROME FORECASTING IN THE ELDERLY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION
Olenskaya T.L., Gubarev Y.D., Yatsenko E.A., Kozlov K.L. 321

EARLY DIAGNOSIS OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN PREGNANT WOMEN WITH ARTERIAL HYPOTENSION
Peshev L.P., Lyalichkina N.A., Labzina M.V. 326

EVALUATION VEGETATIVE REACTION BODY YOUTH UNDER CONDITIONS OF SIBERIA
Pulikov A.S., Moskalenko O.L., Meyngot Y.Y. 332

THERAPEUTIC PATHOMORPHISM OF PLACENTA DECIDUAL CELLS WHILE UREAPLASMOSIS DURING PREGNANCY
Pulikov A.S., Peretyatko O.V. 337

CLINICAL CHARACYERISYICS OF HERPES INFECYION 6 TYPE OF CHILDREN
Pyatikova M.V., Kravchenko L.V., Levkovich M.A. 342

INDICATORS COGNITIVE EVOKED POTENTIALS CHILDREN WITH SPEECH DYSONTOGENESIS
Saveleva N.A., Anisimov G.V., Kalashnikova T.P. 346

THE DETERMINATION OF CONSTANT FUNCTIONALLY NORMAL ECHOCARDIOGRAPHIC INDEX OF GLOBAL HEART VENTRICLE SYSTOLIC FUNCTION IN CHILDREN
Sakovich V.V., Valik O.V., Drobot D.B., Gankin M.I. 350

THE EFFECT OF MELOXICAM ON THE CONTENT OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IL-1B AND TNF-A IN ORAL FLUID OF PATIENTS WITH EXACERBATION OF CHRONIC PERIODONTITIS
Samigullina L.I., Tamindarova R.R. 356

SOME FACTORS OF PROGNOSIS OF CANCER OF THE MOUTH
Svetitskiy P.V., Novikova I.A., Zlatnik E.Y., Zykova T.A., Nistratov G.P., Aedinova I.V., Volkova V.L., Bauzhadze M.V., Ulyanova E.P., Bogomolova O.A., Zakora G.I. 361

POSSIBILITY AND PERSPECTIVE OF VACUUM-THERAPY APPLICATION IN EMERGENCY SURGERY OF ACUTE PARAPROCTITIS
Sergatskiy K.I., Nikolskiy V.I., Gerasimov A.V., Prostochenko O.V., Desyatova A.V. *366*

THE CHARACTERISTICS OF PATHOGENES AND OPTIMAL ANTIBIOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE PARAPROCTITIS
Sergatskiy K.I., Nikolskiy V.I., Koveshnikova T.M., Prostochenko O.V., Gerasimov A.V., Yumangulova R.R. *371*

SIMULATION OF VASCULAR ATTENUATION CONTROL INTRAVASCULAR PLATELET ACTIVITY IN RATS WITH EXPERIMENTAL PRODUCING METABOLIC SYNDROME
Soldatova O.A. *376*

FORMATION ANTIAGREGATSIONNOGO DYSFUNCTIONAL VASCULAR WALL IN RATS DURING FRUCTOSE MODELS METABOLIC SYNDROME
Soldatova O.A. *380*

ASSESSMENT OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF NOOTROPIC DRUGS ON INDICATORS OF BEHAVIOURAL REACTION AT THE RATS
Stasyuk O.N., Avseenko N.D., Alfonsova E.V. *384*

CHANGES INNATE IMMUNITY IN ATOPIC DERMATITIS ON THE BACKGROUND OF PREGNANCY
Sudutkina L.N., Mosina L.M., Baytyakov V.V., Novikova L.V., Matveeva L.V. *388*

ANALYSIS OF NUTRITION CONDEMNED TO IMPRISONMENT WITH TUBERCULOSIS, AIDS, HIV-INFECTED
Timerzyanov M.I., Galiullin A.N., Tafeeva E.A. *393*

FEATURES OF HORMONAL LEVELS IN INFERTILE WOMEN WITH CHRONIC RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS
Uspenskaya O.A. *398*

SURVIVAL OF PATIENTS WITH PRIMARY MULTIPLE METACHRONOUS CANCER AFTER INITIAL CHEMOTHERAPY TUMOR
Shunko E.L., Vazhenin A.V., Shanazarov N.A. *402*

Scientific reviews

THEORETICAL JUSTIFICATION OF MEDICAL BLOK OF REHABILITATION OF EXPERTS OF EXTREME PROFESSIONS
Mikhaylova L.A. *407*

PREVALENCE AND RISK FACTORS OF THE BREAST CANCER
Fedorov V.E., Cheburkaeva M.Y. *414*

RULES FOR AUTHORS *420*

УДК 616.89:575.191

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА NMDA-РЕЦЕПТОРА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ С ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИЕЙ

[1]Бойко А.С., [1,2]Пожидаев И.В., [3]Черевко Н.А., [1,4]Иванова С.А.

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья», Томск, e-mail: anastasya-iv@yandex.ru;

[2]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск;

[3]ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск;

[4]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск

Основным методом лечения шизофрении является применение антипсихотической терапии. Антипсихотические препараты кроме основного клинического эффекта обладают спектром побочных действий. Тардивная дискинезия развивается у 20–30 % пациентов, длительно принимающих традиционные нейролептики. Целью настоящего исследования явилось изучение полиморфизмов гена NMDA-рецептора (*GRIN2A*) у больных шизофренией с тардивной дискинезией. Обследовано 156 больных шизофренией и 140 психически и соматически здоровых лиц. Выявлено достоверное снижение частоты встречаемости гомозиготного генотипа GG гена субъединицы NMDA-рецептора (rs1969060) у пациентов с лекарственно индуцированными побочными эффектами, что свидетельствует о протективной роли этого генотипа. Полученные результаты в перспективе возможно использовать для прогнозирования риска развития побочных эффектов.

Ключевые слова: тардивная дискинезия, шизофрения, антипсихотическая терапия, полиморфизм генов, NMDA-рецепторы

GENE POLYMORPHISMS OF NMDA-RECEPTOR IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS WITH TARDIVE DYSKINESIA

[1]Boyko A.S., [1,2]Pozhidaev I.V., [3]Cherevko N.A., [1,4]Ivanova S.A.

[1]Mental Health Research Institute, Tomsk, e-mail: anastasya-iv@yandex.ru;

[2]National Research Tomsk State University, Tomsk;

[3]Siberian State Medical University, Tomsk;

[4]National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk

Antipsychotic therapy is the main treatment for patients with schizophrenia. In addition, antipsychotic drugs have some side effects. One of them is tardive dyskinesia. It is develops on 20–30 percents patients, who receiving long-term traditional neuroleptics. The purpose of this study was to explore the polymorphic variants of gene of NMDA-receptor (*GRIN2A*) in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. It was observed 156 with schizophrenia and 140 normal psychotic healthy people for control. There was a significant decrease in the frequency of occurrence of homozygous genotype GG gene subunit of the NMDA receptor (rs1969060) in patients with drug induced side effects. It indicates a protective role of these genotypes. These results can be use in the future researches to predict the risk of developing side effects.

Keywords: tardive dyskinesia, schizophrenia, antipsychotic treatment, polymorphism of gene, NMDA-receptor

Психические расстройства занимают важное место среди заболеваний, снижающих качество жизни больных. Одним из наиболее распространенных эндогенных психических расстройств является шизофрения [6]. Медикаментозная терапия заболевания характеризуется длительным применением антипсихотиков [4]. Нейролептические препараты наряду с основным антипсихотическим воздействием обладают широким спектром побочных эффектов [13]. Среди них можно выделить экстрапирамидные расстройства, и особый интерес вызывает поздняя или тардивная дискинезия (ТД), возникающая в случае длительного применения (более 3 месяцев) антипсихотических препаратов, преимущественно классического ряда [12].

Разработка методов, позволяющих индивидуализировать психофармакотерапию, является одной из важнейших задач клинической фармакологии и биологической психиатрии на современном этапе [1, 2]. Патогенез тардивной дискинезии до настоящего времени до конца не ясен [1, 2, 7, 9, 13, 15]. Наследственный характер ТД предполагает сильную генетическую основу, в то же время такие факторы, как возраст, женский пол, диагноз сопутствующего аффективного расстройства и органическая дисфункция головного мозга, были также определены в качестве факторов риска [3].

Важная роль в патогенезе тардивной дискинезии принадлежит глутаматергической системе [1, 2]. Блокада дофаминовых рецепторов, регулирующих активность глутаматергических кортикостриарных терминалей, усиливает высвобождение глутамата, который оказывает эксайтотоксическое действие на ГАМК-ергические нейроны. Пресинаптические D2 рецепторы ингибируют высвобождение глутамата из нейронов головного мозга [1, 2]. Таким образом, нейролептическая блокада этих рецепторов увеличивает синаптическое высвобождение аспартата и глутамата в стриатуме [8]. Как известно, стойкая активация ионотропных глутаматергических рецепторов является причиной нейрональной дегенерации. Окислительное повреждение опосредуется замедленной дегенерацией нейронов вследствие активации глутаматных NMDA- и не NMDA-рецепторов. Важным аспектом взаимосвязи замедленной глутамат-индуцированной дегенерации и окислительного стресса является то, что он обеспечивает механизм, посредством которого длительная медленная активация глутаматного рецептора может привести к кумуляции повреждающего эффекта, в конечном счете заканчивающаяся дегенерацией нейронов [14].

Целью работы является изучение полиморфизмов генов NMDA-рецепторов (*GRIN2A*) у больных шизофренией с тардивной дискинезией и без нее по сравнению со здоровыми лицами.

Материалы и методы исследования

Группу обследованных составили 156 больных шизофренией, проходивших курс лечения в психиатрическом стационаре и длительно, не менее 6 месяцев, получающих терапию антипсихотическими препаратами. В зависимости от наличия побочных двигательных расстройств, оцениваемых по шкале непреднамеренных двигательных расстройств (AIMS), больные были разделены на две группы: 63 пациента с тардивной дискинезией и 93 пациента без экстрапирамидных нарушений. Контрольная группа представлена 140 психически и соматически практически здоровыми лицами, идентичными по полу и возрасту обследуемым пациентам.

Для генотипирования использовалась ДНК, выделенная из венозной крови, которую брали у всех обследуемых лиц (натощак в пробирки фирмы BD Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА).

Определение аллельных вариантов гена *GRIN2A* (rs2650427, rs1969060) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени со специфическими праймерами.

Для проверки соответствия распределения частот генотипов исследуемого гена равновесному распределению Харди – Вайнберга использовался модифицированный критерий χ^2.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе распределения генотипов полиморфизма гена *GRIN2A* (rs2650427) не было обнаружено статистически значимых различий. Во всех группах преобладает гетерогзиготный генотип TT (табл. 1).

В ходе изучения распределения генотипов гена *GRIN2A* (rs1969060) было обнаружено достоверное ($p < 0,05$) снижение частоты встречаемости генотипа GG у больных шизофренией с двигательными расстройствами по сравнению с группой контроля и больными без тардивной дискинезии (табл. 2).

Выявлено значимое снижение частоты встречаемости гомозиготного генотипа GG гена субъединицы NMDA-рецептора у больных с тардивной дискинезией по сравнению с группой контроля. У пациентов с двигательными расстройствами этот генотип встречается намного реже, чем у здоровых лиц и больных без ТД, так что можно предположить, что снижение частоты встречаемости увеличивает риск развития экстрапирамидных расстройств в связи с протективным действием этих генотипов у здоровых лиц.

Таблица 1

Распределение генотипов и аллелей гена *GRIN2A* (rs2650427) у больных шизофренией и здоровых лиц (частота, %)

	GRIN2A (rs2650427)				
	Генотипы			Аллели	
	CC	CT	TT	C	T
Контроль	29 35,8%	40 49,4%	12 14,8%	69 85,18%	52 64,19%
Больные шизофренией (общая группа)	38 31,67%	57 47,5%	25 20,83%	119 99,16%	108 90%
Больные с ТД	21 35,5%	27 45,8%	11 18,8%	41 69,49%	40 67,79
Больные без ТД	23 29,5%	40 51,3%	15 19,2%	78 100%	68 87,17%

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей гена *GRIN2A* (rs1969060) у больных шизофренией и здоровых лиц (частота, %)

	GRIN2A (rs1969060)				
	Генотипы			Аллели	
	GG	AG	AA	G	A
Контроль	4 5,4%	25 33,8%	45 60,8%	29 39,18%	70 94,59%
Больные шизофренией (общая группа)	5 3,94%	49 38,58%	73 57,48%	61 48,03%	121 95,27%
Больные с ТД	1 1,8%*	20 35,1%	36 63,2%	21 36,84%	56 98,84%
Больные без ТД	4 4,4%	36 39,6%	51 56%	40 43,95%	87 95,6%

Примечание. * $p < 0,05$ – уровень статистической значимости при сравнении распределения генотипа GG у больных с группой контроля.

Согласно теории эксайтотоксичности, при шизофрении происходит избыточный выброс в постсинаптическую щель возбуждающих нейромедиаторов (в том числе глутамата), что приводит к гиперактивации постсинаптических глутаматных рецепторов и, как следствие, к нарушению проницаемости ионных каналов. Избыточное накопление внутриклеточного кальция запускает каскад реакций с активацией протеолитических ферментов и разрушением клеточных структур. Это приводит к увеличению синтеза оксида азота, возрастанию перекисного окисления липидов с последующим развитием окислительного стресса и нарушением синтеза нейротрофических, а также к апоптозу нейронов [5].

Нарушение глутаматергической трансмиссии считается одним из ключевых компонентов патогенеза шизофрении, в особенности при развитии тардивной дискинезии, так как более выраженные изменения наблюдаются именно у этих пациентов. Функционирование глутаматных нейронов взаимосвязано с работой других нейронов в ЦНС, чья роль в патофизиологии шизофрении имеет значение. В их числе ГАМК-ергические интернейроны, а также дофаминовые нейроны, которые являются мишенью для антипсихотических препаратов, блокада и повреждение которых может вызвать ТД.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-04-31876 мол_а (2014-2015) «Эксайтотоксичность и деструктивные процессы в патогенезе лекарственно-индуцированных двигательных расстройств у больных шизофренией».

Список литературы

1. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Рудиков Е.В., Семке А.В. Фармакогенетика поздней дискинезии // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 3. – С. 5–9.

2. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Смирнова Л.П., Семке А.В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 1. – С. 12–16.

3. Корнетова Е.Г., Бойко А.С., Бородюк Ю.Н., Семке А.В. Тардивная дискинезия у больных шизофренией: клиника и факторы риска. – Томск: Изд-во ООО «Интегральный переплет», 2014. – 106 с.

4. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б. Психиатрическая помощь больным шизофренией: Клиническое руководство. – М.: ИД Медпрактика, 2007. – 260 с.

5. Курбат М.Н. L-глутамат: современный взгляд на известную аминокислоту // Нейрохимия. – 2009. – Т. 26, № 3. – С. 202–207.

6. Семке А.В. Клинические и биологические факторы формирования адаптации больных шизофренией / А.В. Семке, Л.Д. Рахмазова, О.А. Лобачева, С.А. Иванова, Е. В. Гуткевич // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2006. – № 3. – С. 17–21.

7. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P. et al. Missense polymorphisms in three oxidative-stress enzymes (GSTP1, SOD2, and GPX1) and dyskinesias in Russian psychiatric inpatients from Siberia // Human Psychopharmacology – 2010. – T. 25. – № 1. – P. 84–91.

8. Andreassen O.A., Jorgensen H.A. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? // Progress in Neurobiology. – 2000. – Vol. 61. – P. 525–541.

9. Andreasen N.C. Brave new brain: conquering mental illness in the era of the genome. – Oxford: Oxford University Press, 2001. – 368 p.

10. Ivanova S.A. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia / S.A. Ivanova, E.V. Rudikov, O.Y. Fedorenko, A.V. Semke, A.J.M. Loonen, P. Pechlivanoglou, A.F.Y. Al Hadithy, J.R.B.J. Brouwers, B. Wilffert, M.B. Freidin, I.A. Zhukova, V.M. Alifirova, N.V. Govorin, V.A. Sorokina // Translational Psychiatry. – 2012. – Vol. 2. – P. e67.

11. Ivanova S.A, Geers L.M., Hadithy A.F. Al, Pechlivanoglou P., Semke A.V., Vyalova N.M., Rudikov E.V., Fedorenko O.Y., Wilffert B., Bokhan N.A., Brouwers J.R., Loonen A.J.M. Dehydroepiandrosterone sulphate as a putative protective factor against tardive dyskinesia // Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2014. – Jan 3.-50. – C. 172–177.

12. Klawans, H. L. Recognition and diagnosis of tardive dyskinesia // J. Clin. Psychiatry. – 1985. – Vol. 46, № 4. – P. 3–7.

13. Loonen, A. J., Ivanova, S. A. The mechanism of drug-induced dyskinesia // CNS Spectrums. – 2013. – Vol.18, № 01. – P. 15-20.

14. Tsai G. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia / G. Tsai, D.C. Goff, R.W. Chang, J. Flood, L. Baer, J.T. Coyle // Am J Psychiatry. – 1998. – Vol. 155, № 9. – P. 1207–1213.

15. Zai C.C. Oxidative stress in tardive dyskinesia: Genetic association study and meta-analysis of NADPH quinine oxidoreductase 1 (NQO1) and Superoxide dismutase 2 (SOD2, MnSOD) genes / C.C. Zai, A.K. Tiwari, V. Basile, V. de Luca, D.J. Muller, A.N. Voineskos, G. Remington, H.Y. Meltzer, J.A. Lieberman, S.G. Potkin, J.L. Kennedy // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2010. – Vol. 34. – P. 50–56.

References

1. Ivanova S.A., Fedorenko O.Ju., Rudikov E.V., Semke A.V. Farmakogenetika pozdnej diskinezii // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. 2013. no. 3. pp. 5–9.

2. Ivanova S.A., Fedorenko O.Ju., Smirnova L.P., Semke A.V. Poisk biomarkerov i razrabotka farmakogenetich-eskih podhodov k personalizirovannoj terapii bol'nyh shizofreniej // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. 2013. no. 1. pp. 12–16.

3. Kornetova E.G., Boiko A.S., Borodjuk Ju.N., Semke A.V. Tardivnaja diskinezija u bol'nyh shizofreniej: klinika i faktory riska. Tomsk: Izd-vo OOO «Integral'nyj pereplet», 2014. 106 p.

4. Krasnov V.N., Gurovich I.Ja., Mosolov S.N., Shmukler A.B. Psihiatricheskaja pomoshh' bol'nym shizofreniej: Klinicheskoe rukovodstvo / M.: ID Medpraktika, 2007. 260 p.

5. Kurbat M.N. L-glutamat: sovremennyj vzgljad na izvestnuju aminokislotu // Nejrohimija. 2009. T.26, no. 3. pp. 202–207.

6. Semke A.V. Klinicheskie i biologicheskie faktory formirovanija adaptacii bol'nyh shizofreniej / A.V. Semke, L.D. Rahmazova, O.A. Lobacheva, S.A. Ivanova, E.V. Gutkevich // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. 2006. no. 3. pp. 17–21.

7. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P. et al. Missense polymorphisms in three oxidative-stress enzymes (GSTP1, SOD2, and GPX1) and dyskinesias in Russian psychiatric inpatients from Siberia // Human Psychopharmacology – 2010. – T. 25. – № 1. – P. 84–91.

8. Andreassen O.A., Jorgensen H.A. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? // Progress in Neurobiology. – 2000. – Vol. 61. – P. 525–541.

9. Andreasen N.C. Brave new brain: conquering mental illness in the era of the genome. – Oxford: Oxford University Press, 2001. – 368 p.

10. Ivanova S.A. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia / S.A. Ivanova, E.V. Rudikov, O.Y. Fedorenko, A.V. Semke, A.J.M. Loonen, P. Pechlivanoglou, A.F.Y. Al Hadithy, J.R.B.J. Brouwers, B. Wilffert, M.B. Freidin, I.A. Zhukova, V.M. Alifirova, N.V. Govorin, V.A. Sorokina // Translational Psychiatry. – 2012. – Vol. 2. – P. e67.

11. Ivanova S.A, Geers L.M.,Hadithy A.F. Al, Pechlivanoglou P., Semke A.V., Vyalova N.M., Rudikov E.V., Fedorenko O.Y., Wilffert B., Bokhan N.A., Brouwers J.R., Loonen A.J.M. Dehydroepiandrosterone sulphate as a putative protective factor against tardive dyskinesia // Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2014. – Jan 3.-50. – C. 172–177.

12. Klawans, H. L. Recognition and diagnosis of tardive dyskinesia // J. Clin. Psychiatry. – 1985. – Vol. 46, № 4. – P. 3–7.

13. Loonen, A. J., Ivanova, S. A. The mechanism of drug-induced dyskinesia // CNS Spectrums. – 2013. – Vol.18, № 01. – P. 15-20.

14. Tsai G. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia / G. Tsai, D.C. Goff, R.W. Chang, J. Flood, L. Baer, J.T. Coyle // Am J Psychiatry. – 1998. – Vol. 155, № 9. – P. 1207–1213.

15. Zai C.C. Oxidative stress in tardive dyskinesia: Genetic association study and meta-analysis of NADPH quinine oxidoreductase 1 (NQO1) and Superoxide dismutase 2 (SOD2, MnSOD) genes / C.C. Zai, A.K. Tiwari, V. Basile, V. de Luca, D.J. Muller, A. N. Voineskos, G. Remington, H.Y. Meltzer, J.A. Lieberman, S.G. Potkin, J.L. Kennedy // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2010. – Vol. 34. – P. 50–56.

Рецензенты:

Аксенов М.М., д.м.н., профессор кафедры психологии развития личности, Томский государственный педагогический университет, г. Томск;

Невидимова Т.И., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.

УДК 616.37-002:616-089

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВЫХ ПОДХОДОВ В ПОВЫШЕНИИ ЭНТЕРОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ

Власов А.П., Логинов М.А., Власова Т.И., Полозова Э.И., Власов П.А., Муратова Т.А., Алькубайси Ш.С.

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

В работе представлены результаты экспериментального исследования по определению эффективности комбинированной лазерной и антиоксидантной терапии в повышении энтерогематического барьера при панкреонекрозе. Проведена оценка показателей эндогенной интоксикации в притекающей и оттекающей от кишечника крови, а также маркеров процесса перекисного окисления липидов, фосфолипазной активности, супероксиддисмутазы в тканях кишечника. Показано, что применение комбинированной (лазерной и антиоксидантной) терапии при очаговом панкреонекрозе приводит к заметному улучшению барьерной функции кишечника, о чем свидетельствует существенное уменьшение поступления в мезентериальный кровоток токсических продуктов гидрофильной и гидрофобной природы. В основе положительного действия такого рода терапии лежит ее способность существенно уменьшать метаболические нарушения, в первую очередь липидного метаболизма, вероятно, за счет потенцирования эффектов лазерной и антиоксидантной терапии. Использование только лазерной терапии не сопровождается таким выраженным действием, что обусловлено ее незначительной способностью регулировать липидный обмен.

Ключевые слова: панкреатит, эндогенная интоксикация, перекисное окисление липидов, лазерная терапия, антиоксидантная терапия, ремаксол

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF NEW APPROACHES IN IMPROVING INTEROPERATIONAL BARRIER WHEN PANCREONECROSIS

Vlasov A.P., Loginov M.A., Vlasova T.I., Polozova E.I., Vlasov P.A., Muratova T.A., Alkubaysi S.S.

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

The paper presents the results of an experimental study to determine the efficacy of combined laser and antioxidant therapy in improving enterogematicheskogo barrier in necrotizing pancreatitis. The estimation of endogenous intoxication in the influent and the blood flowing from the intestine, as well as markers of lipid peroxidation, phospholipase activity of superoxide dismutase in the tissues of the intestine. It is shown that the combined use of (a laser and antioxidant) in focal necrotizing pancreatitis therapy leads to a marked improvement of the barrier function of the intestine, as evidenced by a significant decrease in mesenteric blood flow entering the toxic products of hydrophilic and hydrophobic nature. The basis of the positive effect of this kind of therapy is based on its ability to significantly reduce metabolic disorders, especially lipid metabolism, probably due to the potentiation of the antioxidant effect and laser therapy. Using only the laser therapy is not accompanied by such a pronounced effect, due to its low ability to regulate lipid metabolism.

Keywords: pancreatitis, endogenous intoxication, lipid peroxidation, laser therapy, antioxidant therapy, remaxol

Неуклонный рост количества пациентов, страдающих острым некротическим панкреатитом, отмечается в последние годы во всем мире, что делает проблему его лечения крайне актуальной [2, 6]. Затраты на лечение данного контингента больных представляют собой серьезную экономическую проблему, так как сохраняется высокая летальность, достигающая даже в специализированных клиниках 11–25 % [3].

На современном этапе традиционная схема лечения пациентов с панкреонекрозом включает применение ингибиторов протеолитических ферментов, в частности гордокса, контрикала, трасилола. Используют как монотерапию ферментами, так и в сочетании с оперативным лечением – некрэктомией, резекцией поджелудочной железы. Для такой схемы лечения характерна большая продолжительность курса, наличие большого числа осложнений, нередки летальные исходы [4, 5].

Значительные трудности в выборе оптимальной лечебной тактики создает многообразие тактических подходов в лечении острого панкреатита. В последние годы большинство хирургов сходятся во мнении, что многим пациентам с острым воспалением поджелудочной железы необходимо предупредить прогрессирование заболевания на самых начальных этапах путем проведения комплексной консервативной терапии и при необходимости – миниинвазивных вмешательств. Поэтому в настоящее время оптимизация существующих схем терапевтического воздействия при

остром панкреатите представляет важную задачу. Одним из важных направлений такого рода терапии является повышение энтерогематического барьера, поскольку от него во многом зависит выраженность синдрома эндогенной интоксикации [1].

Цель работы. При экспериментальном панкреонекрозе определить эффективность комбинированной лазерной и антиоксидантной терапии в повышении энтерогематического барьера.

Материалы и методы исследования

Основой работы явились экспериментальные исследования на 46 взрослых беспородных собаках обоего пола массой от 7,3 до 12,8 кг, разделенных на следующие группы: первая (n = 12) – контрольная; вторая (n = 12) – опытная (гелий-неоновый лазер), третья (n = 12) – опытная (гелий-неоновый лазер + ремаксол). Для получения данных, принятых за норму, произведены исследования у 10 здоровых животных.

Острый панкреатит моделировали по способу В.М. Буянова с соавт. (1989). Взрослым беспородным собакам выполняли срединную лапаротомию, проводили пункцию желчного пузыря с забором желчи и последующим лигированием места пункции. Далее желчь вводили в паренхиму вертикальной части поджелудочной железы по 0,5 мл в 8 точках. Таким образом воспроизводили деструктивную форму острого панкреатита. В опытных группах на модели острого панкреатита оценивали ряд показателей при проведении низкоэнергетического гелий-неонового лазерного внутривенного облучения крови с помощью терапевтического лазерного аппарата ЛГ-75 при мощности излучения на выходе световода 5 мВт и времени воздействия 15 мин (доза 0,1 Дж/см^2) (вторая группа) и при сочетанном с внутривенным облучением введении ремаксола (15 мл/кг) (третья группа).

В контрольные сроки исследования (1, 3, 5-е сутки) животным производили релапаротомию, оценивали состояние поджелудочной железы, определяли характер ее повреждений, а также производили биопсию ее тканей, забор венозной крови.

Для решения цели нами исследован ряд показателей гомеостаза в притекающей и оттекающей от кишечника крови (общая концентрация альбумина (ОКА), эффективная концентрация альбумина (ЭКА), резерв связывания альбумина (РСА), индекс токсичности (ИТ), молекулы средней массы (МСМ)). В тканях кишечника изучали показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) ((диеновые конъюгаты (ДК), малоновый диальдегид (МДА)), активность фосфолипазы A_2 (ФлA_2), супероксиддисмутазы (СОД).

Опыты проводились под внутривенным наркозом с использованием тиопентал-натрия из расчета 0,04 мг/кг массы тела животного. После проведения исследований животных выводили из эксперимента введением летальной дозы тиопентал-натрия. Исследования выполнены в соответствии с нравственными требованиями к работе с экспериментальными животными, одобрены локальным этическим комитетом.

Показатели интенсивности ПОЛ: ДК определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 232–233 нм (Ф.Д. Ганстон, 1986); уровень малонового диальдегида – спектрофотометрическим методом в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) (Sigma), активность СОД – в реакции с нитросиним тетразолием (В.С. Гуревич и др., 1990). Активность фосфолипазы A_2 исследовали в среде, содержащей 10 ммоль трис-HCL-буфер (pH 8,0), 150 ммоль тритон X-100, 10 ммоль $CaCl_2$ и 1,2 ммоль субстрата, в качестве которого использовали фосфатидилхолины яичного желтка (В.А. Трофимов, 1999).

Определение молекул средней массы. Сыворотку крови смешивают с 10% раствором трихлоруксусной кислоты в соотношении 1:2, центрифугируют 30 мин при скорости 3000 g. Затем 0,5 мл супернатанта смешивают с 4,5 мл дистиллированной воды и измеряют оптическую плотность на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 254 и 280 нм. Результат выражают в условных единицах (О.И. Пикуза, Л.З. Шакирова, 1994).

Определение общей и эффективной концентрации альбумина проводили по методике Ю.А. Грызунова и Г.Е. Добрецова (1994) на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд». Использовали набор реактивов «Зонд-Альбумин» (г. Москва) в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Рассчитывали: резерв связывания альбумина по формуле РСА = ЭКА/ОКА; индекс токсичности плазмы, отражающий степень заполнения тканевых центров различными токсическими веществами, по формуле ИТ = ОКА/ЭКА – 1.

Статистическую обработку полученных данных производили общепринятыми методами статистики с определением достоверности различий между данными в опытной и контрольной группах на основе расчета критерия Стьюдента. Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками были значимыми при вероятности безошибочного прогноза p = 95% и более.

Результаты исследования и их обсуждение

Опыты показали, что выбранная модель панкреатита оказалась вполне адекватной для решения цели и задач исследования. Во всех случаях у животных возникал острый очаговый панкреонекроз, что подтверждалось макро- и микроскопически.

В динамике развития патологического процесса наблюдалось существенное увеличение в плазме крови, притекающей и оттекающей от кишечника, содержания токсических продуктов как гидрофильной, так и гидрофобной природы, что представлено в табл. 1. Как видно из данных таблицы, при очаговом панкреонекрозе имеет место развитие синдрома эндогенной интоксикации, наиболее выраженного на третьи – пятые сутки эксперимента, что подтверждается ростом в притекающей к кишечнику крови уровня МСМ (254 нм) и МСМ (280 нм) на 69–74 и 131–138% ($p < 0,05$) соответственно, снижением уровня общей и эффективной концентрации альбумина на 18–20 и 43–47% ($p < 0,05$) соответственно, резерва связывания альбумина на 27–35% ($p < 0,05$) и существенным увеличением индекса токсичности плазмы в 2,5–3,0 раза по сравнению с нормой. В оттекающей от кишечника крови наблюдалась аналогичная динамика, недостоверно более выраженная

по сравнению с данными по притекающей к кишечнику крови.

Полученные в контрольной группе опытных животных данные свидетельствуют о том, что при остром экспериментальном панкреатите имеет место формирование нарушений липидного метаболизма, проявляющееся увеличением в тканях кишечника уровня ДК и ТБК-активных продуктов, а также фосфолипазной активности в 2,3–3,2 раза. При этом антиоксидантный потенциал исследуемых тканей значительно снижался, что выражалось падением активности СОД по сравнению с исходом на 20–60 % ($p < 0,05$) в 1–5-е сутки исследования.

Таким образом, по результатам исследования можно отметить, что при остром очаговом панкреонекрозе происходит формирование синдрома эндогенной интоксикации, сопровождающегося активацией процессов ПОЛ, фосфолипазы A_2 и снижением антиоксидантного потенциала тканей кишечника, что свидетельствует о развитии мембранодеструктивных явлений в нем и нарушении энтерогематического барьера, что определяет необходимость поиска эффективных способов их коррекции.

Во второй опытной группе исследование влияния кишечника на выраженность эндогенной интоксикации при очаговом панкреонекрозе осуществлялось на фоне проведения низкоэнергетического гелий-неонового лазерного внутривенного облучения крови и показало следующие результаты. Динамика показателей эндогенной интоксикации в притекающей и оттекающей от кишечника крови характеризовалась незначительным снижением уровня МСМ, ИТ и ростом РСА и ЭКА.

Таблица 1

Показатели эндогенной интоксикации в плазме крови, притекающей и оттекающей от кишечника, при очаговом панкреонекрозе на фоне применения лазерной и антиоксидантной терапии, M ± m

Показатель	Группа	Норма	Этапы наблюдения		
			1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Приток					
ОКА, г/л	I	41,68 ± 0,92	38,30 ± 0,46*	34,15 ± 0,37*	33,36 ± 0,24*
	III		38,43 ± 2,18	33,84 ± 1,15*	35,19 ± 1,94*
ЭКА, г/л	I	31,20 ± 1,09	22,53 ± 2,12*	16,51 ± 0,37*	17,91 ± 1,92*
	III		24,43 ± 0,42*	**19,54 ± 1,09***	**23,32 ± 0,65***
РСА, усл. ед.	I	0,77 ± 0,03	0,61 ± 0,02*	0,50 ± 0,01*	0,56 ± 0,01*
	III		**0,66 ± 0,03***	**0,60 ± 0,02***	**0,68 ± 0,02***
ИТ, усл. ед.	I	0,37 ± 0,02	0,73 ± 0,05*	1,11 ± 0,07*	0,89 ± 0,04*
	III		**0,59 ± 0,02***	**0,76 ± 0,03***	**0,53 ± 0,01***
МСМ, усл. ед. (254 нм)	I	0,42 ± 0,01	0,55 ± 0,020*	0,73 ± 0,04*	0,71 ± 0,020*
	III		**0,46 ± 0,01**	**0,50 ± 0,01***	**0,44 ± 0,02**
МСМ, усл. ед. (280 нм)	I	0,32 ± 0,02	0,67 ± 0,035*	0,76 ± 0,05*	0,74 ± 0,09*
	III		**0,54 ± 0,018***	**0,61 ± 0,02***	**0,56 ± 0,056***
Отток					
ОКА, г/л	I	39,78 ± 0,96	38,13 ± 0,46*	33,40 ± 0,37*	33,24 ± 0,24*
	III		37,59 ± 2,18	34,15 ± 1,15*	35,38 ± 1,94*
ЭКА, г/л	I	30,65 ± 1,13	22,01 ± 1,30*	15,64 ± 0,36*	20,61 ± 1,09*
	III		24,55 ± 0,64*	**22,32 ± 0,91***	**25,64 ± 0,46***
РСА, усл. ед.	I	0,77 ± 0,03	0,60 ± 0,02*	0,49 ± 0,01*	0,64 ± 0,03*
	III		**0,68 ± 0,03***	**0,68 ± 0,02***	**0,75 ± 0,04**
ИТ, усл. ед.	I	0,37 ± 0,02	0,76 ± 0,03	1,19 ± 0,05*	0,63 ± 0,02*
	III		**0,55 ± 0,01**	**0,55 ± 0,02**	**0,39 ± 0,01**
МСМ, усл. ед. (254 нм)	I	0,438 ± 0,015	0,64 ± 0,02*	0,78 ± 0,04*	0,79 ± 0,02*
	III		**0,49 ± 0,01**	**0,61 ± 0,04***	**0,51 ± 0,02**
МСМ, усл. ед.(280 нм)	I	0,347 ± 0,026	0,76 ± 0,05*	0,80 ± 0,06*	0,78 ± 0,08*
	III		**0,594 ± 0,01***	**0,66 ± 0,02***	**0,70 ± 0,05***

Примечание. Здесь и далее: I – контрольная, III – опытная группа (лазерная и антиоксидантная терапия); * – достоверность изменений показателей по отношению к норме при $p < 0,05$; жирный шрифт – достоверность разницы между данными контрольной и опытной группы при $p < 0,05$.

Таблица 2

Продукты перекисного окисления липидов, активность ФлА$_2$ и СОД в тканях кишечника при очаговом панкреонекрозе на фоне применения лазерной и антиоксидантной терапии, M ± m

Показатель	Группа	Исходные данные	Этапы наблюдения		
			1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
ДК, усл. ед./мг липидов	I	0,234 ± 0,008	1,034 ± 0,024*	1,07±0,026*	0,93±0,030*
	III		**0,657 ± 0,018***	**0,70±0,023***	**0,60±0,013***
МДА (нМоль/г белка)	I	4,91 ± 0,12	6,64 ± 0,25*	7,54 ± 0,36*	5,90 ± 0,21*
	III		**5,12 ± 0,20**	**6,13 ± 0,24***	**4,70 ± 0,23**
Активность ФлА$_2$ (мкмоль/с/г белка)	I	0,85 ± 0,03	2,31 ± 0,12*	2,72 ± 0,14*	1,95 ± 0,06*
	III		**1,61 ± 0,09***	**1,83 ± 0,07***	**1,33 ± 0,05***
СОД, усл. ед.	I	10,92 ± 0,54	6,12 ± 0,24*	4,33 ± 0,19*	8,72 ± 0,30*
	III		**7,55 ± 0,34***	**6,88±0,34***	**11,58±0,57**

Более значимые изменения зарегистрированы в оттекающей от кишечника крови. Так, на первые сутки терапии в оттекающей от кишечника крови общая, эффективная концентрация и резерв связывания альбумина достоверно не отличались от контроля. ИТ также был сопоставим с контролем и превышал исход на 270 % ($p < 0,05$) .

Показатели гидрофильного компонента эндогенной интоксикации, МСМ ($\lambda = 254$ и 280 нм), возрастали, но были ниже контроля на 27 и 22 % ($p < 0,05$) соответственно.

На третьи сутки динамического наблюдения ОКА и ЭКА были ниже нормы, но выше контроля на 18 и 21 % ($p < 0,05$) соответственно. ИТ был выше нормы на 250 % ($p < 0,05$), но снижался по сравнению с контролем на 32 % ($p < 0,05$). Содержание среднемолекулярных пептидов ($\lambda = 254$ и 280 нм) в плазме крови, оттекающей от кишечника, на третьи сутки очагового панкреонекроза было ниже контрольного уровня на 30 и 17 % ($p < 0,05$), оставаясь выше нормы.

Пятые сутки эксперимента характеризовались сходной динамикой анализируемых показателей, которые изменялись по отношению к данным контроля, но существенно отличались от исходного уровня. Подобная динамика имела место как в притекающей, так и в оттекающей от кишечника крови.

В тканях кишечника при этом отмечалось снижение уровня МДА на 17 % ($p < 0,05$), ДК – на 21 % ($p < 0,05$), фосфолипазной активности – на 24 % ($p < 0,05$) и увеличение уровня СОД на 19 % ($p < 0,05$).

Комбинированное применение лазерного облучения крови и ремаксолотерапии при очаговом панкреонекрозе характеризовалось более существенной коррекцией эндотоксикоза и процессов ПОЛ, что представлено в табл. 1 и 2. По сравнению со второй группой в притекающей и оттекающей от кишечника крови наблюдалось достоверно более значимое снижение уровня МСМ, ИТ и рост РСА и ЭКА. Подобная динамика имела место и при исследовании тканей кишечника, где наблюдалось достоверно более значимое по сравнению со второй группой снижение уровня МДА, ДК, фосфолипазной активности и увеличение уровня СОД.

Заключение

Подводя итог экспериментального исследования по изучению эффективности комбинированной лазерной и антиоксидантной терапии в повышении энтерогематического барьера при очаговом панкреонекрозе, можно говорить о том, что применение комбинированной (лазерной и антиоксидантной) терапии при очаговом панкреонекрозе приводит к заметному улучшению барьерной функции кишечника, о чем свидетельствует существенное уменьшение поступления в мезентериальный кровоток токсических продуктов гидрофильной и гидрофобной природы. В основе положительного действия такого рода терапии лежит ее возможность существенно уменьшать метаболические нарушения, в первую очередь липидного метаболизма, вероятно, за счет потенцирования эффектов лазерной и антиоксидантной терапии. Использование только лазерной терапии не сопровождается таким выраженным эффектом, что обусловлено ее ограниченной способностью регулировать липидный метаболизм.

Список литературы

1. Власов А.П., Трофимов В.А., Крылов В.Г. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии. – М.: Наука, 2009. – 224 с.

2. Савельев В.С., Филимонов М., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (проект) // Consilium medicum. – 2000. – № 6. – С. 273–278.

3. Скляр В.Ф. Лазерная биофотометрия в диагностике и выборе тактики лечения панкреонекроза: дис. … канд. мед. наук. – М., 2010. – 100 с.

4. Тимошин А.Д. Малоинвазивные вмешательства в абдоминальной хирургии. – М., 2003. – С. 20–88.

5. Толстой А.Д. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, клиника, лечение. – СПб., 2003. – С. 170–184.

6. Braganza J.M. Towards a novel treatment strategy for acute pancreatitis // Digestion. 2001. – Vol. 63. – № 2. – P. 69–91.

References

1. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Krylov V.G. *Sistemnyj lipidnyj distress-sindrom v hirurgii*. M.: Nauka. 2009. 224 p.

2. Savel'ev B.C., Filimonov M., Gel'fand B.R., Burnevich S.Z. *Destruktivnyj pankreatit: algoritm diagnostiki i lechenija (proekt)* // Consilium medicum. 2000. no. 6. pp. 273–278.

3. Skljar V.F. *Lazernaja biofotometrija v diagnostike i vybore taktiki lechenija pankreonekroza*. Diss. kand… med. nauk. M., 2010. 100 p.

4. Timoshin A.D. *Maloinvazivnye vmeshatel'stva v abdominal'noj hirurgii*. M., 2003. pp. 20–88.

5. Tolstoj A.D. *Parapankreatit. Jetiologija, patogenez, klinika, lechenie*. SPb., 2003. pp. 170–184.

6. Braganza J.M. Towards a novel treatment strategy for acute pancreatitis // Digestion. 2001. Vol. 63. no. 2. pp. 69–91.

Рецензенты:

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

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

Работа поступила в редакцию 19.02.2015.

УДК 616.057

ОСОБЕННОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОДРОСТКОВ, ПРИБЫВШИХ ИЗ ЗОНЫ СОЦИАЛЬНОЙ КАТАСТРОФЫ

[1]Володин А.С., [1]Вольфсон С.Д., [2]Жуков С.В.

[1]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, e-mail: moniki@monikiweb.ru;

[2]ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, e-mail: tgma-nauka@mail.ru

Целью работы является разработка схемы реабилитации подростков в зависимости от срока давности пребывания в очаге социальной катастрофы. Нами были разработаны комплексы реабилитационных мероприятий: базовый оздоровительный комплекс, социально-психологический комплекс «Школа», социально-психологический комплекс «Семья», социально-психологический комплекс «Самоанализ». Для оценки эффективности предложенных мероприятий было проведено наблюдение за состоянием здоровья 62 детей в возрасте 8–15 лет, прибывших из зоны социальной катастрофы более 5 лет назад. Половине из них проводились предложенные нами реабилитационные мероприятия. По нашим данным, существующая схема диспансеризации детского населения не учитывает факт пребывания ребенка в зоне социальной катастрофы, а следовательно, не может быть достаточной для организации реабилитации данной категории населения. При ее применении происходит потеря контроля за состоянием здоровья вынужденных переселенцев, что обуславливает резкое снижение уровня здоровья и увеличение удельного веса хронической патологии у подростков, прибывших из зоны социальной катастрофы. Внедрение предложенной нами схемы реабилитации подростков, прибывших из зоны социальной катастрофы, позволило значительно снизить негативные последствия пребывания в зоне социальной катастрофы.

Ключевые слова: дети, подростки, здоровье, реабилитация, социальная катастрофа

FEATURES OF REHABILITATION OF THE TEENAGERS WHO ARRIVED FROM A ZONE OF A SOCIAL DISASTER

[1]Volodin A.S., [1]Volfson S.D., [2]Zhukov S.V.

[1]GBUZ MO «Moskovsky regional research clinical institute of M.F. Vladimirsky», Moscow, e-mail: moniki@monikiweb.ru;

[2]Tver State Medical Academy of Health Ministry of the Russian Federation, Tver, e-mail: tgma-nauka@mail.ru

The purpose of work is development of the scheme of rehabilitation of teenagers, depending on a limitation period of stay in the center of a social disaster. We developed complexes of rehabilitation actions: basic improving complex, social and psychological complex «School», social and psychological Family complex, social and psychological Introspection complex. For an efficiency assessment предложенныхъ actions observation over a state of health of 62 children at the age of 8–15 years which arrived from a zone of a social disaster more than 5 years ago was made. To a half of them the rehabilitation events offered by us were held. According to our data, the existing scheme of medical examination of the children's population doesn't consider the fact of stay of the child in a zone of a social disaster, and, therefore, can't be sufficient for the organization of rehabilitation of this category of the population. At its application there is a loss of control of a state of health of displaced persons that causes sharp decrease in level of health and increase in specific weight of chronic pathology at the teenagers who arrived from a zone of a social disaster. Introduction of the scheme of rehabilitation of the teenagers who arrived from a zone of a social disaster offered by us allowed to lower considerably negative consequences of stay in a zone of a social disaster.

Keywords: children, teenagers, health, rehabilitation, social disaster

Особенности современной международной обстановки, социально-экономический кризис в ряде бывших республик СССР, криминализация крупного бизнеса и борьба за рынки сбыта привели к формированию вокруг России зоны социальных катастроф. Население ряда сопредельных территорий предпочитает перемещаться на территорию с более высоким уровнем жизни и социальными гарантиями. Несмотря на сложность оформления гражданства, приток мигрантов и вынужденных переселенцев на территорию Центральной России не снижается.

Существующая система учета миграционных потоков не позволяет достоверно оценить состояние здоровья прибывающих лиц. После получения гражданства или вида на жительство медицинское обслуживание данных лиц не отличается от такового у коренного населения. В то же время доказанным является факт негативного воздействия социальной катастрофы на состояние здоровья человека [1]. Особенно важно нивелировать негативное влияние факта пребывания в зоне социальной катастрофы в детском и подростковом возрасте [3].

В связи с вышеизложенным **целью** настоящего исследования является разработка схемы реабилитации подростков, в зависимости от срока давности пребывания в очаге социальной катастрофы.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 62 ребенка I–II группы здоровья в возрасте 8–15 лет, прибывших из зоны социальной катастрофы (Чечня, Южная Осетия) 5–10 лет назад и проживающих в настоящий момент на территории г. Твери. Все дети были разделены на две группы: экспериментальную (32 ребенка) и контрольную (30 детей). Дети контрольной группы наблюдались в соответствии с существующей схемой диспансеризации. В экспериментальной группе проводились мероприятия, предусмотренные разработанной нами схемой реабилитации.

Обязательным условием отбора подростков в экспериментальную и контрольную группы было отсутствие непосредственного воздействия боевых действий на организм ребенка, отсутствие у него психологических травм. После миграции из зоны социальной катастрофы эти дети постоянно находились на территории Центральной России (г. Тверь) и не подвергались воздействию других негативных социальных факторов, так же, как и коренное население данного региона. Комплексную оценку уровня здоровья этих детей проводили в соответствии с приказом МЗ РФ № 621.

Обследование проводили в естественных условиях, не отклоняясь от привычного для ребенка режима дня и не нарушая организационно-методических мероприятий образовательного учреждения. В ходе исследования использовались неинвазивные методики. В ходе исследования были использованы медико-социальные методы (экспериментальный, социологический, статистический, психодиагностический) и клинические методы (клинико-анамнестический, физикальное обследование, изучение функционального состояния организма с использованием кардиоинтервалографии, проведения нагрузочных проб, биохимическое исследование конденсата выдыхаемого воздуха [7]). Сбор первичной информации осуществлялся методами неформализованного интервьюирования и анкетирования, выкопировки данных из первичной медицинской документации, а также клинического и функционального обследования.

В ходе работы проводилось математическое планирование объема необходимых исследований. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием лицензионного статистического пакета Statistica 6.0. Для оценки достоверности полученных результатов использовались непараметрические критерии (метод угловых отклонений Фишера), позволяющие оценить достоверность различий при виде распределения, отличном от нормального [2].

Результаты исследования и их обсуждение

По нашему мнению, цель коррекционных мероприятий – не стабилизация здоровья подростка, прибывшего из зоны социальной катастрофы, а создание нового ассимилированного индивидуума, активно входящего в общественную жизнь, принимающего стереотипы поведения коренного населения, способного обеспечить рождение здоровых граждан России. Поэтому основное внимание необходимо уделять именно микросоциальной и психологической ассимиляции детей и членов их семей. Успешность коррекционных мероприятий определяется не столько исходным уровнем здоровья ребенка, сколько этнически обусловленными особенностями его психологической сферы.

В связи с вышеизложенным нами были разработаны комплексы реабилитационных мероприятий: базовый оздоровительный комплекс, социально-психологический комплекс «Школа», социально-психологический комплекс «Семья», социально-психологический комплекс «Самоанализ». Их сочетание зависит от конкретных особенностей индивидуума и позволяет гибко реагировать на протекание процессов адаптации и ассимиляции у подростка.

Базовый оздоровительный комплекс включает в себя мероприятия, направленные на компенсацию недостатка питания ребенка и достижение оптимального уровня энергетического метаболизма, достижение устойчивого равновесия вегетативной регуляции.

1. Организация пятиразового питания переселенца в период всего пребывания ребенка в лагере ВППЛ, но не менее 1 месяца. Для каждого ребенка проводится индивидуальный подбор нутриентов для поддержания и коррекции измененных функций и дефицита белка.

2. Медикаментозная коррекция липидного, электролитного и энергетического обмена с помощью комплексных витаминных препаратов с минералами и антиоксидантами («Мультитабс», Джунгли с минералами), препараты L-Карнитина (Карнитон) – BMI вечером в возрастной дозировке в течение 30 дней (метаболическая коррекция с помощью).

3. Физическая реабилитация, направленная на достижение устойчивого равновесия вегетативной регуляции (дозированные статико-динамические физические нагрузки).

Комплекс дозированных статико-динамических физических нагрузок (ДСДН) [6]. Этот метод прост в использовании, не требует специального оборудования и позволяет проводить стандартизированные занятия на базе любого лечебного или учебного заведения. Методика заключается в ежедневном тренинге в виде комплекса динамических и статических компонентов физических нагрузок – комбинированного физического упражнения у «шведской стенки». Занятия проводятся ежедневно один раз в день в течение трёх недель, в дневное время, не ранее чем через 90 минут после

еды. Длительность каждого динамического компонента от 2 с, статического – 10 с. Длительность курса составляет 3 недели и делится на 3 этапа: подготовительный этап, в течение которого ежедневно выполняется комплекс до достижения частоты сердечных сокращений (ЧСС), определяемой по пульсу и выборочно по данным электрокардиографии, 30 % от величины субмаксимальной нагрузки, рассчитанной по формуле В.Л. Карпмана [4]

В зависимости от реакции ребенка на стресс и особенностей его психологической характеристики длительность статического и динамического компонентов упражнений не одинакова: для лиц с доминантным стереотипом поведения следует увеличить статический компонент нагрузки (до 15 секунд), длительность динамического компонента остается неизменной (2 секунды); для лиц с пассивным стереотипом поведения следует увеличить динамический компонент (до 4–6 секунд за счёт увеличения повторений в два раза), длительность статического компонента остается неизменной (5 секунд).

Перед проведением статико-динамических физических нагрузок необходимо определить толерантность ребенка к нагрузке. Толерантность статической нагрузки определяется с помощью кистевого динамометра в положении ребёнка сидя за столом, без упора предплечья после 10 мин отдыха.

Для контроля эффективности проводимых упражнений еженедельно проводится контроль толерантности к физической нагрузке. В случае пребывания ребенка на базе летнего оздоровительного лагеря возможно сочетание выполнения комплекса дозированных статико-динамических физических нагрузок с купанием в море и солнечными ваннами.

Социально-психологический комплекс «Школа» – профилактика риска снижения уровня здоровья подростков с нарушением внесемейного микросоциального компонента здоровья. Цель воздействия – прохождение ребенком внесемейной социализации. Основной способ реализации – обучение конструктивным способам решения конфликтных ситуаций.

Социально-психологический комплекс «Семья» – профилактика риска снижения уровня здоровья подростков с нарушением внутрисемейного микросоциального компонента здоровья. Цель воздействия – разрешение внутрисемейной напряженности. Основной способ реализации – обучение конструктивным способам решения конфликтных ситуаций.

Социально-психологический комплекс «Самоанализ» – профилактика риска снижения уровня здоровья подростков с выраженными внутриличностными конфликтами – нарушение психологического компонента здоровья. Цель воздействия – нивелирование психологических девиаций и внутриличностных конфликтов. Основной способ реализации – обучение элементам психоанализа для компенсации имеющихся внутриличностных конфликтов.

В зависимости от результатов оценки уровня микросоциального, психологического и соматического компонентов здоровья для каждого ребенка была подобрана индивидуальная схема реабилитации. Результаты оценки уровня здоровья до и после проведенных реабилитационных мероприятий приведены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, исходный уровень здоровья детей, участвовавших в эксперименте, отличался удовлетворительным уровнем соматического здоровья, тогда как каждый пятый ребенок имел низкую оценку в дети микросоциального или психологического здоровья (III группа), что совпадает с данными, полученными нами ранее, при оценке влияния отделенных последствий на состояние здоровья ребенка [5].

Через год после внедрения предложенной схемы реабилитации состояние здоровья детей экспериментальной группы улучшилось: увеличилась в 1,2 раза доля лиц I группы здоровья, отсутствовали дети с III группой соматического здоровья; в 2,3 раза снизилась доля детей с III группой микросоциального здоровья на фоне значительного (2,6 раза) увеличения детей с I группой микросоциального здоровья; доля переселенцев с III группой психологического здоровья снизилась в 4,3 раза, более половины обследованных имели I группу психологического здоровья.

В то же время среди детей, наблюдавшихся по обычной схеме диспансеризации, произошло значительное снижение уровня здоровья – каждый пятый ребенок перешел в III группу соматического здоровья (следует подчеркнуть, что переход из III группы здоровья во II или I невозможен, так как хроническая патология у данного ребенка уже сформировалась и в дальнейшем можно говорить только о поддерживающей терапии), доля соматически здоровых детей снизилась в 4 раза (осталось 2 ребенка). Значительные негативные изменения претерпел микросоциальный компонент здоровья – доля лиц с III группой микросоциального здоровья возросла в 2 раза. Обращает на себя внимание значительное (в 5,6 раза) уменьшение доли детей с I группой психологического здоровья, на фоне двукратного увеличения доли лиц с III группой психологического здоровья.

Таблица 1

Динамика уровня здоровья детей экспериментальной и контрольной групп (абс., %)

Градация показателя	Обследуемые группы детей					
	Исходный уровень для обеих групп (*n* = 62)		Конечный уровень для экспериментальной группы (*n* = 32)		Конечный уровень для контрольной группы (*n* = 30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Микросоциальный компонент здоровья						
I группа здоровья	8	12,9	11	34,38	3	10
II группа здоровья	41	66,13	18	56,25	13	43,33
III группа здоровья	13	20,97	3	9,38	14	46,67
Психологический компонент здоровья						
I группа здоровья	22	35,48	17	53,13	2	6,67
II группа здоровья	32	51,61	14	43,75	20	66,67
III группа здоровья	8	12,9	1	3,13	8	26,67
Соматический компонент здоровья						
I группа здоровья	18	29,03	11	34,38	2	6,67
II группа здоровья	44	70,97	21	65,63	22	73,33
III группа здоровья	–	–	–	–	6	20

Таблица 2

Биохимические показатели конденсата выдыхаемого воздуха у детей – вынужденных переселенцев до и после внедрения схемы оздоровительных и коррекционных мероприятий (M ± m)

Показатель	Обследуемые группы детей		
	Исходный уровень для обеих групп (*n* = 62)	Конечный уровень для экспериментальной группы (*n* = 32)	Конечный уровень для контрольной группы (*n* = 30)
ОЛ (мкг/мл)	8,83 ± 0,78	7,75 ± 0,75	9,65 ± 0,88
АЦГ (усл.ед.)	158,12 ± 26,53	140,47 ± 29,16	174,47 ± 17,62
Ca (ммоль/л)	0,092 ± 0,022	0,079 ± 0,016	0,126 ± 0,027
Mg (мкг/мл)	2,40 ± 0,28	2,62 ± 0,18	2,28 ± 0,28
K (мкмоль/л)	281,06 ± 39,55	254,14 ± 19,13	336,40 ± 69,91
Na (мкг/мл)	17,49 ± 3,23	21,20 ± 2,59	15,15 ± 1,79
Лактат (мкмоль/л)	76,81 ± 9,38	70,53 ± 5,65	88,07 ± 8,58

Аналогичная тенденция прослеживается и в отношении динамики метаболических маркеров риска снижения уровня здоровья. Как видно из данных, представленных в табл. 2, у подростков, наблюдавшихся по обычной схеме (контрольная группа), произошел сдвиг всех метаболических показателей, характерный для высокого риска снижения уровня соматического здоровья и формирования хронического процесса, то есть перехода ребенка из II группы здоровья в III группу.

В то же время комплексное воздействие на микросоциальный, психологический и соматический компоненты здоровья, а также помощь подросткам, прибывшим из зоны социальной катастрофы, в прохождении ассимиляции значительно снизило риск нарушения уровня здоровья. Наиболее показательной в этом отношении является динамика уровня общих липидов и лактата в конденсате выдыхаемого воздуха как показателей нарушения энергетического обмена в клетке, усиления процессов перекисного окисления липидов, превалирование анаэробного гликолиза – достоверное снижение уровня общих липидов и концентрации лактата в конденсате выдыхаемого воздуха у детей экспериментальной группы ($p < 0,05$) на фоне их резкого увеличения в контрольной группе.

Заключение

Таким образом, существующая схема диспансеризации детского населения не учитывает факт пребывания ребенка в зоне социальной катастрофы, а следовательно,

не может быть достаточной для организации реабилитации данной категории населения. При ее применении происходит потеря контроля за состоянием здоровья вынужденных переселенцев, что обуславливает резкое снижение уровня здоровья и увеличение удельного веса хронической патологии у подростков, прибывших из зоны социальной катастрофы. Внедрение предложенной нами схемы реабилитации подростков, прибывших из зоны социальной катастрофы, позволило значительно снизить негативные последствия пребывания в зоне социальной катастрофы.

Список литературы

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Макеев Н.И., Антонова Е.В. Условия формирования здоровьесберегающего поведения подростков 15–17 лет // Российский педиатрический журнал. – 2010. – № 1. – С. 44–47.

2. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознания патологических процессов. – Л., 1978. – 296 с.

3. Жуков С.В. Формирование здоровья детей – вынужденных переселенцев в отдаленном периоде после осложненной чрезвычайной ситуации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2011. – 37 с.

4. Карпман В.Л., Белоцерковский З.Б., Гудков И.А. Тестирование в спортивной медицине. – М., 1988. – 208 с.

5. Королюк Е.Г., Жуков С.В. Влияние хронического социального стресса на уровень здоровья подростков – вынужденных переселенцев // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – № 1. – С. 185–186.

6. Курочкин А.В. Клинико-метаболические особенности кардиалгического варианта синдрома вегетативной дистонии в детском возрасте: дис. ... канд. мед. наук. – Тверь, 2004. – 128 с.

7. Алексеева Ю.А., Пономарева Л.И., Жуков С.В., Королюк Е.Г., Барашкова А.Б. Особенности вегетативной регуляции и минерального обмена у детей с патологией глоточной миндалины. // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – № 1. – С. 70.

References

1. Baranov A.A., Al'bitskii V.Yu., Makeev N.I., Antonova E.V. Usloviya formirovaniya zdorov'esberegayushchego povedeniya podrostkov 15, 17 let, Rossiiskii pediatricheskii zhur, nal., 2010. no 1. P. 44–47.

2. Gubler E.V. Vychislitel'nye metody analiza i raspoznaniya patologicheskikh protses, sov. L., 1978. 296 p.

3. Zhukov P.V. Formirovanie zdorov'ya detei, vynuzhdennykh pereselentsev v otdalennom periode posle oslozhnennoi chrezvychainoi situatsii., Avtoref. dip.. dokt. med. nauk., SPb., 2011., 37 p.

4. Karpman V.L., Belotserkovskii Z.B., Gudkov I.A. Testirovanie v sportivnoi meditsine., M., 1988., 208p.

5. Korolyuk E.G., Zhukov P.V. Vliyanie khronicheskogo sotsial'nogo stressa na uroven' zdo, rov'ya podrostkov, vynuzhdennykh pereselentsev, Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii., 2009. no 1. pp. 185–186.

6. Kurochkin A.V. Kliniko, metabolicheskie osobennosti kardialgicheskogo varianta sin, droma vegetativnoi distonii v deteiom vozraste., Disp. na soisk. uch. step. . kand. med. na, uk. Tver', 2004. 128 p.

7. Osobennosti vegetativnoi regulyatsii i mineral'nogo obmena u detei s patologiei glo, tochnoi mindaliny. Alekseeva Yu.A., Ponomareva L.I., Zhukov P.V., Korolyuk E.G., Barashkova A.B., Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii., 2010., no 1. pp. 70.

Рецензенты:

Кривенко В.Ф., д.м.н., профессор кафедры медицины катастроф ФУВ, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва;

Королюк Е.Г., д.м.н., доцент, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом менеджмента ФДПО, интернатуры и ординатуры, ГБОУ ВПО ТГМА МЗ РФ, г. Тверь.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.

УДК 616.23

ОЦЕНКА УПРУГОЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ МЕТОДОМ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

[1]Гайнитдинова В.В., [2]Шарафутдинова Л.А., [1]Бакиров А.Б., [1]Калимуллина Д.Х., [1]Аллабердина Д.У.

[1]ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа;
[2]ГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет», Уфа, e-mail: ivv_08.mail.ru

В режиме силовой спектроскопии выполнена количественная оценка жесткости клеточной мембраны нейтрофилов у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Исследования поверхности клеток проводили в жидкостной ячейке на АСМ Agilent 5500. Жесткость мембраны оценивалась по модулю Юнга, который рассчитывали согласно теории Герца. В серии экспериментов сравнивали показатели жесткости мембраны нейтрофилов, полученных из крови здоровых доноров и больных ХОБЛ. Анализ результатов атомно-силовой спектроскопии упругих деформаций нейтрофилов позволил выявить, что клеточная мембрана нейтрофилов больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой характеризуется более высокими значениями модуля упругости. Roc-анализ показал, что чувствительность определения модуля Юнга для прогнозирования увеличения жесткости мембраны нейтрофилов составила 85 %, а специфичность 75 %.

Ключевые слова: нейтрофилы, модуль Юнга, хроническая обструктивная болезнь легких, атомно-силовая микроскопия

EVALUATION OF THE BLOODS NEUTROPHILS ELASTIC PROPERTIES BY ATOMIC FORCE MICROSCOPY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

[1]Gaynitdinova V.V., [2]Sharafutdinova L.A., [1]Bakirov A.B., [1]Kalimullina D.K., Allaberdina D.U.

[1]Bashkir State Medical University, Ufa;
[2]Bashkir state university, Ufa, e-mail: ivv_08.mail.ru

In the mode of power spectroscopy the quantitative assessment of rigidity of a cellular membrane of neutrophils at patients with the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is executed. Researches of a surface of cages were conducted in a liquid cell on AFM Agilent 5500. Rigidity of a membrane was estimated on the Young's module who counted according to the theory of Hertz. In a series of experiments compared indicators of rigidity of neutrophils membrane received from blood of healthy donors and sick COPD. It is shown that the membrane of neutrophils of sick COPD in comparison with control group is characterized by higher values of the Young's module. The Roc-analysis showed that sensitivity of definition of the Young's module for forecasting of increase in rigidity of a membrane of neutrophils made 85 %, and specificity of 75 %.

Keywords: neutrophils, Young's module, chronic obstructive pulmonary disease, atomic force microscopy

Воспаление дыхательных путей является основным компонентом в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1]. Согласно результатам многочисленных исследований у больных ХОБЛ имеют место изменения структуры и активация нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови [7]. При этом наблюдается нарушение функционирования циркулирующих нейтрофилов, что способствует развитию системного воспалительного ответа. Кроме того, нейтрофилы у больных ХОБЛ обладают повышенной хемотаксической реакцией, экспрессией поверхностных клеточных адгезивных молекул и усиленной способностью переваривать соединительную ткань [3].

Известно, что возникновение некоторых патологических состояний сопровождается изменением жесткости тканей [4, 6]. В некоторых случаях причиной этого является изменение упругости внеклеточного матрикса, в других – жесткость тканей меняется из-за изменения твердости клеток [8].

Одним из перспективных методов изучения структурно-механических свойств клеток крови в настоящее время является атомно-силовая микроскопия (АСМ). Использование АСМ открывает новые возможности в цитодиагностике, поскольку метод за короткое время (минуты) позволяет получить изображение рельефа поверхности клеток с пространственным разрешением порядка нескольких нанометров. Важными преимуществами АСМ по сравнению с другими методами исследования клеток крови являются возможность изучения реальной поверхности клетки без применения специальных методов подготовки образцов и использование АСМ в качестве наномеханического сенсора, позволяющего изучать механические (упругие) и адгезионные свойства биоматериалов. По мере

развития АСМ в диагностике стали появляться новые понятия, такие как «клеточная наномеханика», или «клеточная эластография». Методы визуализации сдвиговых упругих характеристик живых клеток считаются перспективными для медицинской диагностики различных патологий [2]. Так, A.L. Weisenhorn с соавт. показано, что нормальные клетки эпителия человека имеют модуль Юнга, величина которого на порядок превышает модуль Юнга раковых клеток [12]. А при исследовании механических свойств мембраны нейтрофилов у больных ХОБЛ с выраженной гипоксемией до и после двусторонней пересадки легких [9] выявлено, что жесткость мембраны нейтрофилов у пациентов с ХОБЛ значительно выше, чем в группе здоровых некурящих лиц. После трансплантации ригидность мембраны уменьшилась, однако существенных различий по сравнению с группой здоровых лиц обнаружено не было. В другом исследовании *in vitro* установлено повышение жесткости мембраны нейтрофилов при их активации до 7 раз [3].

Цель настоящего исследования: оценка упруго-эластических свойств нейтрофилов крови методом атомно-силовой микроскопии у больных хронической обструктивной болезнью легких**.**

Материал и методы исследования

Проведено местное, открытое, сравнительное исследование по изучению структурно-функциональных свойств нейтрофилов периферической крови у 15 больных с тяжелой степенью ХОБЛ в фазе обострения методом атомно-силовой микроскопии. Диагноз ХОБЛ установлен согласно рекомендациям GOLD 2010 г. Средний возраст больных составил 53,3 ± 5,2 лет, средняя продолжительность заболевания составила 8,90 ± 3,9 лет. Индекс курения (ИК) и индекс массы тела (ИМТ) в среднем составляли 26,17 ± 3,74 и 23,89 ± 4,04 соответственно.

В контрольную группу вошли 14 практически здоровых некурящих лиц без патологии органов дыхания в возрасте 40–55 лет. Группы исследования и контроля не различались по возрасту, половой принадлежности. Критериями исключения из исследования были острые формы других инфекционно-воспалительных, нагноительных заболеваний, лихорадка, злокачественные новообразования, сахарный диабет.

В комплекс обязательного обследования входил общий анализ крови в 1-е сутки поступления пациентов в стационар. ИК и ИМТ высчитывали по общепринятым формулам. Насыщение крови кислородом (SaO_2) определялось с помощью напалечного пульсоксиметра MD300C. Спирометрия ($ОФВ_1$, ФЖЕЛ, отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ) проводилась на оборудовании Master Screen Body (Erich Jaeger, Германия).

Объект исследования – нейтрофилы периферической крови условно здоровых лиц и больных ХОБЛ. Забор крови для исследования проводился в 1-е сутки поступления пациентов в стационар. Нейтрофилы выделяли из гепаринизированной (20 ед./мл) венозной крови доноров на двойном градиенте фиколл-урографина по методике И.В. Подосинникова и др. [3]. Клетки дважды отмывали забуференным изотоническим раствором натрия хлорида и взвешивали в растворе Хенкса (Invitrogen).

Оценка упругих свойств мембраны нейтрофилов проводилась в режиме силовой спектроскопии. В основе метода атомно-силовой спектроскопии лежит регистрация так называемых «силовых кривых», которые отражают отклонение гибкой балки АСМ-зонда при взаимодействии вершины зонда с поверхностью в зависимости от расстояния между ними. Исследования поверхности клеток проводили в жидкостной ячейке на АСМ Agilent 5500 с использованием кремниевых зондов PPP-CONTPt (Nanosensors) и коллоидных V-образных зондов CP-PNPL-SiO-C с круглым наконечником (диаметр 6,62 мкм). Жесткость мембран оценивалась по модулю Юнга, который рассчитывали согласно теории Герца [5].

В серии экспериментов сравнивали показатели жесткости мембраны нейтрофилов, полученных из крови здоровых доноров и больных ХОБЛ. Для этого проводили обзорное сканирование поля размером 60×60 мкм и выбирали для измерения не менее 10–15 клеток. Для визуализации сканируемых объектов использовали программу Pico View 1.10, при дальнейшей обработке данных – программное обеспечение Pico Image Basic 5.1.

Математико-статистическую обработку данных производили в пакете прикладных программ STATISTICA V.7.0 («StatsoftInc», США). Для всех имеющихся выборок проводили анализ соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поскольку распределение признаков в группах не являлось нормальным, сравнительный анализ групп проводился с помощью непараметрических методов. Для сравнения трех групп использовался ранговый анализ вариаций по Краскеллу – Уоллису. В случае если нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, проводили парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна – Уитни. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка средней. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Знание микромеханических свойств нейтрофилов поможет лучше понять функции этих клеток в микроциркуляторном русле. Отвечая на инфекционные и воспалительные сигналы, нейтрофилы быстро достигают места инфекции и воспаления за счет микрососудистой, трансэндотелиальной и трансэпителиальной миграции. В ходе этого процесса нейтрофилы подвергаются динамической деформации и восстановлению. Предполагают, что процесс деформации нейтрофилов необходим для того, чтобы регулировать их адгезию к эндотелию и последующую миграцию в поврежденные ткани. Увеличение деформации клеток и площади контакта нейтрофилов с эндотелием сосудов ведет к его повреждению. Таким образом, миграция и адгезия нейтрофилов к эндоте-

лию сосудов опосредована реологией нейтрофилов [11].

С целью получения более полной информации о жесткости мембраны нейтрофилов больных ХОБЛ была проведена оценка модуля Юнга нативных клеток. Анализ результатов атомно-силовой спектроскопии упругих деформаций нейтрофилов позволил выявить, что клеточная мембрана нейтрофилов больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой характеризуется более высокими значениями модуля упругости (рис. 1). Установлено, что модуль Юнга мембраны нативных клеток контрольной группы составляет в среднем 15,29 ± 0,05 кПа, тогда как у больных ХОБЛ этот показатель примерно в 2,5 раза выше и равен 38,79 ± 0,32 кПа ($p < 0,05$). Этот факт свидетельствует о снижении эластичности и вязкости клеточной мембраны и повышении жесткости нейтрофилов больных ХОБЛ.

Различия силовых кривых взаимодействия (подвода) зонда с поверхностью нейтрофилов контрольной группы (a) и больных ХОБЛ (b) показаны на рис. 2.

Наклон кривой подвода кантилевера определяет упругие свойства образца (клетки). Для «мягких» образцов кривая подвода кантилевера имеет более пологий наклон. На представленном рисунке отчетливо видно, что наклон силовой кривой подвода зонда к поверхности нейтрофилов группы больных ХОБЛ (рис. 2, b) более крутой, что свидетельствует о более высокой жесткости мембраны клеток этой группы больных по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы.

Площадь под кривой ROC у больных ХОБЛ для модуля Юнга была равна 0,889 ($p < 0,05$; 95 % ДИ 0,774 – 1,000), что соответствовало отличному качеству построенной модели (рис. 3). Анализ показал, что чувствительность определения модуля Юнга для прогнозирования увеличения жесткости мембраны нейтрофилов составляла 85 %, а специфичность 75 %.

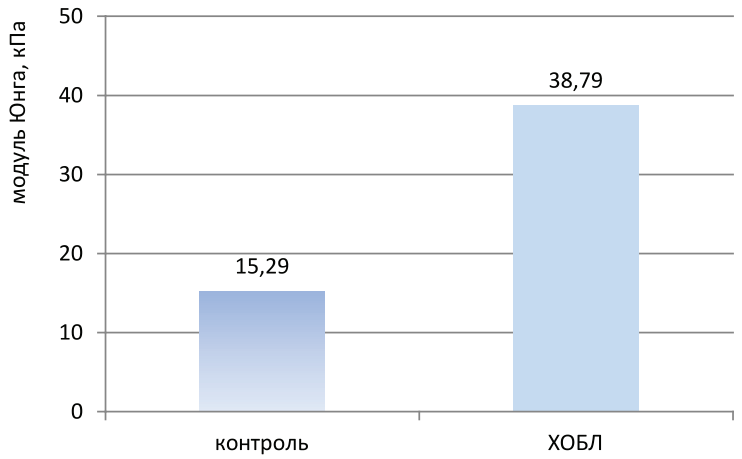


Рис. 1. Модуль Юнга (кПа) нейтрофилов доноров контрольной группы и больных ХОБЛ

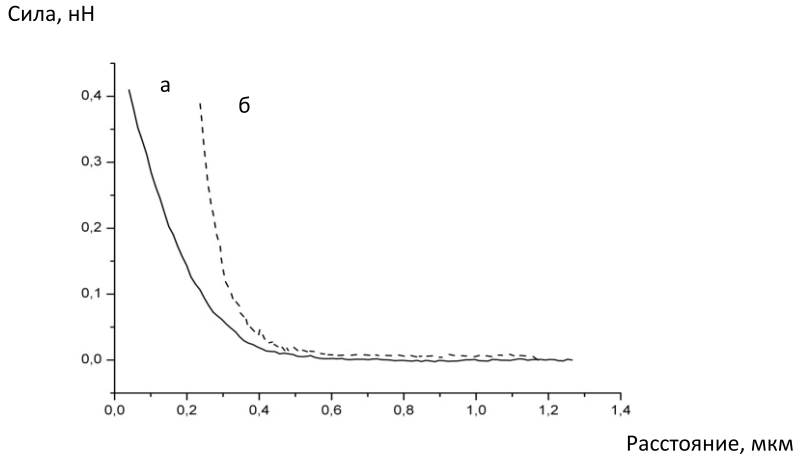


Рис. 2. Силовые кривые подвода зонда для нейтрофилов контрольной группы (a) и больных ХОБЛ (b)

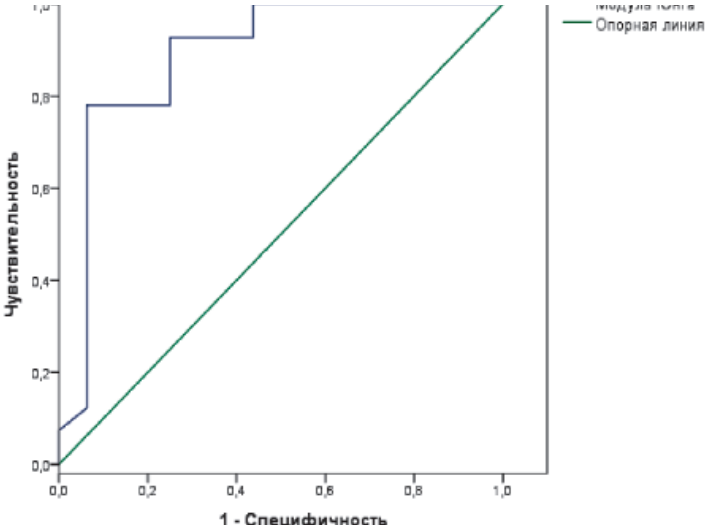


Рис. 3. ROC-кривая модуля Юнга при прогнозировании повышения жесткости мембран нейтрофилов у больных ХОБЛ

То есть диагностическая значимость положительного результата – 85% означала, что в 85% значение модуля Юнга у больных ХОБЛ превышало 42,9 нН.

Заключение

Таким образом, использование АСМ позволило установить изменения микромеханических свойств клеточной поверхности нейтрофилов у больных ХОБЛ. Выявленные особенности нейтрофилов могут дополнить существующие представления о системном воспалении при ХОБЛ, а также могут быть использованы в качестве индикатора степени выраженности воспаления у этой категории больных.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Ингибиторы фосфодиэстеразы-4: новые перспективы противовоспалительной терапии ХОБЛ // Фарматека. – 2013. – № 4. – С. 101–111.

2. Дрозд Е. Новый метод в биомедицинских исследованиях // Наука и инновации. – 2009. – № 10. – С. 80.

3. Подосинников И.В., Нилова Л.Г. Бабичев И.В. Метод определения хемотаксической активности лейкоцитов // Лаб. дело. – 1981. – № 8. – С. 68–70.

4. Bucala R., Cerami A. Advanced glycosylation:chemistry, biology, and implications for diabetes and aging // Adv. Pharm. – 1992. – Vol. 23. – P. 1–34.

5. Bukharaev A.A., Mozhanova A.A., Nurgazizov N.I., Ovchinnikov D.V. Measuring local elastic properties of cell surfaces and soft materials in liquid by AFM // Physic of low-dimension structures. – 2003. – P. 31–38.

6. Castellani R.J., Harris P.R., Sayere Castellani L.M. Active glycation in neurofibrillary pathology of Alzheimer disease: N (epsilon) – (carboxymethyl) lysine and hexitol – lysine // Free Rad. Biol. Med. – 2001. – Vol. 31. – P. 175–180.

7. Emiel F.M. Wouters Local and Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Proc. Am. Thorac. – 2005. – Vol. 2. – P. 26–33.

8. Goldmann W.H., Galneder R., Ludwig Goldmann M. Differences in elasticity of vinculin-deficient F9 cells measured by magnetometry and atomic force microscopy // Exp. Cell Res. – 1998. – Vol. 239. – P. 235–242.

9. Navajas D. Nanomechanics of living cells / Book of Abstracts IV Spanish Portuguese Biophysical Congress. – Spain, 2010. – P. 33.

10. Noguera A., Batle S., Miralles C. et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. – 2001. – Vol. 56. – № 6. – P. 432–437.

11. Roca-Cusachs P. с колл Roca-Cusachs P., Almendros I., Sunyer Raimon Rheology of Passive and Adhesion-Activated Neutrophils Probed by Atomic Force Microscopy // Biophys. J. – 2006. – Vol. 91. – P. 3508–3518.

12. Weisenhorn A.L., Khorsandi M., Kasa S., Gotzos V., Butt H. // Nanotechnology. – 1993. – Vol. 4. – P. 106.

References

1. Avdeev S.N. Ingibitoryi fosfodiesterazyi -4: novyie perspektivyi protivovospalitelnoy terapii HOBL // Farmateka, 2013, no 4, pp. 101–111.

2. Drozd E. Novyiy metod v biomeditsinskih issledovaniyah // Nauka i innovatsii, 2009, no. 10, pp. 80.

3. Podosinnikov I.V., Nilova L.G. Babichev I.V. Metod opredeleniya hemotaksicheskoy aktivnosti leykotsitov // Lab. delo, 1981, no.8, pp. 68–70.

4. Bucala R., Cerami A. Advanced glycosylation:chemistry, biology, and implications for diabetes and aging // Adv. Pharm., 1992, Vol. 23, pp. 1–34.

5. Bukharaev A.A., Mozhanova A.A., Nurgazizov N.I., Ovchinnikov D.V. Measuring local elastic properties of cell surfaces and soft materials in liquid by AFM // Physic of low-dimension structures, 2003, pp. 31–38.

6. Emiel F.M. Wouters Local and Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Proc. Am. Thorac, 2005, Vol. 2, pp. 26–33.

7. Castellani R.J., Harris P.R., Sayere Castellani L.M. Active glycation in neurofibrillary pathology of Alzheimer disease: N (epsilon) – (carboxymethyl) lysine and hexitol – lysine // Free Rad. Biol. Med., 2001, Vol. 31, pp. 175–180.

8. Goldmann W.H., Galneder R., Ludwig Goldmann M. Differences in elasticity of vinculin-deficient F9 cells measured by magnetometry and atomic force microscopy // Exp. Cell Res., 1998, Vol. 239, pp. 235–242.

9. Navajas D. Nanomechanics of living cells / Book of Abstracts IV Spanish Portuguese Biophysical Congress. Spain, 2010, p. 33.

10. Noguera A., Batle S., Miralles C. et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease // Thorax, 2001, Vol. 56, no. 6, pp. 432–437.

11. Roca-Cusachs P. с колл Roca-Cusachs P., Almendros I., Sunyer Raimon Rheology of Passive and Adhesion-Activated Neutrophils Probed by Atomic Force Microscopy // Biophys. J., 2006, Vol. 91, pp. 3508–3518.

12. Weisenhorn A.L., Khorsandi M., Kasa S., Gotzos V., Butt H. // Nanotechnology, 1993, Vol. 4, pp. 106.

Рецензенты:

Шамратова В.Г., д.б.н., профессор кафедры физиологии человека и зоологии, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет», г. Уфа;

Никуличева В.И., д.м.н., профессор кафедры терапии и общей практики с курсом гериатрии, ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 19.03.2015.

УДК 576.3:612.428:612.67:615.322

КЛЕТОЧНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КОМПАРТМЕНТОВ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА И ПОСЛЕ ФИТОТЕРАПИИ

[1]Горчакова О.В., [2]Горчаков В.Н.

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», Новосибирск;

[2]Новосибирский государственный университет, Новосибирск, e-mail: vgorchak@yandex.ru

В эксперименте проведен анализ клеточных популяций структурно-функциональных зон брыжеечного лимфатического узла с учетом возраста и приема фитосбора. Показано, что активность лимфатических узлов зависит от возраста и определяется представительством иммунокомпетентных клеток в структурно-функциональных зонах лимфоузла. В разном возрастном периоде имеет место разное количественное и качественное распределение различных типов клеток в лимфоузле. На позднем этапе онтогенеза отмечено уменьшение численной плотности большинства лимфоидных клеток и увеличение ретикулярных клеток в лимфатическом узле. Это указывает на снижение функциональной активности лимфоидной паренхимы из-за инволюции и склеротических процессов в лимфатическом узле. После фитотерапии на разных этапах онтогенеза происходит усиление процессов пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, особенно в пожилом и старческом возрасте. Происходит увеличение числа иммунобластов, лимфоцитов в лимфоидных узелках и паракортексе, плазмоцитов в мякотных тяжах лимфатического узла. Повышение иммунной активности лимфатического узла позволяет рассматривать фитотерапию как средство повышения неспецифической резистентности организма.

Ключевые слова: цитология, лимфатический узел, геронтология, фитотерапия

CELL POPULATIONS OF FUNCTIONAL COMPARTMENTS OF MESENTERIC LYMPH NODES AT DIFFERENT STAGES OF ONTOGENESIS AND AFTER PHYTOTHERAPY

[1]Gorchakova O.V., [2]Gorchakov V.N.

[1]Institute of clinical and experimental lymphology, Novosibirsk;

[2]Novosibirsk state University, Novosibirsk, e-mail: vgorchak@yandex.ru

We have done the analysis of cell populations of the structural and functional zones of the mesenteric lymph node, taking into account age and phytotherapy in the experiment. It is shown that the activity of the lymph nodes depends on age and it is determined by the representation of immunocompetent cells in the structural and functional zones of the lymph node. We marked quantitative and qualitative differences in the distribution of cells in the lymph node at different stages of ontogenesis. At a late stage of ontogenesis was marked to decrease the number of lymphoid cells and the increase of reticular cells in lymph node. We have obtained results which show a decrease in the functional activity of the lymphoid parenchyma on the background of the involution and sclerotic processes in the lymph node. After phytotherapy at different stages of ontogenesis is the strengthening of the processes of proliferation and differentiation of lymphocytes, especially in elderly and senile age. There is an increase in the number of immunoblasts, lymphocytes in lymphoid nodules and paracortex, and plasma cells in medullar cords of the lymph node after phytotherapy. Increase immune activity of the lymph node is achieved by phytotherapy. We review phytotherapy as a means of raising nonspecific resistance of the organism.

Keywords: cytology, lymph node, gerontology, phytotherapy

Лимфатическая система контролирует постоянство внутренней среды организма, включая иммуно-клеточный гомеостаз, при выполнении дренажно-детоксикационной и иммунной функций. Ведущую роль в формировании иммунного ответа выполняет лимфатический узел, который является неотъемлемой частью лимфоциркуляции и иммунной системы. В структуре лимфатического узла имеют место функциональные компартменты, где сосредоточены иммунокомпетентные клетки. Лимфоузлы являются участником многих реакций организма в ответ на воздействие самых разных факторов, от которых зависит формирование иммунного ответа [2, 3, 7, 13]. С учетом этого имеется насущная необходимость поиска средств, влияющих на иммунный статус лимфатического узла. Особого внимания заслуживает фитотерапия [4, 6]. Представляется важным анализ динамики клеточных популяций и морфологических изменений, происходящих в лимфатических узлах на разных этапах онтогенеза и после фитотерапии.

Цель исследования – охарактеризовать клеточный состав структурно-функциональных зон лимфатического узла применительно к возрасту и после фитотерапии.

Материал и методы исследования

Эксперимент проведен на 160 белых крысах-самцах Wistar разного возраста (молодые – 3–5 месяцев

и старые – 1,5–2 года) с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/EEC) и Хельсинкской декларации, а также в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. Животные получали при свободном доступе к воде стандартную диету, которая включала экструдированный комбикорм ПК-120-1.

В эксперименте использовали биоактивный фитосбор (БАФ), включающий корень и лист бадана, родиолу розовую, копеечник сибирский, лист черники, брусники, смородины, шиповник майский, чабрец, пищевые волокна. Выбор конкретных лекарственных растений основан на принципах фитотерапии и лимфотропных эффектов [4–6]. Саногенное действие обусловлено действием основных биоактивных веществ растений – флавоноиды (рутин), арбутин, пищевые волокна, микроэлементы. Фитосбор применяли в суточной дозе 0,1–0,2 г/кг в течение одного месяца у животных разного возраста.

Изучение осуществляли в соответствии с требованиями к гистологическому исследованию лимфоузлов [3]. Забранные кусочки брыжеечного лимфоузла фиксировали в 10% нейтральном формалине. Далее следовала классическая схема проводки и заливки материала в парафин с последующим приготовлением гистологических срезов и их окраской гематоксилином и эозином, азуром и эозином, толуидиновым синим. Морфометрический анализ осуществляли с помощью морфометрической сетки [1], которую накладывали на срез лимфоузла. Подсчитывали пересечения сетки, приходящиеся на весь срез лимфоузла в целом и раздельно на каждую его структуру – капсулу, корковое плато, лимфоидные узелки, паракортекс, мякотные тяжи и синусы, с перерасчетом в проценты. Численную плотность клеток структурно-функциональных зон лимфатических узлов проводили при увеличении микроскопа в 990 раз. В цитологической картине лимфатического узла дифференцировали бласты, средние и малые лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, ретикулярные клетки, группируя их на клетки лимфоидной ткани, клетки, выполняющие опорную и фагоцитарную функции, и клетки периферической крови [7, 14].

Статистическую обработку результатов проводили с учетом критерия Стьюдента, достоверности различий при $P < 0,05$ с использованием программы статистического анализа StatPlus Pro 2009, AnalystSoft Inc.

Результаты исследования и их обсуждение

Лимфатические узлы как периферические органы иммуногенеза содержат иммунокомпетентные клетки, находящиеся на различных этапах дифференцировки и пролиферации. Активность лимфоузлов зависит от возраста и определяется представительством иммунокомпетентных клеток в структурно-функциональных зонах лимфоузла. В разном возрасте неоднородно распределение различных типов клеток в функциональных компартментах лимфоузла.

Характеристика клеток лимфатического узла у молодых животных до и после фитотерапии. Постоянными клеточными элементами в брыжеечном лимфоузле являются лимфобласты, лимфоциты, ретикулярные клетки, плазматические клетки, макрофаги и другие, которые определяют его иммуноморфологический статус (табл. 1).

В лимфоидных узелках (фолликулах) коркового вещества преобладают малые лимфоциты, меньше обнаруживается средних лимфоцитов и иммунобластов. Соотношение между иммунобластами, средними и малыми лимфоцитами составляет 1:2:4 соответственно. В лимфоидном узелке практически отсутствуют плазмоциты и тучные клетки. В паракортикальной зоне преобладающими клеточными элементами также являются малые лимфоциты, средних лимфоцитов содержится в 2 раза меньше. В небольших количествах встречаются лимфобласты, плазмоциты, ретикулярные клетки. В мякотных тяжах преобладают плазмоциты разной степени дифференцировки, малые лимфоциты. Однако численная плотность малых лимфоцитов в 2,3–2,5 раза ниже, чем в лимфоидных узелках и паракортексе. Встречаются средние лимфоциты и макрофаги.

Изучение клеточного состава в лимфоидных узелках, паракортикальной зоне, мякотных тяжах лимфатических узлов у молодых животных позволило установить, что преобладающими клеточными формами во всех структурных компонентах являются малые лимфоциты, хотя их численная плотность варьирует, составляя 12,2–13,7 ± 0,81 в паракортексе и лимфоидных узелках соответственно и 5,3 ± 0,29 в мякотных тяжах на единице площади. Количество макрофагов в структурно-функциональных зонах колебалось от 3,45 ± 0,26 до 4,63 ± 0,29 (табл. 1). Цитоархитектоника структурно-функциональных зон отражает активное состояние лимфатического узла, которое имеет место в молодом возрасте.

Прием фитосбора приводит к определенным изменениям клеточного состава в структурно-функциональных зонах лимфоузла молодых животных. У молодых животных на фоне приема фитосбора в лимфоидных узелках лимфоузла происходит статистически значимое увеличение числа лимфобластов (в 1,4 раза), средних лимфоцитов (в 1,3 раза), и на 8% числа малых лимфоцитов (табл. 1). Соотношение между бластами, средними и малыми лимфоцитами составляет 1:2:3. Численная плотность макрофагов осталась в пределах контрольного значения. Прием фитосбора вызвал в паракортексе брыжеечного лимфатического узла статистически значимое уменьшение числа малых лимфоцитов (в 1,5 раза), плазмоцитов (1,6 раза) на фоне увеличения

бластов (в 1,2 раза), макрофагов (в 1,3 раза) на единице площади (табл. 1). Численная плотность средних лимфоцитов, ретикулярных клеток, эозинофильных гранулоцитов оставалась в пределах контрольного значения. В мякотных тяжах брыжеечного лимфоузла после приема фитосбора отмечено статистически значимое увеличение числа плазмоцитов (в 1,48 раза), малых (в 1,3 раза) и средних (в 1,2 раза) лимфоцитов на единице площади (табл. 1). Численная плотность средних лимфоцитов, ретикулярных клеток, макрофагов и эозинофильных гранулоцитов осталась в пределах контрольных значений. В мозговом синусе брыжеечного лимфоузла плотность клеток повысилась незначительно (на 7–15 %) после приема фитосбора, но это увеличение статистически незначимо (табл. 1).

Прием фитосбора у молодых животных приводит к увеличению числа бластов в лимфоидных узелках и паракортексе, плазмоцитов в мякотных тяжах с изменением численности плотности иммунокомпетентных клеток в структурно-функциональных зонах лимфоузла. Увеличение их численной плотности может быть связано с миграцией незрелых и зрелых клеток В-линии.

Характеристика клеток лимфатического узла у старых животных до и после фитотерапии. Отражая общий процесс старения, меняется и цитоархитектоника брыжеечного лимфоузла. При морфометрическом анализе клеточных популяций структурно-функциональных зон лимфатического узла отмечено уменьшение численной плотности многих лимфоидных клеток. У старых животных в лимфоидных узелках лимфатического узла происходит статистически значимое уменьшение числа лимфобластов (в 1,2 раза), малых лимфоцитов (в 1,5 раза), макрофагов (в 1,2 раза). Численная плотность средних лимфоцитов не показала различий с молодыми животными, но имела тенденцию к снижению. Соотношение между бластами, средними и малыми лимфоцитами составляет 1:2:3. В паракортексе брыжеечного лимфоузла старых животных имеет место статистически значимое уменьшение числа малых и средних лимфоцитов (в 1,2 раза), лимфобластов (в 1,57 раза), макрофагов (в 1,3 раза) и увеличение ретикулярных клеток (в 2,9 раза) на единице площади (табл. 1, 2). В мякотных тяжах брыжеечного лимфоузла с возрастом происходит статистически значимое уменьшение числа плазмоцитов (в 1,2 раза), макрофагов (в 1,3 раза) и увеличение ретикулярных клеток (в 2,6 раза) лимфоцитов на единице площади (табл. 1, 2). В мозговом синусе брыжеечного лимфоузла старых животных численная плотность повысилась макрофагов (в 1,4 раза), ретикулярных клеток (в 1,8 раза), эозинофильных гранулоцитов (в 1,7 раза) (табл. 1, 2).

Результаты показали, что с возрастом особенности клеточного состава в лимфоузле характеризуются преимущественным уменьшением лимфоидных клеток на фоне увеличения численной плотности ретикулярных клеток. Неотъемлемым компонентом соединительной ткани являются ретикулярные клетки, число которых увеличивается из-за инволюции лимфоидной ткани и склеротической трансформации структурно-функциональных зон лимфоузла с возрастом.

После фитотерапии, проведенной у старых животных, выявлено изменение численной плотности клеток в структурно-функциональных зонах брыжеечного лимфоузла при морфометрическом анализе. Клеточный состав функциональных компартментов лимфоузла отражает интенсивность иммунного ответа вследствие фитотерапии на фоне возраст-обусловленных изменений. После фитотерапии в лимфоидных узелках старых животных происходит статистически значимое увеличение в 1,3 раза численной плотности малых лимфоцитов (табл. 2). При этом остальные клетки не отличались статистически значимо по величине численной плотности в лимфоидном узелке в сравнении со старыми животными без приема фитосбора. После фитотерапии в паракортексе старых животных отмечено статистически значимое увеличение (в 1,3 раза) численной плотности лимфобластов (табл. 2). Численная плотность остальных лимфоидных клеток на уровне старых животных без фитотерапии. Наблюдается уменьшение в 1,6 раза ретикулярных клеток после фитотерапии у старых животных (табл. 2). Остальные клетки (макрофаги, плазмоциты) в паракортексе в пределах значений, имеющих место у старых животных без приема фитосбора. После фитотерапии в мякотных тяжах у старых животных увеличивается в 1,2 раза численная плотность плазмоцитов и малых лимфоцитов (рисунок), остальные клетки в пределах значений, имеющих место у старых животных без приема фитосбора (табл. 2). После фитотерапии у старых животных происходит уменьшение в 1,4 раза плазмоцитов, в 1,7 раза эозинофильных гранулоцитов в мозговом синусе брыжеечного лимфоузла (табл. 2). В условиях фитотерапии отмечаются признаки реактивного процесса со стороны лимфоузла. Это проявляется в увеличении численной плотности зрелых лимфоцитов, плазмоцитов.

Таблица 1

Количественная характеристика клеток на единице площади структурно-функциональных зон брыжеечного лимфатического узла молодых животных и после приема биоактивного фитосбора

Клетки	Молодые животные (3–5 месяцев)	Молодые животные + БАФ
	1	2
Лимфоидные узелки		
Лимфобласты	3,40 ± 0,22	4,87 ± 0,29*
Средние лимфоциты	7,40 ± 0,48	9,75 ± 0,58*
Малые лимфоциты	13,70 ± 0,81	14,81 ± 0,73
Макрофаги	3,85 ± 0,26	4,12 ± 0,21
Паракортекс		
Лимфобласты	3,8 ± 0,33	4,42 ± 0,25*
Средние лимфоциты	6,05 ± 0,34	6,92 ± 0,40
Малые лимфоциты	12,2 ± 0,81	8,28 ± 0,76*
Ретикулярные клетки	1,30 ± 0,15	0,85 ± 0,07
Макрофаги	4,63 ± 0,29	5,96 ± 0,18
Плазмоциты	1,60 ± 0,16	0,95 ± 0,07
Эозинофильные гранулоциты	0,30 ± 0,04	0,32 ± 0,04
Мякотные тяжи		
Плазмобласты	2,60 ± 0,18	2,58 ± 0,18
Плазмоциты	8,02 ± 0,59	11,88 ± 0,62*
Малые лимфоциты	5,30 ± 0,29	6,93 ± 0,36*
Средние лимфоциты	4,0 ± 0,26	3,35 ± 0,18
Макрофаги	3,68 ± 0,26	3,78 ± 0,21
Ретикулярные клетки	0,80 ± 0,07	1,15 ± 0,11
Эозинофильные гранулоциты	0,30 ± 0,04	0,35 ± 0,04
Мозговой синус		
Малые лимфоциты	7,05 ± 0,33	7,67 ± 0,40
Макрофаги	3,45 ± 0,26	3,97 ± 0,25
Ретикулярные клетки	1,3 ± 0,15	1,4 ± 0,11
Плазмоциты	3,35 ± 0,18	3,3 ± 0,14
Эозинофильные гранулоциты	0,20 ± 0,04	0,31 ± 0,04

Примечание. *$P_{1-2} < 0,05$ достоверность различий.

Таблица 2

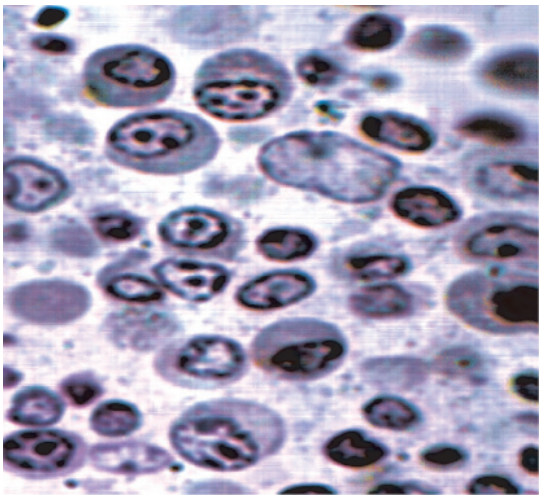
Количественная характеристика клеток на единице площади структурно-функциональных зон брыжеечного лимфатического узла старых животных и после приема биологически активного фитосбора (БАФ)

Клетки	Старые животные (1,5–2 года)	Старые животные + БАФ
	1	2
1	2	3
Лимфоидные узелки		
Лимфобласты	2,87 ± 0,29	3,01 ± 0,22
Средние лимфоциты	6,75 ± 0,58	7,40 ± 0,48
Малые лимфоциты	8,81 ± 0,73	11,70 ± 0,81*
Макрофаги	3,12 ± 0,21	3,43 ± 0,26
Паракортекс		
Лимфобласты	2,42 ± 0,25	3,12 ± 0,33*
Средние лимфоциты	4,92 ± 0,40	5,27 ± 0,34
Малые лимфоциты	10,3 ± 0,76	11,2 ± 0,81
Ретикулярные клетки	3,85 ± 0,07	2,30 ± 0,15*

Окончание табл. 2

1	2	3
Макрофаги	4,96 ± 0,18	4,12 ± 0,29
Плазмоциты	1,95 ± 0,07	1,42 ± 0,16
Эозинофильные гранулоциты	0,32 ± 0,04	0,30 ± 0,04
Мякотные тяжи		
Плазмобласты	2,58 ± 0,18	2,64 ± 0,18
Плазмоциты	6,88 ± 0,62	8,02 ± 0,59*
Малые лимфоциты	5,93 ± 0,36	7,30 ± 0,29*
Средние лимфоциты	4,35 ± 0,18	3,67 ± 0,26
Макрофаги	2,78 ± 0,21	3,02 ± 0,26
Ретикулярные клетки	2,15 ± 0,11	2,76 ± 0,07
Эозинофильные гранулоциты	0,40 ± 0,04	0,30 ± 0,04
Мозговой синус		
Малые лимфоциты	7,67 ± 0,40	6,05 ± 0,33
Макрофаги	4,92 ± 0,25	4,45 ± 0,26
Ретикулярные клетки	2,4 ± 0,11	2,3 ± 0,15
Плазмоциты	3,31 ± 0,14	2,35 ± 0,18*
Эозинофильные гранулоциты	0,34 ± 0,04	0,20 ± 0,04*

Примечание. *$P_{1-2} < 0,05$ достоверность различий.



Лимфоциты и плазмоциты в мякотных тяжах лимфатического узла. Фитотерапия. Старые животные. Окраска толуидиновым синим. Увеличение ок. 7. об. 60

Характер изменения клеточных популяций лимфоузлов вполне согласуется с данными литературы о цитологических и функциональных перестройках периферических органов иммуногенеза под влиянием различных воздействий [7, 12, 14, 15]. Немаловажную роль в этом играют возраст и фитокорригирующая терапия. С возрастом снижается клеточная пролиферация клеток как отражение инволюции лимфоидной ткани и снижение функциональной активности лимфатического узла [2–5, 7, 13]. Анализ по отдельным структурно-функциональным зонам лимфатического узла определяет специфику изменения клеточного состава. При морфометрическом анализе клеточных популяций структурно-функциональных зон лимфатического узла отмечено уменьшение численной плотности большинства лимфоидных клеток на позднем этапе онтогенеза. Наряду с этим отмечено увеличение численной плотности ретикулярных клеток в брыжеечном лимфатическом узле из-за склеротических и инволютивных процессов. Это согласуется с представлениями об угасании функциональной активности лимфоидной паренхимы с возрастом [14]. Разным этапам постнатального онтогенеза соответствует различный количественный и качественный состав клеток [8, 9, 11, 14]. Состав лимфоидных клеток в структурных зонах лимфатических узлов служит морфологическим подтверждением активации или замедления процессов миграции, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Считается, что соотношение между различными формами лимфоцитов не зависит от возраста животного [9], но, как показали исследования, численная плотность их изменяется, что приводит к уменьшению зрелых форм лимфоидных клеток. Необходимо отметить наличие обратно пропорциональной зависимости между содержанием зрелых лимфоидных клеток и пролимфоцитов [14, 15]. При этом меняется цитологический профиль структурно-функциональных зон лимфоузла, претерпевшего возрастные

изменения. Это указывает на снижение уровня пролиферативных процессов в лимфоузле, но не связано с ослаблением морфогенетических свойств лимфоидных клеток [10]. Цитологическая картина отражает трансформацию лимфоидной паренхимы лимфоузла с возрастом.

В литературе имеются сведения о возможности разных лекарственных растений активизировать клеточный и гуморальный иммунитет, влияя на пролиферативную активность лимфоцитов [4–6]. Предлагаемый оригинальный фитосбор не является исключением, и он обладает иммуномодулирующим эффектом, независимо от возраста [4, 5]. Прием фитосбора приводит к изменению численности плотности иммунокомпетентных клеток в структурно-функциональных зонах лимфоузла, увеличивая число иммунобластов в лимфоидных узелках и паракортексе, плазмоцитов – в мякотных тяжах (табл. 1, 2). Наличие большого содержания зрелых и незрелых плазмоцитов рассматривается как свидетельство активной иммунной функции лимфоузла [15]. Выявленные изменения количественных соотношений клеток в лимфоузле после фитотерапии указывают на тенденцию в развитии процессов пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, особенно в пожилом и старческом возрасте, что дает основание рассматривать фитотерапию как средство для повышения неспецифической резистентности организма.

Заключение

В работе установлены возрастные особенности представительства клеток в структурно-функциональных зонах лимфоузла, что отражает механизмы формирования иммунного ответа. У молодых животных в цитоархитектонике структурно-функциональных зон преобладают лимфоциты. С возрастом численная плотность многих лимфоидных клеток уменьшается на фоне увеличения ретикулярных клеток. Происходит снижение иммунной функции лимфоузла в пожилом и старческом возрасте. После фитотерапии на разных этапах онтогенеза происходит усиление процессов пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, особенно это важно для пожилого и старческого возраста. Происходит увеличение числа иммунобластов, лимфоцитов в лимфоидных узелках и паракортексе, плазмоцитов в мякотных тяжах лимфатического узла. Это приводит к повышению иммунной активности лимфоузла, претерпевшего возрастные изменения. Следует рассматривать фитотерапию как средство повышения неспецифической резистентности организма для программ эндоэкологической реабилитации и антистарения.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М., 1990. – 384 с.

2. Альтман Д.Ш. Темпы старения и показатели иммунного статуса у участников современных войн / Д.Ш. Альтман, С.Н. Теплова, Н.Г. Кочеткова, М.Е. Солодянкина [и др.] // Альманах «Геронтология и гериатрия». – 2003. – Вып. 2. – С. 195–196.

3. Белянин В.Л. Диагностика реактивных гиперплазий лимфатических узлов / В.Л. Белянин, Д.Э. Цыплаков. – СПб.-Казань, 1999. – 328 с.

4. Горчакова О.В. Структурно-жидкостная характеристика лимфоузла в разные возрастные периоды и в условиях озоно- и фитотерапии / О.В. Горчакова, В.Н. Горчаков // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 6(3). – С. 591–595.

5. Горчакова О.В. Структурно-функциональные особенности паховых лимфатических узлов и лимфотока при старении / О.В. Горчакова, В.Н. Горчаков // Морфология. – 2013. – Т. 144. – № 4. – С. 25–29.

6. Кортиков В.Н. Лекарственные растения / В.Н. Кортиков, А.В. Кортиков. – М.: Рольф, Айрис-пресс, 1998. – 768 с.

7. Осин А.Я. Иммуно-цитологические исследования назально-ассоциированной лимфоидной ткани (НАЛТ) / А.Я. Осин, Т.Н. Климкина, Т.Д. Осина // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 12. – С. 20–26.

8. Русина А.К. Клеточный состав лимфатических узлов обезьян (макак резусов) в норме и эксперименте // Архив анат., 1978. – Т.74. – Вып. 1. – С. 57–61.

9. Русских Т.Л. Конструкция и цитоархитектоника средних трахеобронхиальных лимфатических узлов некоторых видов обезьян: автореф. дис. … канд. биол. наук. – М., 1984. – 23 с.

10. Сазонов С.В. Морфогенетические свойства лимфоидных клеток при возрастной инволюции организма // Аллергология и иммунология, 2008. – Т. 9. – № 3. – С. 267.

11. Сапин М.Р. Лимфатический узел / М.Р. Сапин, Н.А. Юрина, Л.Е. Этинген. – М.: Медицина, 1978. – 234 с.

12. Сененко А.Ш. Экспериментальное исследование возрастных изменений скорости лимфатического дренажа и возможности их коррекции // Экология и здоровье. Экологическая медицина: сб. науч. трудов Междун. семинара / под ред. И.С. Арефьевой. – М.: Изд-во МНЭПУГУ, 2002. – С. 135–136.

13. Сохин А.А. Прикладная иммунология / А.А. Сохин, Е.В. Чернушенко. – Киев: Здоровья, 1984. – 320 с.

14. Танасийчук И.С. Цитоморфологическая характеристика клеточного состава лимфатических узлов в норме // Цитология и генетика. – 2004. – № 6. – С. 60–66.

15. Чава С.В. Исследование периферических органов иммунной системы при введении в организм иммуномодуляторов нового поколения: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 2007. – 42 с.

References

1. Avtandilov G.G. Meditsinskaya morfometriya. M., 1990. 384 p.

2. Altman D.Sh. Tempy stareniya i pokazateli immunnogo statusa u uchastnikov sovremennykh voin / D.Sh. Altman, S.N. Teplova, N.G. Kochetkova, M.E. Solodyankina [i dr.] // Almanakh «Gerontologiya i geriatriya», 2003. Vyp. 2. pp. 195–196.

3. Belyanin V.L. Diagnostika reaktivnykh giperplazii limfaticheskikh uzlov / V.L. Belyanin, D.E. Tsyplakov. Sankt-Peterburg – Kazan, 1999. 328 p.

4. Gorchakova O.V. Strukturno-zhidkostnaya harakteristika limfouzla v raznye vozrastnye periody i v usloviyakh ozono- i fitoterapii / O.V. Gorchakova, V.N. Gorchakov // Fundamentalnye issledovaniya, 2013. no. 6(3). pp. 591–595.

5. Gorchakova O.V. Strukturno-funktsionalnye osobennosti pahovykh limfaticheskikh uzlov i limfotoka pri starenii / O.V. Gorchakova, V.N. Gorchakov // Morfologiya, 2013. T. 144. no. 4. pp. 25–29.

6. Kortikov V.N. Lekarstvennye rasteniya / V.N. Kortikov, A.V. Kortikov. M.: Rolf, Airis-press, 1998. 768 p.

7. Osin A.Ia. Immuno-tsitologicheskie issledovaniya nazalno-assotsiirovannoi limfoidnoi tkani (NALT) / A.Ia. Osin, T.N. Climkina, T.D. Osina // Uspehi sovremennogo estestvoznaniya, 2005. no. 12 pp. 20–26.

8. Rusina A.K. Kletochnyi sostav limfaticheskikh uzlov obezyan (makak rezusov) v norme i eksperimente // Arhiv anat., 1978. T. 74. Vyp. 1. pp. 57–61.

9. Russkikh T.L. Konstruktsiya i tsitoarhitektonika srednikh trakheobronhialnykh limfaticheskikh uzlov nekotorykh vidov obezyan: Avtoref. diss. … kand. biol. nauk. Moskva, 1984. 23 s.

10. Sazonov S.V. Morfogeneticheskie svoystva limfoidnykh kletok pri vozrastnoy involiutsii organizma // Allergologiya i immunologiya, 2008. T. 9. no. 3. pp. 267.

11. Sapin M.P. Limfaticheskiy uzel / M.P. Sapin, N.A. Iurina, L.E. Etingen. M.: Meditsina, 1978. 234 p.

12. Senenko A.Sh. Eksperimentalnoe issledovanie vozrastnykh izmeneniy skorosti limfaticheskogo drenazha i vozmozhnosti ikh korrektsii // Ekologiya i zdorove. Ekologicheskaya meditsina: Sb. nauch. trudov Mezhdun. seminara / Pod red. I.S. Arefevoy. M.: Izd-vo MNEPUGU, 2002. pp. 135–136.

13. Sohin A.A. Prikladnaya immunologiya / A.A. Sohin, E.V. Chernushenko. Kiev: Zdorovya, 1984. 320 p.

14. Tanasiychuk I.S. Tsitomorfologicheskaya harakteristika kletochnogo sostava limfaticheskikh uzlov v norme // Tsitologiya i genetika, 2004. no. 6. pp. 60–66.

15. Chava S.V. Issledovanie perifericheskikh organov immunnoy sistemy pri vvedenii v organizm immunomodulyatorov novogo pokoleniya: Avtoref. diss. … dokt. med. nauk. M., 2007. 42 p.

Рецензенты:

Селятицкая В.Г., д.б.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ФГБНУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины», г. Новосибирск;

Повещенко А.Ф., д.м.н., заведующий лабораторией физиологии протективной системы, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 19.02.2015.

УДК 616-058

РОЛЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА В ФОРМИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Дубинкин В.А., Котельников В.Н., Гельцер Б.И.

Учебный военный центр при ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, e-mail: 671235@mail.ru

Проведен анализ заболеваемости внутренних органов при различных психологических реакциях на стрессовые воздействия в экстремальных условиях, связанных с захватом заложников. Исследовались материалы судебно-медицинской экспертизы заложников и результаты интервьюирования экспертов. Выявлено, что большинство лиц, находящихся в стрессовой ситуации, можно классифицировать по пяти характерным признакам: возраст, гендерная принадлежность, мотив, количественный и временной показатели. Было установлено, что кроме депрессий (65%) и панических атак (25%) в 10% случаев пострадавшие описывают состояния, характеризующиеся внезапной потерей ориентации в пространстве. Кроме того, в 95% случаев выявлено, что организм на травмирующие события реагирует соматической болезнью (впервые возникшей или обострением хронической патологии внутренних органов). Для профилактики заболеваний внутренних органов и оптимизации реабилитационных мероприятий следует соблюдать комплексный подход, включающий раннее применение широкого спектра диагностических и терапевтических методик среди данной категории лиц.

Ключевые слова: заболевания внутренних органов, психологическое состояние

THE ROLE OF PSYCHOLOGICAL FACTORS IN THE FORMATION OF INTERNAL DISEASES

Dubinkin V.A., Kotelnikov V.N., Geltser B.I.

Military training center at Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: 671235@mail.ru

The analysis of internal diseases at different psychological reactions to stress factors in extreme conditions associated with hostage-taking. Materials studied forensics hostages and the results of interviewing experts. Revealed that the majority of people are in a stressful situation can be classified into five characteristic features: age, gender, and motif, quantitative and temporal parameters. It has been found that the addition of depressions (65%) and panic attacks (25%), 10% of the cases affected describe states characterized by sudden loss of orientation in space. At the same time, 95% of the cases revealed that the body responds to the traumatic events of somatic illness (new-onset or exacerbation of chronic diseases of internal organs). For the prevention of diseases of internal organs and optimization of rehabilitation should observe an integrated approach including, as early as possible the use of a wide range of diagnostic and therapeutic modalities in this category of persons.

Keywords: diseases of internal organs, psychological state

В современном мире неуклонно растет количество чрезвычайных ситуаций, главным образом за счет увеличения числа террористических актов, и в соответствующем эквиваленте количества пострадавших не только физически, но и психологически [4]. Необходимо отметить, что заложники часто являются жертвами террористов. Наиболее драматичными примерами этого являются события в Москве на Дубровке в 2002 г. и в школе г. Беслана в 2004 г., когда заложниками стали дети [3]. Повсеместно происходят преступления, связанные с захватом заложников по корыстным мотивам. К одному из последних громких дел из этой категории можно отнести захват с целью выкупа сына известного киберпредпринимателя Е. Касперского. Неким завуалированным захватом заложников можно считать незаконные действия спецслужб некоторых западных стран в отношении ряда граждан РФ, членов семей российских государственных служащих с целью оказания давления на принятие политических решений. Основными детерминантами захвата заложников наряду с социальной депривацией могут являться фундаментальные психологические механизмы криминализации общества. Прежде всего, это моральная деградация личности в условиях транснациональной пропаганды экстремизма с использованием межконфессиональных, политических, межличностных и других конфликтов в современном социуме.

Профессионалы различных специальностей должны быть готовы оказывать всестороннюю поддержку лицам, в отношении которых были совершены противоправные деяния. Однако в современной литературе недостаточно сведений, касающихся оценки развития заболеваний внутренних органов и нарушений психологического состояния у лиц в экстремальных условиях. Это побудило нас предпринять попытку исследовать стрессовые реакции и охарактеризовать методы оценки психологии заложников

и ее роли в формировании соматической патологии.

Материал и методы исследования

Мы проанализировали материалы судебно-медицинской экспертизы 40 заложников: 30 мужчин и 10 женщин (средний возраст 38,7 ± 2,7 лет). У 38 (95 %) человек были выявлены заболевания внутренних органов: у 22 (57,9 %) обследованных – патология системы пищеварения, в 11 (28,9 %) случаях заболевания системы кровообращения, в 3 (7,9 %) – в анамнезе были заболевания нервной системы, 2 (5,3 %) – заболевания кожи. При этом у 30 (65 %) человек имело место сочетание заболеваний двух и даже трех систем организма. Кроме того, были проинтервьюированы 30 экспертов, специалистов с медицинским образованием, работающих в данной области более 10 лет. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладного пакета компьютерных программ Statistica 7.

Результаты исследования и их обсуждение

Для всесторонней оценки стрессовых реакций заложников, прежде всего, следует ввести классификацию данного феномена. Как следует из приведенных выше фактов, заложников можно классифицировать по:

1) возрастным критериям:
   - дети;
   - подростки;
   - взрослые;
2) гендерным признакам:
   - мужчины;
   - женщины;
3) мотивам:
   - корыстные;
   - террористические;
   - политические;
4) распространённости:
   - единичные (1–2 чел);
   - групповые (3–10 чел);
   - массовые (более 10 чел);
5) длительности нахождения в заложниках:
   - краткосрочное (до 3 дней);
   - среднесрочное (3–7 дней);
   - длительное (более 7 дней).

Проблема оценки психических состояний лиц в экстремальных условиях до настоящего времени является слабоизученной областью психологии. Причина этого заключается в том, что психические состояния как системные явления, характеризующиеся многоуровневостью, многокомпонентностью, полифункциональностью и широким диапазоном проявлений, занимают как бы промежуточное положение между психическими процессами, с одной стороны, и психическими свойствами – с другой [1]. Это проявляется в размытости и относительности границ, отличающих психические состояния от психических процессов и свойств личности, что и создает определенные трудности в их диагностике.

По нашему мнению, у заложника, пережившего психотравмирующую ситуацию, возникает нарушение концептуальной целостности личности из-за конфликта между уже полученным негативным опытом и существующими до этого конкретной действительностью и ожиданиями личности (произошедшее выходит за рамки концепций личности) – формируется концептуальный диссонанс [2]. Исходно организм пострадавшего активирует такие механизмы психологической защиты, как уход от сознания экзистенциальной тревоги, для поддержания гомеостаза (концептуальной системы личности) [5]. Затем неизбежное осознание факта заложничества инициирует психическую боль и порождает психологические и соматические проблемы у пострадавшего. Безусловно, личность пытается как-то сгладить осознанный диссонанс, чтобы последний не обрел облик реальной травмы. Однако общеизвестно, что большинство личностных стратегий являются иррациональными и деструктивными, следовательно, это лишь усиливает симптомы развивающейся патологии и инициирует каскад негативных реакций, потенцирующих возникновение или обострение заболеваний внутренних органов.

Еще одна причина трудностей диагностики психологических состояний заложника заключается в слабой разработанности психодиагностического инструментария. При огромном множестве психодиагностических методик, направленных на изучение психических процессов и психологических свойств личности, число методик, диагностирующих и измеряющих психические состояния, крайне ограничено. При анализе специальной литературы можно выделять три основные группы методов, с помощью которых можно оценить психологическое состояние заложника:

- методы, направленные на изучение осознаваемых компонентов психических состояний (субъективно-оценочные методы);
- методы, направленные на изучение неосознаваемых психических состояний;
- методы, направленные на изучение экспрессивного (поведенческого) компонента психических состояний.

Бесспорным достоинством субъективно-оценочных методов в диагностике психических состояний является возможность качественно интерпретировать психическое состояние, проводить дифференциальную диагностику и феноменологизацию содержания, а также мониторирование изменений

при широком перечне состояний, доступных для обследования, как отдельного человека, так и целых групп без применения дорогостоящей аппаратуры и сложных методов обработки. Однако использование субъективно-оценочных методов диагностики имеет ряд недостатков, которые необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов. Это возможность неискреннего ответа; собственное понимание и толкование смысла определений, содержащихся в диагностических шкалах; расхождение в точности и широте описания состояний за счет разной степени сформированности у обследуемых способности к рефлексии и разного опыта их анализа. Кроме того, имеет значение влияние состояния самого респондента на момент обследования (при сильном эмоциональном возбуждении точность самооценки снижается); зависимость субъективных критериев оценки состояния от индивидуальных особенностей диагностируемого (оптимист оценивает свое состояние выше, чем пессимист).

Методы, направленные на изучение неосознаваемых компонентов психических состояний, можно также разделить на две группы. К первой группе относятся физиологические методы, которые не являются собственно психологическими, но тем не менее используются психологами в своей работе. При помощи данных методов диагностируется функциональное состояние человека путем снятия психофизиологических показателей, в частности вегетативных проявлений: частоты пульса, вариабельности ритма сердца, дыхания, показателей электроэнцефалограммы и др. К данной группе также относятся: релаксационно-активационный тест, направленный на определение состояний напряженности по динамике параметров кожно-гальванических реакций; методика измерения частоты пульса по данным ЭКГ и кожно-гальванической реакции; методика экспресс-диагностики функционального состояния и работоспособности человека на основе анализа показателей вариационной хронорефлексометрии [6].

Общепризнано, что физиологические методы регистрации психических состояний дают возможность описать непосредственные сдвиги в функционировании психики человека. Нередко объективные характеристики, основанные на физиологических данных, оцениваются как более надежные и достоверные в сравнении с субъективными характеристиками, поскольку психофизиологические данные, полученные для разных людей в одинаковой ситуации или для одного и того же человека в различных ситуациях, поддаются объективному сравнению.

До настоящего времени спорным вопросом в диагностике психических состояний остается проблема соотношения объективных (психофизиологических) и субъективно-оценочных методов. По нашему мнению, использование в диагностике психических состояний только одной группы методов или одного подхода ведет к однобокости и необъективности диагностики. Ряд исследователей особо подчеркивают, что при диагностике психического (психофизиологического) состояния как феномена, обладающего сложной многоуровневой организацией, должны использоваться принципы системности, комплексности и многомерности [2, 5]. Такой подход рассматривает любое психическое состояние человека как реакцию не только психики, но и всего организма и личности в целом, с включением в реагирование как физиологических, так и психических уровней регулирования.

На практике эти принципы реализуются в использовании различных видов оценок психологического состояния: двигательных (психомоторных) тестов, биопотенциометрии, субъективной оценки человеком своего состояния, анкетных методик, цветовой диагностики и т.д. Большое значение для эффективности диагностики имеет обоснованный подбор методик исследования, который должен опираться на предварительный анализ особенностей захвата заложников. Наряду с психомоторными тестами могут с успехом применяться анкеты самооценки человеком своего состояния. При составлении заключения по результатам обследования психического состояния заложников целесообразно учитывать не только конкретные значения всех изучавшихся показателей, соотнесенных со статистическими нормативами, но и оценки таких интегральных параметров состояния, как стабильность, активированность и уровень регуляции.

Как показал выполненный нами анализ материалов судебно-медицинской экспертизы психического состояния заложников, кроме депрессий (65%) и панических атак (25%) в 10% случаев пострадавшие описывают состояния, похожие на транс, когда человек внезапно теряет ориентацию и словно смотрит на себя со стороны. При этом возникают неадекватные эмоциональные реакции, например неожиданные слезы. Ему кажется, что его тело живет само по себе. Очень часто (95%) организм на травмирующие события реагирует соматической болезнью (впервые возникшей или обострением хронической патологии).

Современные методы в психологической реабилитации заложников следует реализовывать с учетом генеральной концепции, основанной на рациональной и последовательной терапии, направленной на стабилизацию внутреннего состояния пострадавшего. Как показал проведенный анализ, наиболее предпочтительной является комплексная реабилитация, сочетающая аутогенную тренировку (когнитивно-бихевиоральная терапия) с методами проработки травмы:

- EMDR (ДПДГ – десенсибилизация и переработка психотравмы с помощью движения глаз) по Ф. Шапиро;
- Эриксоновская терапия и эриксоновский гипноз;
- Телесно-ориентированная терапия (бодинамика травмы Л. Марчер);
- Динамическая психотерапия (психоанализ, гештальт-терапия) с обязательным мониторингом, исключающим ятрогенную травматизацию.

Мы считаем, что специалисты, реализующие современные методы психологической реабилитации заложников, должны строго соблюдать последовательности терапевтических этапов. В первую очередь профессионально собранный травмаспецифический анамнез, затем постановка диагноза и психоэдукация заложника (воспитание и обучение его азам воздействия травматических событий на организм человека). После этого проводится поиск, укрепление и преумножение имеющихся у пациента ресурсов для стабилизации психического и соматического состояния пациента (прекращение тревоги, вегетативной симптоматики, соматических расстройств). Для выздоровления важна социальная и психическая стабильность [5, 6]. Успешность психотерапии во многом зависит от так называемой внешней стабилизации (отсутствие состояния реальной угрозы или факта повторения психотравмы). Как только решены все поставленные задачи, наступает время этапной реабилитации заложника. При этом успешное достижение состояния устойчивой конфронтации с травмой позволяет финализировать реабилитацию достижением ресоциализации личности путем изменениями установок индивида, целей, норм и ценностей жизни.

Таким образом, проведенное исследование показало, что существует определенная зависимость заболеваний внутренних органов от своеобразия психологических стрессовых реакций, для выявления которых следует использовать широкий спектр диагностических методик. Кроме того, результативное решение возникающих ургентных нарушений психического здоровья заложников требует особой подготовки специалистов – психотравматологов из числа психологов в структуре государственных служб оперативного реагирования, что существенно повысит эффективность профилактики соматической патологии и реабилитации данного контингента пациентов.

Список литературы

1. Асмолов А.Г. Психология личности. – М.: Смысл, 2007. – 528 с.

2. Бегоян А.Н. Анатомия психотравмы // Психотерапия. – 2013. – № 5. – С. 34–37.

3. Дубинкин В.А. Психология заложника в условиях террористического акта // Восточный базар. – 2009. – № 4. – С. 26–28.

4. Колосницына М.Ю. Террористы и заложники: история вопроса // Прикладная юридическая психология. – 2008. – № 2. – С. 35–55.

5. Машин В.А. К вопросу классификации функциональных состояний человека. // Экспериментальная психология. – 2011. – № 1. – С. 40–56.

6. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. – СПб.: Питер, 2001. – 272 с.

References

1. Asmolov A.G. Psihologija lichnosti. M.: Smysl, 2007. 528 p.

2. Begojan A.N. Anatomija psihotravmy // Psihoterapija. 2013. no, 5. pp. 34–37.

3. Dubinkin V.A. Psihologija zalozhnika v uslovijah terroristicheskogo akta // Vostochnyj bazar. 2009. no. 4. pp. 26–28.

4. Kolosnicyna M.Ju. Terroristy i zalozhniki: istorija voprosa // Prikladnaja juridicheskaja psihologija. 2008. no. 2. pp. 35–55.

5. Mashin V.A. K voprosu klassifikacii funkcional'nyh sostojanij cheloveka. // Jeksperimental'naja psihologija. 2011. no. 1. pp. 40–56.

6. Tarabrina N.V. Praktikum po psihologii posttravmaticheskogo stressa. SPb.: Piter, 2001. 272 p.

Рецензенты:

Невзорова В.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии ФПК и ППС, Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток;

Калинский П.П., д.м.н., доцент, профессор кафедры психиатрии, неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.

УДК 547.421. 262

ПОКАЗАТЕЛИ ТРОМБОЦИТОВ КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ ХИМИЧЕСКОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ СРЕДЫ

Еникеев Д.А., Хисамов Э.Н., Нургалеева Е.А., Срубилин Д.В., Идрисова Л.Т.

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Росздрава, Уфа, e-mail: Hisamov7958@yandex.ru

Проведено исследование состояния мегакариоцитарно-тромбоцитарной системы при действии на организм химических факторов малой интенсивности окружающей среды различного уровня. Отмечено достоверное снижение содержания кровяных пластинок и увеличение времени свертывания крови. Выявлен левый сдвиг тромбоцитограммы, который указывал на усиление пролиферативного процесса в ответ на повреждающее воздействие. Установлено относительное увеличение процентного содержания юных форм и форм раздражения тромбоцитов и соответственно снижение количества зрелых и старых форм кровяных пластинок. Полученные данные со стороны тромбоцитограммы, а также некоторое увеличение среднего размера тромбоцитов, очевидно, показывают на ответное раздражение тромбоцитарного ростка красного костного мозга на негативное действие химических факторов среды на организм, что может быть оценено в качестве компенсаторной реакции. Выявленные сдвиги со стороны тромбоцитов находились в прямой зависимости от степени химического загрязнения исследуемых зон.

Ключевые слова: тромбоциты, химическое загрязнение среды

INDICATORS RABBIT PLATELETS IN THE CONDITIONS OF CHEMICAL POLLUTION OF THE ENVIRONMENT

Enikeev D.A., Khisamov E.N., Nurgaleeva E.A., Srubilin D.V., Idrisova L.T.

Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: Hisamov7958@yandex.ru

The study States megakaryocyte-platelet system in effect on the body chemical factors of low intensity environment at various levels. Showed a significant decrease in the content of blood platelets and increased clotting time of blood. Identified left shift thrombocytogram, who pointed to an increased proliferative process in response to the damaging effects. Set the relative increase in the percentage of young and forms irritation of platelets and accordingly a reduction in the number of Mature and old forms of blood platelets. The obtained data side of thrombocytogram, as well as a slight increase in the average size of platelets, obviously, show irritation response platelet Rostock red bone marrow to the negative effect of chemical factors on the organism and may be regarded as a compensatory response. The revealed changes of the platelets was directly dependent on the level of chemical pollution of the investigated areas.

Keywords: platelets, chemical pollution

По официальным данным в атмосфере промышленных городов Республики Башкортостан (РБ) зарегистрирован высокий уровень химического загрязнения. Например, в г. Уфе в 2011 г. показатель Стандартного индекса (Си) (по бенз(а) пирину (БП), формальдегиду, диоксиду азота, оксиду азота, по взвешенным веществам) составлял 14, который оценивается как IV класс, очень высокий, очень опасный, неблагоприятный для здоровья, а показатель наибольшей повторяемости превышения ПДК (НП) равнялся 27 (соответствует классу – III, высокий), индекс загрязнения атмосферы (ИЗА) – 7,5, (класс – III, неблагоприятный) [1].

В процессе биологического мониторинга химического загрязнения среды в различных регионах РБ по гематологическим показателям нами, в частности, изучалось и состояние мегакариоцитарно-тромбоцитарной системы. Тромбоциты играют определенную роль в осуществлении первичного гемостаза, выполняют сорбционно-транспортную, противовоспалительную, бактерицидную и другие важные функции в организме, особенно в условиях воздействия негативных факторов среды. Поэтому целью данной работы стало исследование некоторых показателей со стороны гемостаза животных при пребывании в различных регионах РБ в сравнительном аспекте.

Материал и методы исследования

Материалом исследования служили взрослые кролики породы шиншилла, которые находились в деревянных клетках неотапливаемых сараев. В рацион входили сено из местных трав, пшеничные отруби, овес и овощи местного посева, а в качестве питья – снег. Исследование проводилось в зимние месяцы (декабрь 2011 г. и январь, февраль 2012 г.). Количественные параметры тромбоцитов были определены с помощью гематологического анализатора. Было исследовано не менее 10 кроликов в каждой группе. **Статистическая** обработка цифровых данных проводилась по программе «Статистика» M. O. Excel (определение достоверности различий по t-критерию Стьюдента).

Результаты исследования и их обсуждение

Количество кровяных пластинок в периферической крови кроликов пос. Горный (Чишминский район РБ) в среднем составляло $364 \cdot 10^9$/л. В других регионах эта величина была значительно ниже: в пос. «Цех керамики» Благовещенского района РБ (в 7 км к северо-западу от г. Уфы) – $285 \cdot 10^9$/л; в г. Белебее – $265 \cdot 10^9$/л; в г. Уфе (в 3 км от «Химпрома») – $248 \cdot 10^9$/л; в г. Ишимбае – $244 \cdot 10^9$/л (рисунок, табл. 1).

Относительное содержание различных видов тромбоцитов в тромбоцитограмме у животных пос. Горный имело следующее значение: юные – 1,19 %, зрелые – 87,1 %, старые – 4,1 %, формы раздражения – 7,6 %. В остальных регионах у кроликов имело место снижение количества зрелых, старых и соответственно увеличение относительного числа юных и форм раздражения тромбоцитов. Эти сдвиги в большей степени были выражены в городах Ишимбае, Уфе и несколько в меньшей степени в пос. «Цех керамики» и г. Белебее. Например, в г. Уфе юные составляли – 9,3 %, зрелые – 71,2 %, старые – 3,8 %, формы раздражения – 15,7 %. (табл. 1).

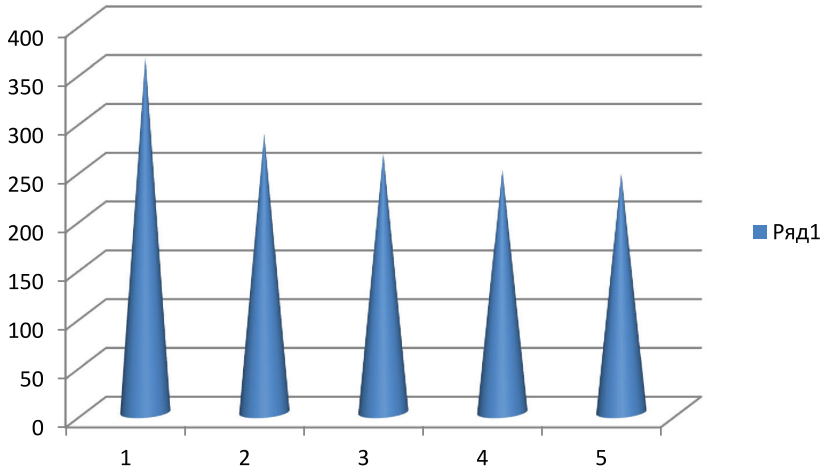
Индекс сдвига тромбоцитограммы, который определялся отношением юных форм к остальным видам тромбоцитов, у животных, содержавшихся в пос. Горный, равнялся в среднем 0,012, в пос. «Цех керамики» – 0,074, г. Белебее – 0,084, г. Уфе – 0,10, г. Ишимбае – 0,10.

Таким образом, количество тромбоцитов и тромбоцитограмма у кроликов, находившихся в пос. Горный, соответствовали общепринятым нормам [2, 3, 4]. А в других регионах Республики Башкортостан отмечалась относительная тромбоцитопения со сдвигом тромбоцитограммы «влево».

Таблица 1

Сводные показатели кровяных пластинок кроликов в разных регионах Республики Башкортостан (M ± m; *n* = 10;* – P< 0,05 в сравнении с данными п. Горный)

Показатели крови	Пос. Горный	Пос. «Цех керамики»	Город Белебей	Город Уфа	Город Ишимбай
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
Тромбоциты ($\cdot 10^9$ /л)	364,3 ± 8,3	285,3 ± 7,6*	265,4 ± 7,9*	248,7 ± 7,1*	244,9 ± 7,2*
Индекс сдвига тромбоцитограммы	0,012 ± 0,0003	0,074 ± 0,0007*	0,084 ± 0,001*	0,10 ± 0,002*	0,10 ± 0,002*
Юные формы (%)	1,19 ± 0,05	6,9 ± 0,17	7,8 ± 0,2	9,3 ± 0,27	9,5 ± 0,26
Зрелые формы (%)	87,1 ± 2,3	73,3 ± 1,8	69,8 ± 1,6	71,2 ± 1,7	69,8 ± 1,8
Старые формы (%)	4,1 ± 0,13	3,4 ± 0,11	3,5 ± 0,12	3,8 ± 0,13	3,6 ± 0,11
Формы раздражения (%)	7,6 ± 0,19	16,4 ± 0,41	19,9 ± 0,45	15,7 ± 0,37	17,1 ± 0,42
Время свертывания крови (мин)	3,08 ± 0,05	35 ± 0,04*	3,6 ± 0,03*	4,1 ± 0,06*	4,2 ± 0,07*



Средние количества тромбоцитов ($\cdot 10^9$ /л):
1 – пос. Горный; 2 – пос. «Цех керамики»; 3 – г. Белебей; 4 – г. Уфа; 5 – г. Ишимбай

Изучение времени свертывания крови также выявило разницу в показателях между животными, содержащимися в пос. Горный и в остальных регионах. Так, у кроликов в пос. Горный время свертывания крови в среднем равнялось 3,08 мин. В остальных регионах отмечалось увеличение этого показателя в следующей последовательности: пос. «Цех керамики» – 3,5 мин, г. Белебей – 3,6 мин, г. Уфа – 4,1 мин, г. Ишимбай – 4,2 мин (табл. 1).

Параллельно была определена теснота связи признаков форм раздражения тромбоцитов и времени свертывания крови по методу парной корреляции у кроликов, содержавшихся в пос. Горный. Сопоставление величин коэффициента критической (0,63) и коэффициента фактической (0,67) выявил статистически достоверную умеренную тесноту отрицательной связи между изучаемыми признаками (P < 0,05) (табл. 2).

Для уточнения особенностей индивидуальной адаптации организма к негативному влиянию химических факторов малой интенсивности внешней среды велось динамическое наблюдение за животными в течение трех месяцев во всех трех зонах. 1 зона – интенсивного загрязнения; 2 зона – умеренного загрязнении и 3 зона – относительно минимального загрязнения. В 1 зоне (3 км от УПО «ХИМПРОМ» г. Уфы) содержание в крови тромбоцитов равномерно уменьшалось, средний размер их постепенно увеличивался, индекс сдвига тромбоцитограммы также прогрессивно повышался. Время же свертывания крови в этот период наблюдения постепенно увеличивалось (табл. 3).

Таблица 2

Теснота связей по коэффициентам парной корреляции (r) форм раздражения тромбоцитов и времени свертывания крови у кроликов пос. Горный ($r_{факт} = 0,67 > r_{крит} = 0,63$, $P < 0,05$ при степени свободы $n = 2$)

1	8,23	2,52	0,634	–0,423	0,401956	0,178929	–0,26818	
2	8,11	2,66	0,514	–0,283	0,264196	0,080089	–0,14546	
3	7,93	2,71	0,334	–0,233	0,111556	0,054289	–0,07782	
4	7,81	2,83	0,214	–0,113	0,045796	0,012769	–0,02418	
5	7,68	2,91	0,084	–0,033	0,007056	0,001089	–0,00277	
6	7,48	3,11	–0,116	0,167	0,013456	0,027889	–0,01937	
7	7,32	2,23	–0,276	–0,713	0,076176	0,508369	0,196788	
8	7,26	3,34	–0,336	0,397	0,112896	0,157609	–0,13339	
9	7,12	3,47	–0,476	0,527	0,226576	0,277729	–0,25085	
10	7,02	3,65	–0,576	0,707	0,331776	0,499849	–0,40723	
					1,59144	1,79861	–1,13248	
								–0,6694

Примечание. Результат (r) –0,6694.

Таблица 3

Сводные показатели крови кроликов 1 зоны (3 км от УПО «ХИМПРОМ» (M ± m; $n = 10$; * – p < 0,05 в сравнении с исходным уровнем)

Показатели	Исходный уровень	Через 10 суток	Через 30 суток	Через 60 суток	Через 90 суток
Количество тромбоцитов ($\cdot 10^9$)	363,1 ± 7,2	239,2 ± 6,8*	412,3 ± 8,3*	256,9 ± 6,1*	245,1 ± 6,5*
Индекс сдвига тромбоцитограммы	0,012 ± 0,0003	0,033 ± 0,0006*	0,039 ± 0,0008*	0,045 ± 0,0008*	0,043 ± 0,0009*
Средний размер тромбоцитов (МКМ)	2,8 ± 0,061	3,4 ± 0,068*	3,6 ± 0,071*	3,3 ± 0,069*	3,4 ± 0,055*
Время свертывания крови (мин)	3,2 ± 0,05	3,8 ± 0,04*	4,1 ± 0,06*	4,4 ± 0,04*	4,3 ± 0,04*

Таблица 4

Сводные показатели крови кроликов 2 зоны
(7 км от нефтеперерабатывающего комплекса)
(M ± m; *n* = 10; * – p < 0,05 в сравнении с исходным уровнем)

Показатели	Исходный уровень	Через 10 суток	Через 30 суток	Через 60 суток	Через 90 суток
Количество тромбоцитов ($\cdot 10^9$)	336,8 ± 7,1	312,1 ± 7,3*	361,9 ± 7,8*	281,8 ± 6,5*	289,1 ± 6,6*
Индекс сдвига тромбоцито-граммы	0,012 ± 0,0004	0,037 ± 0,0007*	0,036 ± 0,0006*	0,038 ± 0,0005*	0,037 ± 0,0006*
Средний размер тромбоцитов (МКМ)	2,7 ± 0,055	3,3 ± 0,059*	3,2 ± 0,058*	3,5 ± 0,061*	3,6 ± 0,063*
Время свертывания крови (мин)	3,1 ± 0,06	3,6 ± 0,05*	3,8 ± 007*	3,6 ± 0,05*	3,7 ± 0,06*

Таблица 5

Сводные показатели крови кроликов 3 зоны (пос. Горный Чишминского района РБ
(M ± m; *n* = 10; * – p < 0,05 в сравнении с исходным уровнем)

Показатели	Исходный уровень	Через 10 суток	Через 30 суток	Через 60 суток	Через 90 суток
Количество тромбоцитов ($\cdot 10^9$)	363,1 ± 7,2	366,2 ± 6,1	362,3 ± 7,3	364,9 ± 6,2	365,1 ± 6,6
Индекс сдвига тромбоцитограммы	0,012 ± 0,0003	0,013 ± 0,0005	0,014 ± 0,0006	0,014 ± 0,0007	0,013 ± 0,0008
Средний размер тромбоцитов (МКМ)	2,8 ± 0,061	2,9 ± 0,061	2,6 ± 0,072	2,7 ± 0,061	2,6 ± 0,051
Время свертывания крови (мин)	3,2 ± 0,05	3,4 ± 0,04	3,1 ± 0,05	3,4 ± 0,03	3,3 ± 0,03

Наблюдаемые сдвиги отражали усиление катаболического процесса при одновременном повышении ответного анаболического процесса со стороны мегакариоцитарно-тромбоцитарной системы в условиях интенсивного химического загрязнения окружающей среды

В 2 зоне умеренного загрязнения среды (7 км от нефтеперерабатывающего комплекса г. Уфы) изменения описываемых выше показателей носили неоднозначный характер. Содержание тромбоцитов в крови сначала (через 10 суток) понизилось, в последующие сроки постепенно повышалось и оказалось выше исходного уровня. Эти сдвиги, вероятно, обусловлены активизацией пролиферативного процесса после первоначального преобладания деструкции. Показатели индекса сдвига тромбоцитограммы и среднего размера тромбоцитов во всех сроках наблюдения были выше исходного уровня, указывая на оживление тромбоцитопоэза. Одновременно несколько увеличивалось время свертывания крови (табл. 4).

В 3 зоне (пос. Горный Чишминского района РБ) со стороны изучаемых показателей статистически достоверные изменения за время наблюдений не были регистрированы (табл. 5).

Выводы

1. Изменения в системе гемостаза у кроликов, которые содержались в промышленных центрах, связаны с уровнем химического загрязнения среды и проявлялись в уменьшении содержания тромбоцитов, увеличении индекса сдвига тромбоцитограммы и ускорении времени свертывания крови.

2. Показатели гемостаза, наблюдаемые у животных, содержавшихся в городских условиях, в совокупности указывали, с одной стороны, на раздражение мегакариоцитарно-тромбоцитарного звена, а с другой –

на снижение функциональной активности, вероятно, вследствие преобладания деструктивной фазы над репаративной в регенерационном процессе.

3. Степень изменений со стороны тромбоцитов, вероятно, находилась в пропорциональной зависимости от уровня загрязнения окружающей среды.

Список литературы

1. Государственный доклад о состоянии природных ресурсов и окружающей среды Республики Башкортостан в 2012 г. – Уфа, 2013.

2. Джимбладзе Н.В., Цинцинадзе Н.А. Картина крови и костного мозга кроликов // Сообщение АН Груз. ССР. Тбилиси. – 1961. – № 27. – 4. – С. 487–490.

3. Пименев Ю.С. Возрастные нормы показателей крови и костного мозга // Клиническая лабораторная диагностика. – М.: 1991. – № 1. – С. 3–14.

4. Хисамов Э.Н., Еникеев Д.А. Биологическая индикация химического загрязнения окружающей среды. – Уфа: Изд-во БГПУ, 2012. – 265 с.

5. Хисамов Э.Н., Еникеев Д.А., Кашапова Р.А. Показатели крови млекопитающих в условиях химического загрязнения окружающей среды в сельской местности. – Уфа: Изд-во БГПУ, 2013. – 163 с.

References

1. Gosudarstvennyj doklad o sostoyanii prirodnyh resursov i okruzhayuschey sredy Respubliki Bashkortostan v 2012 g. Ufa. 2013.

2. Dzhimbladze N.V., Tsintsinadze N.A. Kartina krovi i kostnogo mozga krolikov //Soobschenie AN Gruz. SSR. Tbilisi: 1961. 27. 4. pp. 487–490.

3. Pimenev Yu.S. Vozrastnye normy pokazateley krovi i kostnogo mozga //klinicheskaya laboratornaya diagnostika. M.: 1991. 1. pp. 3–14.

4. Hisamov E.N., Enikeev D.A. Biologicheskaya indikatsiya himicheskogo zagryazneniya okruzhayuschey sredy. Ufa: izd. BGPU, 2012. 265 p.

5. Hisamov E.N., Enikeev D.A., Kashapova R.A. Pokazateli krovi mlekopitayuschih v usloviyah himicheskogo zagryazneniya okruzhayuschey sredy v sel'skoy mestnosti. Ufa: izd. BGPU, 2013. 163 p.

Рецензенты:

Миннебаев М.М., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань;

Овсянников В.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.

УДК 591.483:591.471.372:599.32

СТРОЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ ГРУДНОЙ КОНЕЧНОСТИ В ОБЛАСТИ СРЕДНЕЙ ТРЕТИ ПЛЕЧА У МЛЕКОПИТАЮЩИХ ОТРЯДА ГРЫЗУНЫ

Затолокина М.А.

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

Проведенное сравнительное гистологическое изучение поперечных срезов сосудисто-нервных пучков периферических нервов, иннервирующих мышцы-сгибатели и мышцы-разгибатели, в области средней трети плеча у представителей отряда грызунов – степной сурок, болотный бобр и крыса серая, – показало, что у всех исследованных животных в строении периферических нервов выявлены определенные морфологические закономерности. У животных двух семейств – беличьи и мышиные – более сложное морфологическое строение имеют нервы, иннервирующие мышцы-разгибатели. Несмотря на достоверно ($p \leq 0,05$) меньшую площадь поперечного сечения нервных пучков, их количество преобладает в нервах, иннервирующих мышцы-разгибатели, в сравнении с нервами, иннервирующими мышцы-сгибатели. У представителей семейства нутриевые более сложное строение наблюдалось в нервах, иннервирующих мышцы-сгибатели. Интересно отметить, что по совокупности морфологических признаков у животных всех трех семейств преобладала правая конечность. Видовые особенности в строении периферических нервов млекопитающих отряда грызуны являются отражением направлений идиоадаптивных изменений нервного аппарата в процессе приспособительной эволюции. Принимая во внимание участие мышц грудной конечности грызунов в осуществлении широкого спектра движений в процессе жизнедеятельности животных, неоспоримо определенный интерес представляют полученные нами данные о морфофункциональной организации некоторых периферических нервов и могут быть использованы в неврологии и нейрохирургии, а также при изучении гистологии, анатомии и биологии периферической нервной системы.

Ключевые слова: периферические нервы, периневрий, эпиневрий, сосудисто-нервный пучок, миелиновая оболочка, «нерв-сгибатель», «нерв-разгибатель», степной сурок, болотный бобр, крыса серая

STRUCTURE OF THE PERIPHERAL NERVES OF THORACIC LIMBS IN THE MEDIUM THIRD OF THE SHOULDER MAMMALS RODENT

Zatolokina M.A.

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

A histological study of the cross-sectional neurovascular bundles of peripheral nerves innervating flexor and extensor muscles in the shoulder area of the middle third of the representatives of rodent – steppe marmot, beaver marsh and gray rat. As a result, were found in all animals in the structure of the peripheral nerves certain morphological patterns. In animals, the two families – the squirrel and mouse more complex morphological structure have nerves innervating the extensor muscles. Significantly ($p \leq 0,05$) is less than the cross sectional area of the nerve bundles and the number of detected in nerves innervating the extensor muscles, compared with the nerves innervating flexor. The representatives of the family – nutrievye, more complex structure observed in nerves innervating flexor. From the combination of morphological characters, animals of all three families, dominated by the right limb. Specific peculiarities in the structure of the peripheral nerves mammals of the order – rodents, are a reflection of changes directions primary nervous apparatus in the process of adaptive evolution. Whereas participation muscles thoracic limbs «rodents» in the implementation of a wide range of movements during the life of animals, undeniably certain interest we obtained data on morphological and functional organization of some of the peripheral nerves. The data obtained can be used in neurology and neurosurgery, as well as in the study of histology, anatomy and biology of the peripheral nervous system.

Keywords: peripheral nerves, perineurium, epineurium, the neurovascular bundle, the myelin sheath, «nerve – bender», «nerve – extensor», steppe marmot, beaver marsh, gray rat

Изучение особенностей строения периферических нервов у позвоночных животных 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]. Наибольшим эволюционным изменениям подверглась грудная конечность в связи с ее разнообразной функциональностью [1, 2]. Особенностям организации периферических нервов в литературе посвящено значительное количество работ, но представленные данные недостаточно систематизированы и поверхностны [3, 4, 5]. Млекопитающие отряда грызунов в связи с высокой полифункциональностью грудной конечности имеют определенные особенности в строении периферических нервов, которые необходимо более детально исследовать и изучить. Несмотря на принадлежность изучаемых нами животных к одному отряду, они находятся в абсолютно разных условиях

существования, что в свою очередь приводит к изменению строения на макро-микроскопическом уровне скелетной мускулатуры и, как следствие, периферических нервов, иннервирующих мышцы, обеспечивающие разнообразные движения грудной конечности [8].

В изученной нами литературе данные о гистологическом строении периферических нервов грудной конечности у млекопитающих отряда грызунов единичные и разрозненные [5, 6, 9]. Отсутствуют данные сравнительного изучения стромального и проводникового компонентов периферических нервов у животных, принадлежащих к разным семействам одного отряда, также нет работ, в которых бы проводилось комплексное изучение сосудисто-нервных пучков периферических нервов, иннервирующих мышцы – антагонисты грудной конечности у различных представителей отряда грызунов в сравнительном аспекте. Такое состояние проблемы и определило цель нашего исследования.

Цель исследования: изучить макро- и микроскопические особенности и структурную организацию периферических нервов плечевого сплетения в области средней трети плеча у представителей отряда грызунов.

Материалы и методы исследования

Анатомо-гистологическое изучение периферических нервов плечевого сплетения проведено на обеих грудных конечностях степного сурка (*Marmota bobak*), болотного бобра (*Myocastor coypus*) и крысы серой (*Rattus norvegicus*). Исследование выполнено на 115 органокомплексах сосудисто-нервного пучка, «нервов-сгибателей» и «нервов–разгибателей», полученных от левой и правой конечностей в области средней трети плеча млекопитающих отряда грызунов. Все исследуемые животные перед введением в эксперимент находились на двухнедельном карантине в экспериментально-биологической клинике (виварии) 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 микротомировали. 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), толуидиновым синим по Нисслю. 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

Развитие и функционирование периферической нервной системы большинством авторов традиционно связывается с большим или меньшим диапазоном локомоторных приемов, общей подвижностью животных [2]. Грудная конечность у грызунов более полифункциональна, чем тазовая, следовательно, правомерно будет предположить, что степень выраженности структурных изменений периферических нервов будет большей. При анатомическом изучении периферических нервов плечевого сплетения было выявлено, что нервные ветви не изменяют ни своего пути, ни своего положения на уровне средней трети плеча у представителей трех семейств отряда грызунов независимо от специализации конечности и степени сложности выполняемых ею действий. Периферические нервы плечевого сплетения макроскопически у всех животных выглядели в виде плотных белых шнуров разного диаметра, расположенных рядом с магистральными сосудами и покрытых соединительнотканными оболочками (рис. 1).

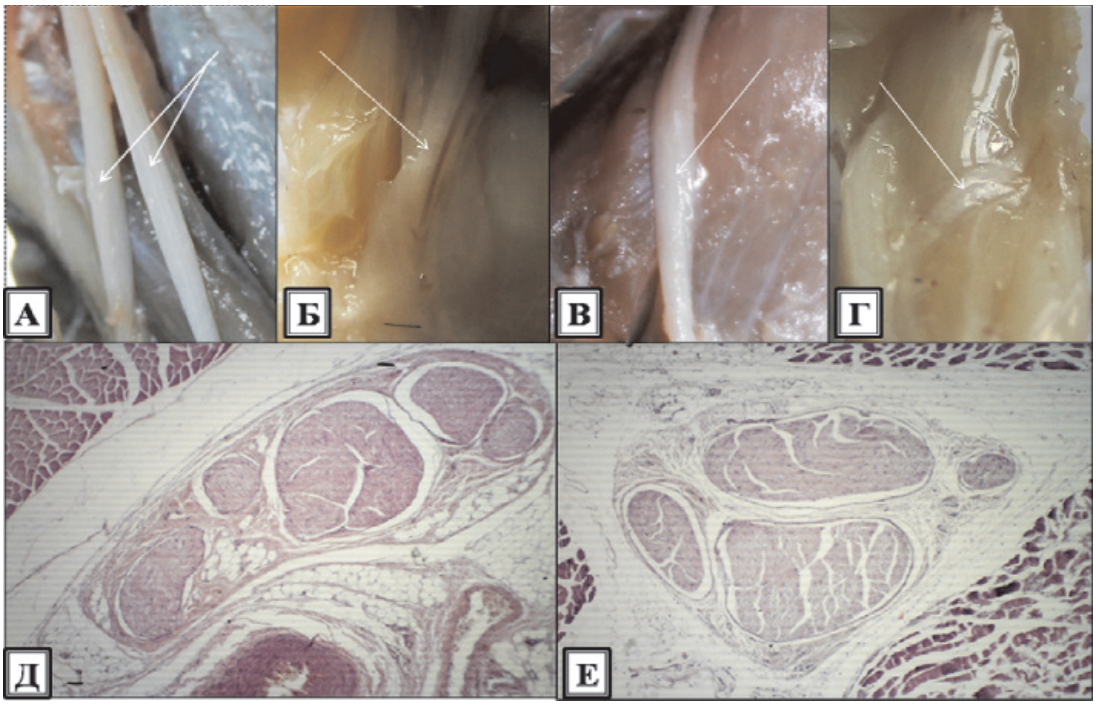


Рис. 1. Макро-микроскопическое строение периферических нервов плечевого сплетения у нутрии (А – «нерв-сгибатель», В – «нерв-разгибатель»), крысы серой (Б – «нерв-сгибатель», Г – «нерв-разгибатель»). Микрофотография поперечно срезанных периферических нервов, иннервирующих мышцы-сгибатели (Д) и мышцы-разгибатели (Е) в области средней трети плеча. Окр. Г+Э. Ув. 200

У изученных нами животных семейства беличьи и мышиные нервы как на медиальной, так и на латеральной поверхности плеча имели малопучковое строение, что по мнению Н.И. Одноралова (1961 г.), с одной стороны, может свидетельствовать о примитивности данной группы животных, а с другой – присуще животным с небольшими размерами тела. У животных семейства нутриевые нервы, иннервирующие мышцы-сгибатели, содержали в своем составе несколько пучков в количестве 6–10 справа и 6–7 слева и на поперечном разрезе имели кабельный тип строения. Все нервные пучки располагались совместно с крупными магистральными сосудами и были окружены рыхлой волокнистой соединительной тканью эпиневрия. В нем в значительном количестве присутствовала белая жировая ткань, образующая дольки и содержащая нервные стволики и мелкие кровеносные сосуды, преимущественно артериального русла. Интересно отметить, что у животных семейства нутриевые в эпиневрии, находящемся между вторичными пучками, очень много утолщенных, ярко оксифильных коллагеновых волокон высокой степени зрелости, а ткань, присутствующая здесь, больше напоминает плотную неоформленную соединительную, чем рыхлую, в сравнении с эпиневрием, расположенным между первичными пучками. Относительные значения площади поперечного сечения соединительной ткани у представителей семейств беличьи и мышиные были больше в нервах, иннервирующих мышцы-разгибатели, а у животных семейства нутриевые – в «нервах-сгибателях». Нервные пучки, образующие «нервы-сгибатели» и «нервы-разгибатели», существенно отличались по размерам друг от друга. Средние значения площади поперечного сечения нервных пучков представлены на рис. 2, из которого следует что у представителей семейств беличьи и мышиные площадь поперечного сечения нервных пучков в «нервах-разгибателях» в 2–4 раза меньше, чем в «нервах-сгибателях». У нутрии значимых отличий в размерах нервных пучков нервов, иннервирующих мышцы-сгибатели и мышцы-разгибатели, не выявлено.

Периневрий, покрывающий отдельные нервные пучки периферических нервов, содержит несколько пластов однослойного эпителия эпендимоглиального типа, лежащего на базальной мембране, разделенного прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани. Изменения толщины периневральной манжеты представлены в таблице, из которой следует, что у представителей семейств беличьи и мышиные периневрий имеет большую толщину в нервах, иннервирующих мышцы-сгибатели, а у животных семейства нутриевые более высокие его значения выявлены у нервов, иннервирующих мышцы-разгибатели.

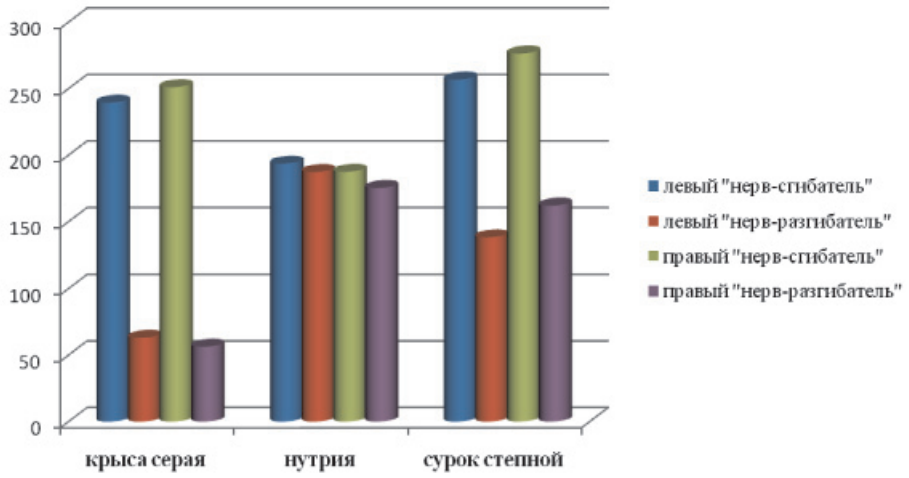


Рис. 2. Значения площади поперечного сечения нервных пучков периферических нервов, иннервирующих мышцы-сгибатели и мышцы-разгибатели, у представителей отряда грызунов

Значения толщины периневрия у млекопитающих отряда грызунов

Представители отряда грызунов	Периферические нервы левой конечности		Периферические нервы правой конечности	
	ЛС	ЛР	ПС	ПР
Крыса серая	6,1 ± 1,39*	5,2 ± 1,24	5,5 ± 1,25*	5,1 ± 0,98
Нутрия	6,8 ± 1,52	7,0 ± 1,65*	6,1 ± 1,36	8,4 ± 2,02*
Степной сурок	11,5 ± 1,35*	7,3 ± 0,52*	15,8 ± 1,37*	9,3 ± 1,16*

Примечание. *$p \leq 0,05$ при сравнении значений на левой и правой конечности.

Нервные пучки образованы безмиелиновыми и миелиновыми нервными волокнами, с абсолютным преобладанием последних в периферических нервах всех изучаемых животных. Между нервными волокнами располагались прослойки эндоневрия, состоящего из рыхлой волокнистой соединительной ткани, содержащей мелкие кровеносные сосуды (от 1–2 в поле зрения у представителей семейств беличьи и мышиные, до 5–6 – у нутриевых). Прослойки эндоневрия были достоверно ($p \leq 0,05$) шире в нервах, иннервирующих мышцы-сгибатели у крысы серой и болотного бобра, а у степного сурка – в нервах, иннервирующих мышцы-разгибатели.

Заключение

В результате проведенного исследования нами был получен общий план строения сосудисто-нервных пучков на поперечных срезах периферических нервов, иннервирующих мышцы-сгибатели и мышцы-разгибатели, в области средней трети плеча. У всех исследованных животных отряда грызунов в строении периферических нервов выявлены определенные морфологические закономерности: у животных двух семейств – беличьи и мышиные – более сложное морфологическое строение имеют нервы, иннервирующие мышцы-разгибатели. Несмотря на достоверно ($p \leq 0,05$) меньшую площадь поперечного сечения нервных пучков, их количество преобладает в нервах, иннервирующих мышцы-разгибатели, в сравнении с нервами, иннервирующими мышцы-сгибатели. У представителей семейства нутриевые более сложное строение наблюдалось в нервах, иннервирующих мышцы-сгибатели. Интересно отметить, что по совокупности морфологических признаков у животных всех трех семейств преобладала правая конечность. Видовые особенности в строении периферических нервов млекопитающих отряда грызуны являются отражением направлений идиоадаптивных изменений нервного аппарата в процессе приспособительной эволюции. Несмотря на ярко выраженную индивидуальную изменчивость количественных показателей архитектоники изученных нервов, их качественные характеристики свидетельствуют об отсутствии принципиальных отличий в структурной организации

указанных нервов. Таким образом, принимая во внимание участие мышц грудной конечности «грызунов» в осуществлении широкого спектра движений этой конечностью в процессе жизнедеятельности животных, неоспоримо определенный интерес представляют полученные нами данные о морфофункциональной организации некоторых периферических нервов, иннервирующих мышцы свободной конечности. Полученные данные могут быть использованы в неврологии, нейрохирургии при разработке методов оперативных вмешательств в этой области, а также при изучении гистологии, анатомии и биологии периферической нервной системы.

Список литературы

1. Бобин В.В. Возрастные особенности миелоархитектоники периферических нервов // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1989. – № 12. – С. 32.

2. Жеребцов Н.А. К вопросу о морфологии волокон нервов скелетных мышц у некоторых домашних животных // Ученые записки Казанского ветеринарного института. –1961. – Т. 80. – С. 173–177.

3. Кулиш А.С. Макро-микроскопическая анатомия нервов подзатылочных мышц человека и некоторых животных: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Харьков, 1984. – 22 с.

4. Лысенко Е.В. Общие и индивидуальные клинико-неврологические и электронеймиографические особенности периферической нервной системы ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Человек и его здоровье. – 2009. – № 3. – С. 89–96.

5. Симанова Н.Г. Возрастные особенности миелоархитектоники шейного отдела блуждающего нерва свиньи и собаки / Н.Г. Симанова, Т.Г. Скрипник // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. Научно-теоретический журнал. – 2007. – № 1. – С. 62–65.

6. Турсунова Ю.П. Морфологические изменения пучков плечевого сплетения // Морфология. – 2009. – № 3. – С. 13.

7. 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. – № 2, Т. 2. – С. 9–15.

8. Яшина Г.И. Изучение внутриствольного строения нервов методом поперечных срезов // Научные труды Тюменского сельскохозяйственного института. – 1971. – Т. 10. – С. 104–106.

References

1. Bobin V.V. Archive of Anatomy, Histology and Embriologii, 1989, no. 12, pp. 32.

2. Zherebtsov N.A. Scientific notes of the Kazan Veterinary Institute, 1961, Vol.80, pp. 173–177.

3. Kulish A.S. Macro- microscopic anatomy of nerves suboccipital muscles of humans and some animals: dissertation of the candidate of biologikal sciences. Kharkov, 1984, pp. 22.

4. Lysenko E.V. Kursk scientific-practical herald «Man and his health», 2009, no. 3, pp. 89–96.

5. Simanova N.G. Bulletin of the Ulyanovsk State Agricultural Academy . Scientific and technical journal, 2007, no. 1, pp. 62–65.

6. Tursunova Y.P. Morfologiya, 2009, no. 3, pp. 13.

7. Tsarev A.A., Kosharnyy V.V. Bulletin of Biology and Medicine, 2012, Vol. 2, no. 2, pp. 9–15.

8. Yashina G.I. Scientific papers Tyumen Agricultural Institute, 1971, Vol. 10, pp. 104–106.

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 24.02.2015.

УДК 616.092.9

РЕОРГАНИЗАЦИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ТАБАКОКУРЕНИЯ

Захарчук Н.В., Невзорова В.А., Гончар Е.Ю.

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, e-mail: zaharchuknat@mail.ru

Изучено состояние сосудистого русла головного мозга и клеток нейроглии в условиях экспериментального моделирования табакокурения. Исследование проведено на 10 крысах-самцах линии Vistar, разделенных на две группы. Контрольная группа животных дышала атмосферным воздухом, а экспериментальную группу ежедневно обкуривали табачным дымом в ингаляционной камере в течение 6 месяцев согласно протоколу H. Zheng и колл. После декапитации животных изготавливались гистологические препараты головного мозга. Срезы головного мозга толщиной 10 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, затем оценивали плотность распределения капилляров, удельную плотность распределения клеток глии и индекс Керногана (соотношение толщины стенки артерии к диаметру её просвета). У животных экспериментальной группы установлено достоверное уменьшение количества капилляров в головном мозге. Одновременно с этим отмечается уменьшение числа клеток в веществе мозга, о чем говорит достоверное снижение удельной плотности распределения клеток нейроглии. Эти изменения приводят к повышению сосудистого сопротивления и способствуют структурной перестройке артерий в виде сужения их просвета и утолщения стенки за счёт гипертрофии, о чем свидетельствует увеличенный индекс Керногана в экспериментальной группе.

Ключевые слова: табакокурение, головной мозг, сосудистое ремоделирование, нейроглия, крысы

REORGANIZATION OF VASCULAR BED OF THE RATS BRAIN UNDER MODELING CHRONIC SMOKING

Zakharchuk N.V., Nevzorova V.A., Gonchar E.Y.

Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: zaharchuknat@mail.ru

The reorganization of vascular bed of the rats brain in the experimental smoking was investigated. The investigation included 10 Vistar male rats, divided into two groups. The first group was breathing ambient air, and the second group was breathing tobacco smoke for 6 months. The histologic preparations were made after dekapitation of animals. Hematoxylin and eosin stains have been used for recognizing morphologic changes of brain tissue. The brain slices 10 microns thick were evaluated according to distribution density of capillaries and neuroglia cells, Kernogan's index. In the 2nd group of the rats there was found decrease in the number of capillaries. Along with it reduction of number of cellular elements in substance of a brain is noted. This is morphologic changes cause increase of vascular resistance and remodeling in arteries walls to what the increased Kernogan's index testifies.

Keywords: smoking, brain, vascular remodeling, neuroglia, rats

Согласно данным ВОЗ установлена тесная связь между курением табака и преждевременной смертью более чем 6 миллионов человек в год. Прогнозные исследования свидетельствуют об увеличении до 10% к 2030 году вклада никотин-ассоциированных заболеваний в общую смертность населения стран с различным уровнем экономики. В составе табачного дыма присутствуют около 4000 химических веществ, 250 из которых имеют токсические эффекты, а 50 признаны канцерогенами. Тем не менее наиболее изученным и активно обсуждаемым компонентом табачного дыма является никотин. Реализация эффектов никотина происходит через никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (нАХР), многочисленные подтипы которых представлены в различных отделах нервной системы. α4β2-подтип нАХР рецепторов преимущественно определяется в центральной нервной системе и имеет связь с развитием никотиновой зависимости [12]. α7-подтип нАХР рецепторов участвует в обеспечении скорости синаптической передачи, реализации когнитивных функций [7] и наряду с α4β2-подтипом обеспечивает процессы вазорегуляции и контрактильной активности миокарда. Помимо присутствия в различных отделах нервной системы экспрессия нАХР установлена в эндотелиоцитах сосудов и направлена на синтез, транспортировку и метаболизм ацетилхолина. Предполагается, что эндотелиальный пул нАХР обеспечивает участие никотина в ангиогенезе, эффекты которого зависят от продолжительности воздействия стимула и могут иметь разнонаправленный характер. Так, при краткосрочных эффектах никотина наблюдается усиление процессов неоангиогенеза посредством стимуляции эндотелиальных нАХР. В то же время при длительной стимуляции никотиновых рецепторов в серии экспериментальных исследований у крыс установлено подавление активности

α7-нАХР, сопровождающееся замедлением процессов неоангиогенеза [8].

Очевидно, что курение является значимым фактором развития эндотелиальной дисфункции и одним из триггеров возникновения патологического каскада, запускающего необратимые процессы морфофункциональных изменений сосудистого русла. В литературе достаточно данных о роли патофизиологических эффектов табачного дыма на организм человека, особенно при развитии онкологических, сердечно-сосудистых и легочных заболеваний. В то же время мало освещен вопрос об изменениях цереброваскулярной системы при табакокурении.

Нам представилось интересным изучение влияния табачного дыма на структурную реорганизацию сосудистого русла головного мозга.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили 10 крыс-самцов линии Вистар 8-недельного возраста массой 230–250 г, разделенные произвольно на 2 группы, одна из которых дышала атмосферным воздухом (контрольная группа; 4 крысы), а другую (экспериментальная группа; 6 крыс) – обкуривали табачным дымом. Эксперименты проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 года и ее пересмотренным вариантом от 2008 года. Экспериментальная модель табакокурения выполнена в соответствии с протоколом H. Zheng и колл. (2009) [9]. Группу крыс-курильщиков помещали в специальную камеру для ингаляции, где они подвергались воздействию табачного дыма в течение 1 часа утром и 1 часа днем, 7 дней в неделю в течение 6 месяцев. Через 6 месяцев животных обеих групп фиксировали и анестезировали путем внутрибрюшинного введения рометара (Xylazinum, «Spora», Praha) в концентрации 5,5 мг/кг. Затем производилась декапитация животных и изготавливались гистологические препараты головного мозга. Для общеморфологического анализа парафиновые срезы головного мозга толщиной 10 мкм депарафинировали и окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике, затем оценивали плотность распределения капилляров на 1 мм^2 (мкм/мм^2), удельную плотность распределения клеток глии на 1 мкм^2 и индекс Керногана (соотношение толщины стенки артерии к диаметру просвета). Гистологические препараты просматривали в световом микроскопе AxioScope A1 (Carl Zeiss, Германия) и фотографировали при помощи цифрового фотоаппарата AxioCam ICc3 (Carl Zeiss, Германия). Обработку результатов осуществляли с помощью программ Adobe Photoshop 7.0 и Image J. Достоверность различий между группами (при $p < 0,05$) оценивали с помощью коэффициента Манна – Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами обнаружено, что при длительном табакокурении морфометрические параметры микроциркуляторного русла головного мозга имеют выраженное отличие от группы контроля (рис. 1).

Удельная плотность распределения капилляров на площади в 1 мм^2 при воздействии табачного дыма составила 115,8 ± 9,7 мкм, что было достоверно меньше, чем в контрольной группе, – 455,4 ± 18,9 мкм ($p < 0,001$). Уменьшение количества капилляров может свидетельствовать о нарушении процессов ангиогенеза, который регулируется балансом ангиогенных и ангиостатических факторов. При этом компоненты табачного дыма (никотин, нитрозамины, фенолы, формальдегид и т.д.) могут влиять на ангиогенез посредством стимуляции как ангиогенных, так и ангиостатических факторов.

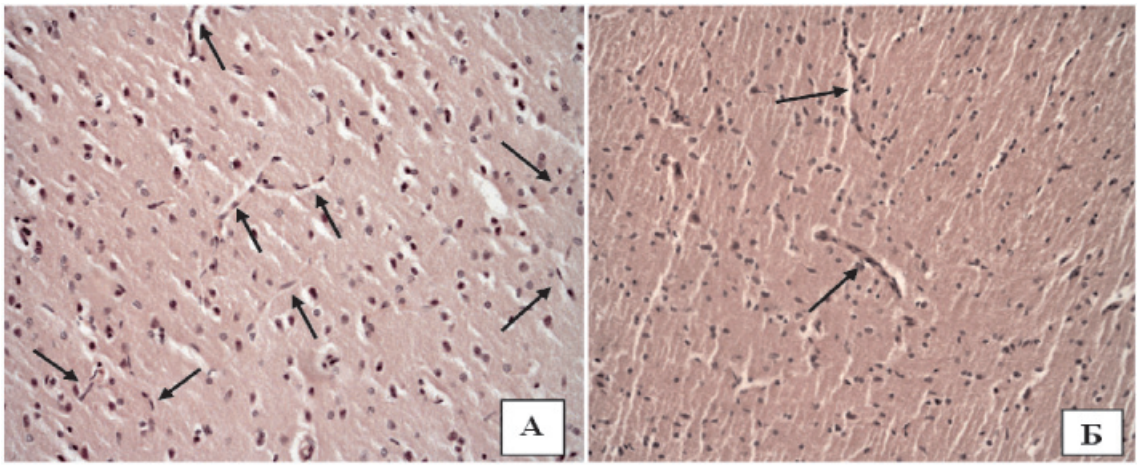


Рис. 1. Распределение капилляров в головном мозге крыс контрольной группы (А) и у животных с моделью хронического табакокурения (Б). Окраска гематоксилином и эозином, ув. х20; стрелками указаны капилляры

Большинство публикаций в этой области посвящены влиянию никотина на ангиогенез. Данные литературы говорят о том, что изменения в сосудистом русле зависят от продолжительности курения. Ангиогенный эффект никотина опосредуется эндотелиальными нАХР, наиболее распространенными из которых являются α7-нАХР. Указанные рецепторы играют важную роль в ангиогенезе и активируются в эндотелии в условиях гипоксии и ишемии. Известно, что в клинически значимых дозах острое воздействие никотина увеличивает пролиферацию эндотелиоцитов, их миграцию и образование новых капилляров в условиях *in vitro*. Краткосрочная экспозиция никотина у животных *in vivo* усиливает процессы васкуляризации опухолей, неоваскуляризации атеросклеротических бляшек и ангиогенеза сетчатки. По данным Li X.W. и др. активация нАХР может повысить образование капилляров в зоне экспериментального инфаркта миокарда [10]. Напротив, длительное воздействие табачного дыма подавляет капиллярный рост. В серии экспериментов, проведенных Hakuoh Konishi и др., показано, что у животных, подвергавшихся в течение 52 недель воздействию никотина, нарушен эндотелиальный рост сосудистых сегментов аорты. Данный факт авторы связали с угнетением синтеза белков-переносчиков α7-нАХР и соответственно подавлением активности рецепторов α7-нАХР. Таким образом, «острый ангиогенный эффект» никотина в виде увеличения плотности капилляров утрачивается при его хроническом воздействии [8].

Основной функцией капилляров является обеспечение обмена метаболитами между тканями и кровью. Проявление микрососудистого разрежения, или рарефикации, ухудшает перфузию головного мозга, особенно белого вещества, так как в нём, в отличие от большинства других тканей, отсутствует резерв капилляров, т.е. определенное количество капилляров, потеря которых не отражается на перфузии ткани. В белом веществе также слабо развита система анастомозов между капиллярами [3]. Мы обнаружили, что при длительном курении одновременно с обеднением микрососудистого русла отмечается и уменьшение количества клеточных элементов в веществе мозга, о чем говорит достоверное снижение удельной плотности распределения клеток нейроглии до 16,9 ± 1,2 клеток/мкм^2 по сравнению с группой контроля (37,1 ± 3,4 клеток/мкм^2; $p < 0,01$) (рис. 2).

Рарефикацию капилляров и уменьшение клеточных элементов нейроглии следует рассматривать в качестве взаимосвязанных процессов. Уменьшение плотности капиллярного русла значительно снижает доставку кислорода и питательных веществ к тканям с возникновением «энергетического» дефицита, в условиях которого гибнет часть клеток нейроглии. Можно провести параллель между полученными нами результатами в виде потери нейронов и установленным в клинических исследованиях ухудшением когнитивных функций у курильщиков. Например, у курящих подростков хуже показатели вербальной памяти, устного счета, словарного запаса [4], скорости обработки информации [14] и общий интеллект [15] по сравнению с некурящими сверстниками.

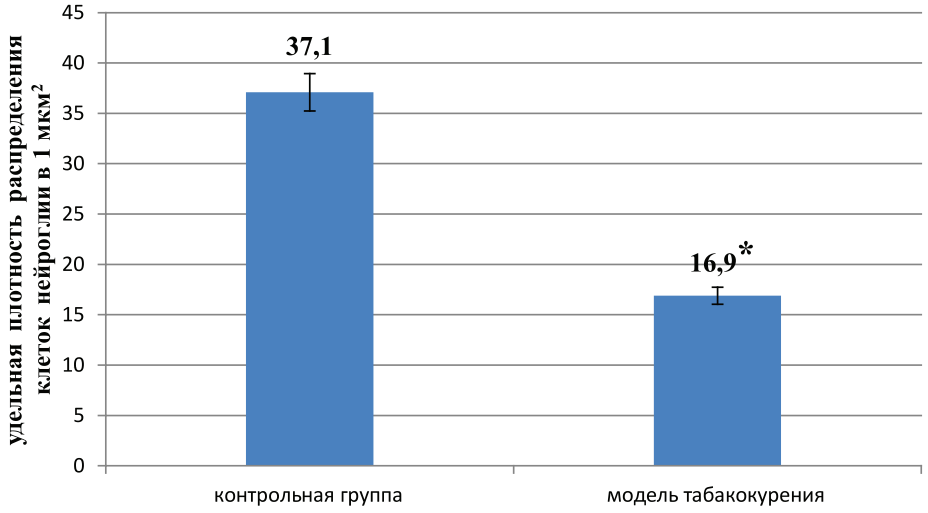


Рис. 2. Удельная плотность распределения клеток нейроглии при экспериментальном моделировании табакокурения (Примечание.– различия между группами при $p < 0,01$)*

Уменьшение плотности капилляров и артериол обусловливает повышение сосудистого сопротивления в данном бассейне и обеднение микрососудистого русла [6]. Росту сосудистого сопротивления могут способствовать и структурные изменения в мелких артериях, которые выражаются в сужении просвета и увеличении соотношения между толщиной стенки и диаметром сосуда в результате гиперплазии и гипертрофии гладких миоцитов. Действительно, согласно полученным нами результатам индекс Керногана (соотношение толщины стенки артерии к диаметру просвета) достоверно выше у животных экспериментальной группы, чем в контроле (соответственно $1,59 \pm 0,07$ и $0,98 \pm 0,06$; $p < 0,001$) (рис. 3).

ющему изменению архитектоники артерий и сосудистому ремоделированию концентрического типа, при котором происходит уменьшение просвета сосуда за счет утолщения его мышечного компонента. Данное ремоделирование сосудистой стенки может приводить к нарушению вазомоторных реакций в церебральных артериях [1].

Таким образом, в условиях хронического табакокурения регистрируется изменение градиента ангиогенеза в сторону уменьшения плотности капилляров в головном мозге. Одновременно с этим отмечается снижение количества клеток нейроглии. Обеднение микрососудистого русла может быть одной из причин структурного ремоделирования артерий вследствие повышения сопротивления в данном сосудистом басейне.

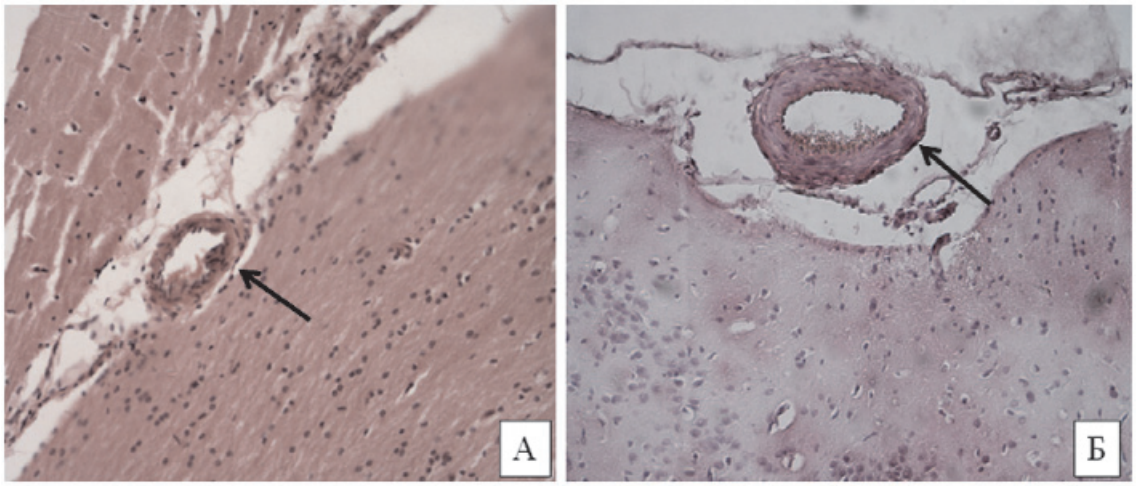


Рис. 3. Артериолы головного мозга у крыс контрольной группы (А) и у животных с моделью хронического табакокурения (Б). Окраска гематоксилином и эозином, ув. х20; стрелками указаны артериолы головного мозга

Артериолы головного мозга, имеющие толстые гладкомышечные стенки, являются резистивными сосудами, способными при сокращении изменять величину просвета, что является основным компонентом регуляции кровоснабжения органов в ответ на гемодинамические стимулы. Главная функция гладкомышечных волокон состоит в создании *активного напряжения* сосудистой стенки (сосудистого тонуса) и в изменении величины просвета сосудов в соответствии с физиологическими потребностями кровоснабжаемой области. При курении в результате вазоспазма происходит сокращение гладких мышц артериол и их радиус уменьшается, за счет чего снижается *напряжение* в стенке. Сначала это служит адаптивным механизмом, однако в дальнейшем при длительном воздействии табачного дыма приводит к стойкому и прогрессиру-

Список литературы

1. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Агафонова И.Г., Сарафанова Н.С. Особенности развития дисфункции сосудов головного мозга при артериальной гипертензии и табакокурении // Тихоокеан. мед. журн. – 2013. – № 4 (54) – С. 9–16.

2. Bulnes S., Argandona E.G., Bengoetxea H. et al. The role of eNOS in vascular permeability in ENU-induced gliomas // Acta Neurochir. – Suppl 2010. – Vol. 106. – P. 277–282.

3. Feihl F., Liaudet L., Waeber B. et al Hypertension. A disease of the microcirculation? // Hypertension – 2006. Vol. 48. – P.1–7.

4. Fried P.A. Watkinson B., Gray R. Neurocognitive consequences of cigarette smoking in young adults-A comparison with pre-drug performance // Neurotoxicol. Teratol. – 2006. – Vol. 28. – P. 517–525.

5. Furchgott R.F., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors // FASEB J. – 1989. – Vol. 3. – P. 2007–2018.

6. Greene A.S., Tonellato P.J., Lui J. et al. Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension // Am J Physiol. – 1989. – Vol. 256. – P. 126–131.

7. Hajós M., Hurst R.S., Hoffmann W.E. et al The selective alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonist PNU-282987 [N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-chlorobenzamide hydrochloride] enhances GABAergic synaptic activity in brain slices and restores auditory gating deficits in anesthetized rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2005. – Vol. 312. – P. 1213–1222.

8. Heeschen C., Jang J.J., Weis M. et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis // Nat Med. – 2001. – № 7. – P. 833–839.

9. Hongao Zheng, Yuening Liu, Tian Huang et al. Development and characterization of a rat model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by sidestream cigarette smoke // Toxicology Letters. – 2009. – Vol. 189. – P. 225–234.

10. Li X.W. Non-neuronal nicotinic alpha 7 receptor, a new endothelial target for revascularization / Li X.W., Wang H // Life Sci. – 2006. – Vol. 78. – P. 1863–1870.

11. McCarron R.M., Chen Y., Tomori T. et al. Endothelial-mediated regulation of cerebral microcirculation // J. Physiol. Pharmacol. – 2006. – Vol. 57 (11). – P. 133–144.

12. Neal L. Benowitz. Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-Induced Disease, and Therapeutics // Annu Rev Pharmacol Toxicol. – 2009. – Vol. 49. – P.57–71.

13. Somers M.J., Harrison D.G. Reactive oxygen species and control of vasomotor tone // Curr Hypertens Rep. – 1999. – № 1. – P. 102–108.

14. Spilich G.J., June L., Renner J. Cigarette smoking and cognitive performance // Br. J. Addict. – 1992. – Vol. 87. – P. 1313–1326.

15. Weiser M., Zarka S., Werbeloff N. et al. Cognitive test scores in male adolescent cigarette smokers compared to non-smokers: A population-based study // Addiction. – 2010. Vol. 105. – P. 358–363.

References

1. Nevzorova V.A., Zakharchuk N.V., Agafonova I.G., Sarafanova N.S. Pacific Medical Journal. 2013. no. 4 (54), pp. 9–16.

2. Bulnes S. The role of eNOS in vascular permeability in ENU-induced gliomas. Bulnes S., Argandona E.G., Bengoetxea H. et al. Acta Neurochir. Suppl 2010. Vol. 106. pp. 277–282.

3. Feihl F. Hypertension. A disease of the microcirculation? Feihl F., Liaudet L., Waeber B. et al. Hypertension 2006. Vol. 48. pp.1–7.

4. Fried P.A. Neurocognitive consequences of cigarette smoking in young adults-A comparison with pre-drug performance. Fried P.A., Watkinson B., Gray R. Neurotoxicol. Teratol. 2006. Vol.28. *pp*. 517–525.

5. Furchgott R.F. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. Furchgott R.F., Vanhoutte P.M. FASEB J. 1989. Vol. 3. *pp*. 2007–2018.

6. Greene A.S. Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension. Greene A.S., Tonellato P.J., Lui J. et al. Am J Physiol. 1989.Vol. 256. **pp**. 126–131.

7. Hajós M. The selective alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonist PNU-282987 [N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-chlorobenzamide hydrochloride] enhances GABAergic synaptic activity in brain slices and restores auditory gating deficits in anesthetized rats. Hajós M., Hurst R.S., Hoffmann W.E. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005. Vol. 312. pp. 1213–1222.

8. Heeschen C. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. Heeschen C., Jang J.J., Weis M. et al. Nat Med. 2001. no. 7. pp. 833–839.

9. Hongao Zheng. Development and characterization of a rat model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by sidestream cigarette smoke. Hongao Zheng, Yuening Liu, Tian Huang et al. Toxicology Letters. 2009. Vol. 189. pp. 225–234.

10. Li X.W. Non-neuronal nicotinic alpha 7 receptor, a new endothelial target for revascularization. Li X.W., Wang H. Life Sci. 2006. Vol. 78. pp. 1863–1870.

11. McCarron R.M. Endothelial-mediated regulation of cerebral microcirculation. McCarron R.M., Chen Y., Tomori T. et al. J. Physiol. Pharmacol. 2006. Vol.57 (11). *pp*. 133–144.

12. Neal L. Benowitz. Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-Induced Disease, and Therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2009. Vol.49. pp. 57–71.

13. Somers M.J. Reactive oxygen species and control of vasomotor tone. Somers M.J., Harrison D.G. Curr Hypertens Rep. 1999. no. 1. pp. 102–108.

14. Spilich G.J. Cigarette smoking and cognitive performance. Spilich G.J., June L., Renner J. Br. J. Addict. 1992. Vol.87. *pp*. 1313–1326.

15. Weiser M. Cognitive test scores in male adolescent cigarette smokers compared to non-smokers: A population-based study. Weiser M., Zarka S., Werbeloff N. et al. Addiction. 2010. Vol. 105. *pp*. 358–363.

Рецензенты:

Дубиков А.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Владивосток;

Котельников В.Н., д.м.н., доцент, руководитель учебного военного центра, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 24.02.2015.

УДК 616-018. 616-002. 616-092.9

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ЗАСЕЛЕНИЯ КЛЕТОЧНЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ И БИОСОВМЕСТИМОСТИ СКАФФОЛДА НА ОСНОВЕ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА В УСЛОВИЯХ IN VIVO

Иванов А.Н., Козадаев М.Н., Богомолова Н.В., Матвеева О.В., Пучиньян Д.М., Норкин И.А.

Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии, Саратов, e-mail: lex558452@rambler.ru

Одним из значимых направлений развития тканеинженерных технологий в настоящее время является создание материалов, способных обеспечивать замещение и восстановление дефектов тканей. При этом особое значение для регенераторной медицины имеет разработка специальных матриц, или скаффолдов, функциональное назначение которых заключается в создании структурной поддержки, а также оптимальных условий для метаболизма и дифференцировки клеток, возможностей васкуляризации и ремоделирования регенерирующей ткани. В данной экспериментальной работе представлены результаты оценки одного из главных критериев, предъявляемых к материалам для тканевой инженерии, – биосовместимости оригинальных матриц на основе поликапролактона (ПКЛ). Кроме того, описана динамика заселения ПКЛ-скаффолда элементами соединительной ткани при подкожной имплантации матрицы белым крысам. Результаты исследования позволяют сделать заключение о том, что данный тип матриц обладает хорошей биосовместимостью и активно заселяется клеточными элементами в условиях *in vivo*.

Ключевые слова: скаффолд, регенерация, поликапролактон, биосовместимость

INVESTIGATION OF CELL SEEDING DYNAMICS AND BIOCOMPATIBILITY OF POLYCAPROLACTONE SCAFFOLD IN IN VIVO

Ivanov A.N., Kozadaev M.N., Bogomolova N.V., Matveeva O.V., Puchinyan D.M., Norkin I.A.

Saratov Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Saratov, e-mail: lex558452@rambler.ru

Creation of materials that can provide replacement and restoration of tissue defects is one of the most important directions of tissue-engineering development. Elaboration of special matrices or scaffolds which functions are structural support, formation of optimal conditions for metabolism, cell differentiation, as well as vascularization and remodeling abilites during subsequent tissue regeneration and development is particular important for regenerative medicine. This article presents the results of experimental evaluation of the original matrix based on polycaprolactone (PCL) biocompatibility as the main criteria for tissue engineering materials. Moreover, this article contain description of the PCL-scaffold seeding dynamics by elements of connective tissue during subcutaneous implantation in white rats. Results of the study allow to conclude that this type of matrix has good biocompatibility and actively populated by cellular elements in vivo.

Keywords: scaffold, regeneration, polycaprolactone, biocompatibility

В настоящее время для изготовления скаффолдов применяются различные материалы, которые являются полимерами синтетического или природного происхождения, а также их гибриды [3]. Растущий интерес к синтетическим материалам для тканевой инженерии обусловлен целым рядом их положительных характеристик, в частности простотой изготовления и химической модификации, высокой универсальностью, способностью к биодеградации и возможностью модуляции механических свойств [1, 4]. Требуемым биомеханическим свойствам и параметрам биодеградации материала для изготовления матриц соответствует поликапролактон [3, 10], поэтому перспективным представляется его использование при изготовлении матриц для стимуляции регенерации поврежденной ткани. Подобные матрицы могут использоваться в качестве субстрата для заселения собственными клетками из зоны дефекта [3], что позволяет избежать осложнений, которые могут возникать при трансплантации культивированных в условиях *in vitro* клеток [6].

На заселение матрицы клетками оказывают влияние такие аспекты, как иммунологические и биомеханические свойства материала, пористость скаффолда и другие, поэтому оценка параметров биосовместимости предлагаемых матриц имеет особое значение [1, 3]. Для оценки биосовместимости могут быть использованы клеточные культуры, которые, однако, не позволяют оценить иммунную реакцию целого организма [8]. Поэтому при оценке биосовместимости методы, проводимые *in vitro*, обязательно дополняются имплантационными тестами, в том числе морфологическим исследованием биоптатов тканей, полученных из области имплантации скаффолдов у экспериментальных животных [8].

В связи с этим целью работы являлось изучение биосовместимости и динамики заселения клетками оригинального скаффолда на основе поликапролактона в условиях *in vivo*.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования выполнены на 90 белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г. При проведении экспериментов на животных соблюдались этические принципы в соответствии с Женевской конвенцией (Geneva, 1990). Всем животным за 5 минут до проведения манипуляций вводилась внутримышечно комбинация золетила («Virbac Sante Animale», Франция) в дозе 0,1 мл/кг и ксилазина («Interchemie», Нидерланды) в дозе 1 мг/кг для достижения наркоза.

Оригинальные скаффолды на основе ПКЛ были изготовлены лабораторией «Материалы специального назначения» ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» Минобрнауки России. В работе использовали два типа матриц: оригинальный скаффолд на основе ПКЛ (опытный скаффолд) и скаффолд на основе ПКЛ, содержащий чужеродный белок (скаффолд, не обладающий биосовместимостью, для формирования группы отрицательного контроля).

Имплантацию матриц проводили по методике [11], скаффолды толщиной 0,1 мм в форме диска диаметром 15 мм имплантировали в подкожно-жировую клетчатку в области холки животных, после чего на рану накладывались швы. У ложнооперированных животных проводилось оперативное вмешательство соответствующего объема, но без имплантации скаффолда.

Выведение животных из эксперимента проводили путем декапитации по 10 особей из каждой группы на 7, 14 и 21 сутки эксперимента.

Для морфологического исследования осуществляли вырезку мягких тканей области имплантации, включая скаффолд, единым блоком. Материал для морфологического исследования фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина (ООО «Биовитрум», Россия), обезвоживали в спиртах восходящей крепости, после чего для выполнения срезов препараты фиксировали в твердом парафине. Срезы толщиной 5–10 мкм окрашивали гематоксилином Майера (ООО «Биовитрум», Россия) и эозином (ООО «Биовитрум», Россия). Для покрытия срезов применяли Bio-Monht и Bio-Clear («Bio Optica», Италия).

Исследование препаратов проводили при помощи микроскопа AxioImager Z2 (производство CarlZeiss, Германия), оценивая структуру, клеточный состав, состояние микроциркуляторного русла окружающих матрицу мягких тканей, динамику заселения скаффолда клеточными элементами и состав клеточной популяции матрицы.

Дизайн экспериментальной работы включал в себя разделение животных на 3 группы, по 30 особей в каждой: группа сравнения (ложнооперированные животные) – крысы, которым выполнялось хирургическое вмешательство в полном объеме, но без имплантации скаффолда; отрицательный контроль – животные, которым был имплантирован скаффолд на основе ПКЛ с адсорбированным на его поверхности чужеродным белком (матрица, не обладающая биосовместимостью), и опытная группа – животные, которым выполнялась имплантация оригинального скаффолда на основе ПКЛ.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные проведенных морфологических исследований свидетельствуют, что у животных группы сравнения на 7-е сутки после оперативного воздействия отмечается умеренное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, а также отек подкожной жировой клетчатки. В некоторых сосудах определяется десквамация клеток эндотелия. В подкожно-жировой клетчатке обнаруживаются единичные лимфоциты и незначительное количество нейтрофильных лейкоцитов.

На 14-е сутки эксперимента у животных группы сравнения в зоне оперативного вмешательства выявляется умеренное кровенаполнение сосудов микроциркуляторного русла. В мягких тканях определяется незначительное количество нейтрофильных лейкоцитов и единичные лимфоциты. На 21-е сутки эксперимента определяется умеренное кровенаполнение сосудов с интактным эндотелием.

В ходе морфологического исследования препаратов в группе отрицательного контроля установлено, что через 7 суток эксперимента наблюдается выраженная воспалительная реакция, сопровождающаяся полнокровием сосудов мягких тканей на границе с имплантатом. Выявляется умеренный отек элементов соединительной ткани и выраженная инфильтрация на границе с имплантатом клетками лейкоцитарного ряда: нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, лимфоцитами. Кроме того, обнаружено набухание эндотелиальных клеток, десквамация отдельных эндотелиоцитов и множественные мелкоочаговые кровоизлияния. В структуре скаффолда определяются лейкоциты, преимущественно нейтрофилы. Отмечаются явления отека и диапедеза эритроцитов.

Через 14 суток после имплантации матрицы, не обладающей биосовместимостью, в перифокальной зоне выявлена пролиферация клеток фибробластического ряда и формирование отграничивающего соединительнотканного барьера, который инфильтрирован нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, лимфоцитами. Стенки сосудов микроциркуляторного русла утолщены, отмечается активация адвентициальных клеток с частично десквамированным эндотелием. В структуре скаффолда и в перифокальной области имеются сидерофаги, а также свободнолежащие глыбки гемосидерина. Заселение матрицы соединительнотканными элементами протекает слабо. В структуре имплантата определяются нейтрофильные лейкоциты, единичные лимфоциты и моноциты. В отдельных участках

скаффолда выявлено формирование единичных тонкостенных сосудов.

В группе отрицательного контроля на 21-е сутки наблюдается сформированный барьер грануляционной ткани, отделяющий скаффолд. Отграничивающий барьер инфильтрирован лейкоцитами: нейтрофилами, макрофагами, моноцитами с единичными плазматическими клетками. В сосудах микроциркуляторного русла окружающих мягких тканей неравномерный кровоток, местами отмечаются мелкоочаговые кровоизлияния и диапедез эритроцитов. В структуре скаффолда выявляются: моноциты и макрофаги, нейтрофилы, единичные плазматические клетки, лимфоциты, небольшое количество фибробластов и фиброцитов, а также единичные сосуды микроциркуляторного русла.

В ходе морфологического исследования установлено, что у животных через 7 суток после имплантации скаффолда на основе ПКЛ воспалительные изменения проявляются полнокровием сосудов микроциркуляторного русла. При этом отмечается незначительный отек элементов соединительной ткани с умеренной инфильтрацией перифокальной зоны единичными нейтрофилами и лимфоцитами. Стенки сосудов утолщены, отмечается набухание эндотелиальных клеток и десквамация эндотелиоцитов, а также активация адвентициальных клеток. Выраженность воспалительных изменений через 7 суток после имплантации ПКЛ-скаффолда сопоставима с реакцией, обнаруженной у ложнооперированных животных. Так же, как и у животных групп сравнения и отрицательного контроля, определяются единичные мелкоочаговые кровоизлияния. В структуре матрицы присутствуют единичные лейкоциты на фоне преобладающих фибробластических элементов. Определяется неравномерность заселения скаффолда соединительнотканными элементами, скопление которых наиболее выражено на границе матрицы с тканями.

Через 14 суток после имплантации скаффолда на основе ПКЛ установлено, что у животных сохраняется незначительное воспаление, которое сопровождается полнокровием кровеносных сосудов. В отдельных сосудах отмечается активация адвентициальных клеток, однако, в отличие от 7-х суток эксперимента, воспалительные изменения эндотелиальных клеток не обнаружены. На границе скаффолда и мягких тканей незначительная инфильтрация клетками лейкоцитарного ряда, представленная единичными нейтрофилами и лимфоцитами. В перифокальной зоне обнаруживаются единичные сидерофаги и свободнолежащие глыбки гемосидерина. В отличие от 7-х суток эксперимента фибробластические элементы равномерно распределены по структуре имплантата. В составе клеточной популяции скаффолда присутствуют единичные лейкоциты: нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты. В отличие от группы отрицательного контроля на 14-е сутки отмечается интенсивная васкуляризация матрицы с умеренным кровенаполнением новообразованных сосудов матрицы.

В ходе морфологического исследования препаратов области имплантации ПКЛ-скаффолда на 21-е сутки эксперимента выявлено умеренное кровенаполнение сосудов микроциркуляторного русла. Скаффолд на основе ПКЛ равномерно заселен фибробластами и фиброцитами, однако популяция клеток фибробластического ряда значительно увеличивается по сравнению как с 7-ми, так и с 14-ми сутками. Кроме того, в отличие от 14-х суток количество фиброцитов превышает число фибробластов в структуре скаффолда. В составе клеточной инфильтрации матрицы выявляются единичные лимфоциты и макрофаги. Активное заселение матрицы фибробластическими элементами является особенностью, характерной для данной группы, в отличие от группы отрицательного контроля в аналогичные сроки имплантации. По сравнению с группой отрицательного контроля в структуре матрицы отмечается интенсивная васкуляризация с умеренным кровенаполнением образовавшихся сосудов. Кроме того, в отличие от группы отрицательного контроля в тот же срок наблюдения, на 21-е сутки после имплантации ПКЛ-матрицы, происходит истончение волокон скаффолда, что свидетельствует о начавшейся биодеградации.

Полученные данные свидетельствуют, что оперативное вмешательство в объеме, соответствующем имплантации скаффолда, вызывает реактивные изменения в мягких тканях, которые наиболее выражены на 7-е сутки эксперимента, переходят в подострую стадию на 14-е сутки и полностью исчезают к 21-м суткам. Полнокровие сосудов и отек подкожной клетчатки у животных после оперативного вмешательства обусловлены тесным сопряжением системы микроциркуляции и тканевого гомеостаза [2].

При подкожной имплантации белым крысам скаффолда, не обладающего биосовместимостью, изменения морфологической картины кардинально отличаются от таковых у группы сравнения. Отек и выраженная лейкоцитарная инфильтрация как самого скаффолда, так и окружающих его тканей свидетельствуют о развитии активной воспалительной реакции. Формирование отграничивающего барьера в зоне имплантации скаффолда к 14-м суткам отражает переход воспалительной реакции в пролиферативную

фазу. На фоне выраженной лейкоцитарной инфильтрации заселение скаффолда клетками соединительной ткани и васкуляризация происходят крайне слабо. Полученные данные подтверждают ключевую роль биосовместимости матриц в процессах ее заселения клеточными элементами при регенерации тканей и согласуются с результатами других исследований [3].

При имплантации скаффолда на основе ПКЛ реактивные изменения окружающих тканей выражены незначительно и полностью купируются к 21-му дню эксперимента так же, как в группе сравнения. Данный факт свидетельствует в пользу того, что реактивные изменения при имплантации ПКЛ-матрицы могут являться следствием механической травматизации тканей. Наличие транзиторных реактивных изменений не противоречит современным концепциям, согласно которым биосовместимость не подразумевает абсолютной инертности матриц [5].

Скаффолд на основе ПКЛ активно заселяется клетками соединительной ткани, в то время как в группе отрицательного контроля заселение протекает крайне слабо вне зависимости от срока имплантации. Вместе с тем выявлена интенсивная васкуляризация скаффолда с 14-х суток после имплантации, что также отличает животных данной группы отрицательного контроля. Полученные данные согласуются с результатами оценки биосовместимости ПКЛ-скаффолдов в условиях *in vitro*, которые свидетельствуют о хорошей адгезии и пролиферации клеток, культивируемых на подобных матрицах [7, 8, 9].

Заключение

Результаты имплантационных тестов свидетельствуют об интенсивном заселении элементами соединительной ткани и васкуляризации оригинальных матриц на основе поликапролактона на фоне слабовыраженных реактивных изменений окружающих тканей, что доказывает биологическую совместимость данного типа матриц и определяет перспективы их использования в технологиях тканевой инженерии.

Список литературы

1. Иванов А.Н., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Возможности и перспективы использования скаффолд-технологий для регенерации костной ткани // Цитология. – 2014. – Т. 56, № 8. – С. 543–548.

2. Коррекция микроциркуляторных нарушений в стратегиях менеджмента остеоартрита и остеохондропатий / А.Н. Иванов, А.С. Федонников, И.А. Норкин, Д.М. Пучиньян // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 18–23.

3. Новочадов В.В. Проблема управления клеточным заселением и ремоделированием тканеинженерных матриц для восстановления суставного хряща // Вестник Волгоградского государственного университета. – 2013. – Т. 1, № 5. – С. 19–28.

4. A pilot study of the use of an osteochondral scaffold plug for cartilage repair in the knee and how to deal with early clinical failures / A.A. Dhollander, K. Liekens, K.F. Almqvist et al. // Arthroscopy. – 2012. – № 28. – P. 225–233.

5. Adsorbed fibrinogen leads to improved bone regeneration and correlates with differences in the systemic immune response / S.G. Santos, M. Lamghari, C.R. Almeida, M.I. Oliveira et al // Acta Biomater. – 2013. – Vol. 9, № 7. – P. 7209–7217.

6. Cartilage tissue engineering identifies abnormal human induced pluripotent stem cells / A. Yamashita, S. Liu, K. Woltjen, et al // Scientific Reports 3, Article.– 2013 –available at: http://www.nature.com/srep/2013/130613/srep01978/full/srep01978.html.

7. Comparison of Cellular Proliferation on Dense and Porous PCL Scaffolds / H. Şaşmazel, M. Gümüşderelioğlu, A. Gürpınar, M.A. Onur // Bio-Medical Materials and Engineering.– 2008.– Vol. 18, № 3. – P. 119–128.

8. Erisken C., Kalyon D.M., Wang H. Functionally graded electrospun polycaprolactone and beta-tricalcium phosphate nanocomposites for tissue engineering applications // Biomaterials. – 2008. – Vol. 29, № 30. – P. 4065–4073.

9. Poly-epsilon-caprolactone gel hybrid scaffolds for cartilage tissue engineering / J.C. Schagemann, H.W. Chung, Mrosek E.H., J.J. Stone et al. // Biomed Mater Res A. – 2010. – Vol. 93, № 2. – P. 454–463.

10. Response of engineered cartilage tissue to biochemical agents as studied by proton magnetic resonance microscopy / K. Potter, J.J. Butler, W.E. Horton, R.G.S. Spencer // Arthritis Rheum. – 2000. – № 43. – P. 1580–1590.

11. Robocasting nanocomposite scaffolds of poly (caprolactone) hydroxyapatite incorporating modified carbon nanotubes for hard tissue reconstruction / B. Dorj, J.E. Won, J.H. Kim et al. // J Biomed Mater Res A. – 2013. – Vol. 101, № 6. – P. 1670–1681.

References

1. Ivanov A.N., Norkin I.A., Puchin'yan D.M. Tsitologiya, 2014, Vol. 56, no. 8, pp. 543–548.

2. Ivanov A.N., Fedonnikov A.S., Norkin I.A., Puchin'yan D.M. Rossijskij medicinskij zhurnal, 2015, Vol. 21, no. 1. pp. 18–23.

3. Novochadov V.V. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta. 2013, Vol. 1, no. 5, pp. 19–28.

4. Dhollander A.A., Liekens K., Almqvist K.F., Verdonk R., Lambrecht S., Elewaut D., Verbruggen G. Arthroscopy, 2012, no. 28, pp. 225–233.

5. Santos S.G., Lamghari M., Almeida C.R., Oliveira M.I., Neves N., Ribeiro A.C., Barbosa J.N., Barros R., Maciel J., Martins M.C., Gonçalves R.M., Barbosa M.A. Acta Biomater, 2013, Vol. 9, no. 7, pp. 7209–7217.

6. Yamashita A., Liu S., Woltjen K., Thomas B., Meng G., Hotta A., Takahashi K., Ellis J., Yamanaka S., Rancourt D.E. Scientific Reports 3, Article. 2013, available at: http://www.nature.com/srep/2013/130613/srep01978/full/srep01978.html.

7. Şaşmazel H., Gümüşderelioğlu M., Gürpınar A., Onur, M.A. Bio-Medical Materials and Engineering, 2008, Vol. 18, no. 3, pp. 119–128.

8. Erisken C, Kalyon D.M., Wang H. Biomaterials, 2008, V 29, no 30, pp. 4065–4073.

9. Schagemann J.C., Chung H.W., Mrosek E.H., Stone J.J., Fitzsimmons J.S., O'Driscoll S.W., Reinholz G.G. Biomed Mater Res A, 2010, Vol. 9, no. 2, pp. 454–463.

10. Potter K., Butler J.J., Horton W.E., Spencer R.G.S. Arthritis Rheum, 2000, no. 43, pp. 1580–1590.

11. Dorj B., Won J.E., Kim J.H., Choi S.J., Shin U.S., Kim H.W. J Biomed Mater Res A, 2013, Vol. 101, no. 6, pp. 1670–1681.

Рецензенты:

Бугаева И.О., д.м.н., профессор, проректор по учебно-воспитательной работе, заведующая кафедрой гистологии, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Масляков В.В., д.м.н., профессор, проректор по научной работе и связям с общественностью, НГОУ ВПО «Саратовский медицинский институт «РЕАВИЗ», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.

УДК 616.25-002.-071

ОЦЕНКА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

[1]Ким А.П., [2]Котельников В.Н., [1]Макаров А.Б., [3]Дергунов А.В., [2]Гельцер Б.И., [4,5]Парфенов Ю.А.

[1]ФГКУ «439 военный госпиталь» МО РФ, Уссурийск, e-mail: m200@list.ru;
[2]Учебный военный центр при ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, e-mail: 671235@mail.ru;
[3]ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, e-mail: d215.002.03@vmeda.org;
[4]Северо-Западный институт управления РАНХиГС, Санкт-Петербург, e-mail: sziu@sziu.ru;
[5]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, e-mail: rectorat@szgmu.ru

Проведен анализ взаимосвязи маркеров эндогенной интоксикации и психоэмоционального статуса при внебольничной пневмонии. Выявлено, что при I, II степени тяжести эндогенной интоксикации формируются преимущественно функциональные нарушения с отрицательной динамикой самочувствия до 50%, активности 31%, настроения 40% (во всех случаях $p < 0,05$), умеренным нарушением на поведенческом уровне (44%, $p < 0,05$). При этом терапия основного заболевания позволяла нивелировать данные изменения. Однако III степень тяжести эндогенной интоксикации ассоциировалась с выраженным нарушением на поведенческом уровне и явлениями непатологической дезадаптации, обладающей умеренной резистентностью к проводимой традиционной терапии. Результаты могут быть использованы для динамического контроля степени клинического выздоровления путем восстановления психофизиологических функций, а также оптимизации схемы терапии у больных с внебольничной пневмонией.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, внебольничная пневмония, психофизиологические показатели

EVALUATION PSYCHOPHYSIOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH COMMUNITY PNEUMONIA WITH VARYING SEVERITY OF ENDOGENOUS INTOXICATION

[1]Kim A.P., [2]Kotelnikov V.N., [1]Makarov A.B., [3]Dergunov A.V., [2]Geltser B.I., [4,5]Parfoenov Y.A.

[1]439 Military Hospital Ministry of Defense of the Russian Federation, Ussuriisk, e-mail: m200@list.ru;
[2]Military training center at Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: 671235@mail.ru;
[3]Military-Medical Academy S.M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: d215.002.03@vmeda.org;
[4]Northwestern Institute of Management RANHiGS, Saint-Petersburg, e-mail: sziu@sziu.ru;
[5]North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, e-mail: rectorat@szgmu.ru

The analysis of the relationship markers of endogenous intoxication and psycho-emotional status with pneumonia. Revealed that when I, II severity of endogenous intoxication formed mainly functional disorders with negative dynamics being up to 50%, 31% activity, mood, 40% (all $p < 0,05$), moderately impaired at the behavioral level (44% $p < 0,05$). In this treatment of the underlying disease allowed to neutralize these changes. However III severity of endogenous intoxication was associated with severe behavioral level and non-pathological phenomena of maladjustment has moderate resistance to the ongoing conventional therapy. The results can be used to dynamically control the degree of clinical recovery by restoring the psycho-physiological functions, as well as optimization of therapies in patients with pneumonia.

Keywords: endogenous intoxication, pneumonia, psycho-physiological status

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым заболеваниям человека и занимает шестое место среди причин общей смертности в России [7]. В настоящее время качественное оказание медицинской помощи населению стало возможным благодаря внедрению в практику клинических рекомендаций по оценке тяжести пациента с ВП и прогностических правил неблагоприятного исхода заболевания, позволяющих врачу принимать решения о необходимости госпитализации, оптимизировать программы антибактериальной терапии [5]. В связи с этим максимальное внимание исследователей сосредоточено на соматическом пуле патологических изменений при ВП, своевременное распознавание которых обеспечивает раннюю диагностику

и адекватную терапию [8]. Одновременно остаются малоизученными вопросы, связанные с процессами адаптации больного на психофизиологическом уровне к стрессовому воздействию патогенетических факторов ВП, прежде всего эндогенной интоксикации (ЭИ), развивающейся у большинства больных, госпитализированных в стационар.

В работах ряда авторов показано, что клиническое выздоровление лиц, перенесших инфекционные заболевания, наступает раньше, чем восстановление соответствующих психофизиологических функций [1, 5, 6]. Следовательно, последующая эффективная реабилитация больных требует комплексного подхода и должна быть направлена не только на оценку полноты клинического выздоровления, но и на степень восстановления психофизиологических функций и профессиональной работоспособности пациентов. При этом несмотря на впечатляющие достижения в изучении патогенеза и терапии ВП, до настоящего времени остается открытым вопрос о психофизиологическом статусе данной категории больных.

Цель исследования – оценка психофизиологического состояния больных ВП в зависимости от тяжести эндогенной интоксикации до и после лечения.

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты обследования 71 больного с ВП, который получали лечение в ФГКУ «439 ВГ» МО РФ и КГБУЗ «Уссурийская центральная городская больница» в 2013–2014 гг. Возраст больных был от 18 до 23 лет, средний возраст 20,4 ± 0,6 года. Все обследованные были лицами мужского пола. По показателям ЭИ больные были разделены на 3 группы: в 1-ю вошли 25 человек с I степенью эндогенной интоксикации. Представителями данной группы были больные с ВП нетяжелым течением. 2-ю группу составили 20 больных со II степенью ЭИ, представленные как нетяжелым течением ВП – 16 больных (80 %), так и тяжелого течения – 4 больных (20 %). В 3 группу вошли 22 больных с III степенью ЭИ. У всех больных данной группы диагностирована ВП тяжелого течения. Диагноз ВП во всех случаях устанавливали на основании характерных для данного заболевания эпидемиологических, клинико-рентгенологических и лабораторных данных. По степени тяжести все пациенты с ВП были распределены в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества [7]. Было выделено два варианта течения ВП: нетяжелое – 45 человек и тяжелое – 26 пациентов. Степень тяжести ЭИ определялась по совокупности клинических, лабораторных показателей [4]. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц того же возраста и пола.

Для оценки психоэмоционального статуса и личностных свойств у больных с ВП нами были использованы тесты: «Самочувствие, активность, настроение (САН)», «Шкала реактивной и личностной тревожности» (тест Спилберга – Ханина), «Оценки психической адаптации», которые традиционно используют в исследованиях [2, 3, 9, 10].

Тест САН – дифференциальной самооценки функционального состояния предназначен для оценки актуального (текущего) функционального состояния. Тест разработан на основе принципа семантического дифференциала и позволяет оценить функциональное состояние по трем составляющим: самочувствие, активность, настроение. В зависимости от субъективной оценки своего состояния обследуемый отмечает степень выраженности того или иного признака по стабильной шкале от –3 до +3 с балльной оценкой от 1 до 7.

Тест Спилберга – Ханина или «Шкала реактивной и личностной тревожности» предназначена для самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность как текущее состояние) и тревожности, как устойчивой особенности человека (личностная тревожность). Представляет собой опросник с 40 утверждениями (20 – направлены на выявление реактивной тревожности и 20 – направлены на выявление личностной тревожности). Обработка результатов осуществляется в соответствии с ключом: до 30 – низкая тревожность; 31–45 – умеренная тревожность; 46 и более — высокая тревожность.

Методика для «оценки психической адаптации». Важнейшим критерием выявления психического состояния обследуемого являлась оценка нервно-психической адаптации, качество которой позволяет судить об уровне психического здоровья. Для оценки использовался специальный опросник, состоящий из 26 суждений. Каждое суждение имело четырехбалльную шкалу с нулевым делением (т.е. подразумевающую возможность отсутствия симптома). Получение итоговых оценок осуществлялось путем суммирования.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладного пакета компьютерных программ Statistica 6. Проверка нормальности выборок осуществлялась с помощью оценок коэффициентов асимметрии и эксцесса. Рассчитывались средняя выборки и ошибка средней. Достоверность различий для зависимых и независимых выборок между двумя средними оценивалась по критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества 2014 г. всем пациентам с внебольничной пневмонией были выполнены стандартные обследования, результаты которых представлены в табл. 1.

Наиболее тесно коррелирован со степенью ЭИ лейкоцитарный и ядерный индекс интоксикации ($r = 0,7$ в обоих случаях, $p < 0,05$). Несколько меньшей положительной связью обладали биохимические показатели креатинина и мочевины ($r = 0,5$ и 0,4 соответственно, $p < 0,05$). Полученные данные соответствуют известным в литературе сведениям о маркерах эндогенной интоксикации при заболеваниях внутренних органов [4].

Вектор изменения значений, характеризующих психофизиологический статус при различной степени ЭИ у пациентов с ВП, был однонаправленный, хотя и разной выраженности (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика лабораторных показателей у больных ВП с различной степенью ЭИ

Показатели	Степень эндогенной интоксикации			Контрольная группа
	I	II	III	
Лимфоциты, %	33,3 ± 3,7	18 ± 1,3*^1	7,5 ± 1,1**^1,2	36,0 ± 2,4
Лейкоцитарный индекс интоксикации, усл. ед.	1,8 ± 0,2*	5,7 ± 0,4*^1	7,1 ± 0,4*^1,2	1,1 ± 0,1
Ядерный индекс интоксикации, усл. ед.	0,2 ± 0,1*	0,5 ± 0,1*^1	0,8 ± 0,1**^1,2	0,08 ± 0,1
Креатинин, ммоль/мл	93,0 ± 6,9	103,0 ± 2,3*^1	130,0 ± 15,4**^1,2	86,0 ± 5,6
Мочевина, ммоль/мл	6,2 ± 0,4	7,5 ± 0,4*^1	9,4 ± 0,7**^1,2	5,7 ± 0,5

Примечание. Звездочка означает разницу по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; ^ – разница между показателями соответствующей степени ЭИ.

Таблица 2

Показатели психофизиологического статуса при ЭИ у пациентов с ВП до и после лечения (M ± m)

Показатель	Степень эндогенной интоксикации			Контрольная группа
	I	II	III	
Самочувствие	4,3 ± 0,3 / 6,0 ± 0,3*	3,9 ± 0,1 / 5,7 ± 0,1**	2,8 ± 0,2 / 4,6 ± 0,1**	6,0 ± 0,6
Активность	5,4 ± 0,2 / 6,3 ± 0,1*	3.7 ± 0,1 / 5,0 ± 0,1***	2,7 ± 0,1 / 4,3 ± 0,5*	5,9 ± 0,1
Настроение	5,4 ± 0,2 / 6,0 ± 0,3	4,6 ± 0,1 / 5,7 ± 0,1**	3,7 ± 0,1 / 5,0 ± 0,3*	6,2 ± 0,2
Ситуационная тревожность	39,0 ± 2,4 / 26,0 ± 1,9*	43,7 ± 2,4 / 35,3 ± 0,9**,#	54,5 ± 0,5 / 41,0 ± 3,4*	29,1 ± 1,0
Личностная тревожность	40,0 ± 3,7 / 37,0 ± 4,9	40,0 ± 2,0 / 35,0 ± 4,4	42,0 ± 2,0 / 40,2 ± 0,6	31,3 ± 1,6
Психическая адаптация	6,6 ± 0,5 / 3,6 ± 0,5***	11,0 ± 0,6 / 3,3 ± 1,7*	13,2 ± 0,4 / 9,8 ± 0,4**	1,4 ± 0,5

Примечание. ЭИ – эндогенная интоксикация. В числителе показатели до лечения, в знаменателе – после лечения. Звездочка означает разницу по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; ^ – разница между показателями соответствующей степени ЭИ; # – разница до и после лечения.

Так, мониторинг показателей САН у пациентов с I и II степенью тяжести эндогенной интоксикации зарегистрировал снижение баллов самочувствия по сравнению с контролем на 28 и 35% соответственно, в обоих случаях $p < 0,001$. При этом уровень активности при эндогенной интоксикации I и II степени тяжести в сравнении с контролем понизился на 12% ($p < 0,01$) и 36% ($p < 0,001$), настроения на 13% ($p < 0,01$) и 26% ($p < 0,001$) соответственно. Одновременно III степень тяжести эндогенной интоксикации характеризовалась значительным сокращением величин САН как в сравнении с контрольной группой (на 53% показателей самочувствия, 51% – активности, 40% – настроения, во всех случаях $p < 0,001$), так и I степенью эндогенной интоксикации на 25% соответственно, $p < 0,05$.

Негативное влияние эндогенной интоксикации повлекло за собой нарушения на поведенческом уровне. Так, умеренная тревожность наблюдалась при I и II степени тяжести ЭИ и характеризовалась достоверным повышением показателей ситуационной тревожности на 34% ($p < 0,05$) и 50% ($p < 0,01$), а личностной тревожности на 28% ($p < 0,05$) в обеих группах по сравнению с контролем. При этом III степень тяжести ЭИ ассоциировалась с высокой ситуационной и умеренной личностной тревожностью, где значения были выше на 87% ($p < 0,05$) и 34% ($p < 0,01$) соответственно в сравнении с группой контроля.

Исследование психической адаптации при разных степенях тяжести эндогенной интоксикации показало, что только III степень тяжести ЭИ ассоциировалась

с явлениями непатологической психологической дезадаптации, превышающей величины контроля в 9 раз ($p < 0,001$). Одновременно при I и II степени тяжести ЭИ уровень психической адаптации был повышен в 4,5 и 8 раз ($p < 0,001$) соответственно.

Приведенные в табл. 2 данные свидетельствуют о достоверном улучшении показателей психофункционального состояния на фоне проводимого лечения. Для пациентов с I и II степенью тяжести ЭИ при сравнении данных до и после лечения достоверно улучшились значения самочувствия на 40 и 46%, активности – 16 и 35%, настроения – 24 и 40% (во всех случаях $p < 0,05$). При этом практически все значения функционального состояния самооценки после проведенной терапии достигли контрольных величин. В то же время пациенты с III степенью тяжести ЭИ демонстрировали улучшение величин показателей самочувствия на 64% ($p < 0,01$), активности – 59% ($p < 0,05$), настроения – 35% ($p < 0,05$), однако зарегистрированные показатели не достигли контрольных значений, что указывает на сохраняющиеся патологические изменения центральной нервной системы после лечения.

Уровень тревожности у больных с I, II и III степенью тяжести ЭИ после лечения снизился на 33% ($p < 0,05$), 19% ($p < 0,01$) и 25% ($p < 0,05$) соответственно и даже достиг контрольных показателей в группе с I степенью тяжести ЭИ. По-видимому, при II и III степени тяжести ЭИ формируется резистентное к терапии повышение уровня личностной тревожности. У большинства пациентов ВП отмечались достоверные улучшения показателя психической адаптации после лечения – при I степени тяжести ЭИ значение снизилось в 1,8 раз ($p < 0,001$), II степени тяжести ЭИ – в 3 раза ($p < 0,05$), III степени тяжести ЭИ – в 1,3 раза ($p < 0,01$). Однако достигнутые показатели достоверно уступали контрольным величинам ($p < 0,05$), что свидетельствует о сохраняющихся явлениях дезадаптации почти у 30% больных ВП после достижения критериев клинического выздоровления.

Полученные в ходе исследования характеристики психофизиологического статуса больных ВП при различной степени ЭИ согласуются с работами ряда авторов [4, 5]. Известно, что пусковым звеном в патогенезе ЭИ является накопление в крови эндотоксинов органической природы, проявляющих нейротоксическую активность и обладающих психотропными свойствами. Эндотоксины способны нарушать гематоэнцефалический барьер, микроциркуляцию в головном мозге, присоединяться к рецепторам нейронов головного мозга и блокировать их, ингибировать митохондриальное окисление, нарушать процессы транспорта аминокислот, ионов калия и натрия на клеточном уровне. Это в совокупности с гипоксией системного и локального характера способно приводить к превалированию тормозного процесса над возбуждением, дисбалансу основных корковых процессов, снижению функциональных возможностей центральной нервной системы с тенденцией формирования ипохондричной картины болезни. В то же время следует отметить, что выраженность эндотоксикоза при ВП не всегда напрямую коррелирует с объемом поражения легочной ткани. Подобное наблюдение может быть связано как с характеристиками иммунного ответа, общей резистентностью организма, так и с видом инфекционного агента.

Выводы

1. Обследование психофизиологического статуса у больных с внебольничной пневмонией с различной степенью тяжести эндогенной интоксикации выявило определенное своеобразие взаимоотношений клинических и психофизиологических показателей. Так, при I, II стадии тяжести эндогенной интоксикации формируются преимущественно функциональные нарушения с отрицательной динамикой самочувствия, активности, настроения, умеренным нарушением на поведенческом уровне. III степень тяжести эндогенной интоксикации ассоциировалась с выраженным нарушением на поведенческом уровне и явлениями непатологической дезадаптации.

2. Клиническое течение внебольничной пневмонии не всегда коррелирует с выраженностью эндогенной интоксикации. Следовательно, в целях дифференцированного подхода к оценке тяжести заболевания следует осуществлять мониторинг психофизиологических показателей, которые характеризуют уровень вовлечения в патологический процесс центральной нервной системы.

3. Для более объективного контроля полноты выздоровления у больных с внебольничной пневмонией целесообразно использовать результаты оценки психофизиологических функций.

Список литературы

1. Бегоян А.Н. Анатомия психотравмы // Психотерапия. – 2013. – № 5. – С. 34–37.

2. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Дубинкин В.А. Медико-социальные аспекты оценки психологического состояния заложников // Медицинский вестник МВД. – 2014. – № 5. – С. 76–80.

3. Ильин Е.П. Психофизиологические состояния человека. – СПб.: Питер, 2005. – 412 с.

4. Лужников Е.А. Медицинская токсикология. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2012. – 928 с.

5. Лучанинов Э.В. Внебольничная пневмония и дезадаптационный синдром (патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение). – Владивосток: Дальнаука, 2007. – 199 с.

6. Машин В.А. К вопросу классификации функциональных состояний человека // Экспериментальная психология. – 2011. – № 1. – С. 40–56.

7. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. – М.: Атмосфера, 2005. – 106 с.

8. Шестакова Н.В., Невзорова В.А., Боровская Т.Ф., Скребкова Л.Д., Дмитриева Т.Б. Состояние системного и местного иммунного ответа при внебольничной пневмонии различной этиологии // Тихоокеан. мед. журн. – 2011. – № 2. – С. 74–77.

9. Miners J.A. Designing stress management systems J. Syst. – Manag, 2005. vol. 38. pp. 16–20.

10. Thompson J.A. Automated psychological testing. J. of Man. – Machin stud. 2002. vol. 17. pp. 232–239.

References

1. Begoyan A.N. Psychotherapy. 2013. no. 5, pp. 34–37.

2. Geltser B.I., Kotelnikov V.N., Dubinkin V.A. Medical Bulletin MIA. 2014. no. 5, pp. 76–80.

3. Ilyin E.P. Physiological state of a person. St. Petersburg.: Peter, 2005. 412 p.

4. Luzhniki E.A. Medical toxicology. Moscow .: GEOTAR Media, 2012. 928 p.

5. Luchaniniv E.V. Pneumonia and disadaptative syndrome (pathophysiological and clinical significance of the relationship). Vladivostok.: Dal'nauka, 2007. 199 p.

6. Mashin V.A. Experimental Psychology. 2011. no. 1. pp. 40–56.

7. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for diagnosis, treatment and prevention. Moscow.: Atmosphere, 2005. 106 p.

8. Shestakova N.V., Nevzorova V.A., Skrebkova T.F., Dmitrieva T.B. Pacific Medical Journal. 2011. no. 2. pp. 74–77.

9. Miners J.A. Designing stress management systems J. Syst. – Manag, 2005. vol. 38. pp. 16–20.

10. Thompson J.A. Automated psychological testing. J. of Man. – Machin stud. 2002. vol. 17. pp. 232–239.

Рецензенты:

Белов В.Г., д.м.н., д.псх.н., профессор кафедры психологии и здоровья, Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, г. Санкт-Петербург;

Сысоев В.Н., д.м.н., профессор кафедры психофизиологии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.

УДК 579.252.59

ИНТЕГРАТИВНЫЕ КОНЪЮГАТИВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ: ЭВОЛЮЦИЯ МИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ

Ковалевская Н.П.

ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов» УрО РАН, Пермь, e-mail: nina_kov@mail.ru

Структурные и функциональные исследования геномов патогенных бактерий показали, что эволюция антибиотикорезистентных профилей клинических изолятов связана с распространением интегративных конъюгативных элементов. Эти мобильные генетические элементы способны не только переносить гены антибиотикорезистентности, но также мобилизовать неконъюгативные плазмиды и геномные острова *in trans*, обеспечивая альтернативные механизмы для горизонтального переноса генов антибиотикорезистентности. Обнаруженные недавно мозаичные гены тетрациклин-резистентности подтвердили предположение о том, что конъюгативные транспозоны формируют модули, которые при гомологичной рекомбинации способны к обмену с модулями из других мобильных генетических элементов. Формирование новых классов гибридных генов антибиотикорезистентности происходит за счет рекомбинации частей похожих генов разных коньюгативных транспозонов. Анализ динамики распространения генов резистентности к тетрациклину, ванкомицину и макролидным антибиотикам между патогенными бактериями за последние десятилетия в разных странах позволил выявить перенос детерминант антибиотикорезистентности среди филогенетически отдаленных групп бактерий.

Ключевые слова: бактериальный геном, антибиотикорезистентность, горизонтальный перенос генов

INTEGRATING CONJUGATIVE ELEMENTS: EVOLUTION OF MICROBIAL ANTIBIOTIC RESISTANCE

Kovalevskaya N.P.

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, UB RAS, Perm, e-mail: nina_kov@mail.ru

Structural and functional genomic analysis of pathogenic bacteria demonstrated that the evolution of antibiotic-resistant profiles of clinical isolates was associated with the distribution of integrating conjugative elements. Those mobile genetic elements were able not just transfer the antibiotic-resistance genes, but also mobilize the non-conjugative plasmids and genomic islets *in trans,* while providing the alternative mechanisms for horizontal transfer of antibiotic-resistant genes. Recently identified mosaic genes of tetracycline resistance supported the notion that the conjugative transposons form modules that in case of homologous recombination were able to exchange by modules with other mobile genetic elements. The formation of new class of antibiotic resistance hybrid genes occurred at the expense of recombination of the portions of similar genes from different conjugative transposons. The analysis of the distribution dynamics of resistance genes to tetracycline, vancomycin and macrolide antibiotics among the pathogenic bacteria in recent decades in different countries allowed revealing the transfer of antibiotic resistance determinants among the phylogenetically distant bacterial groups.

Keywords: bacterial genome, antibiotic resistance, horizontal gene transfer

В последние годы все больше стало появляться данных, свидетельствующих о том, что решающее воздействие на эволюцию антибиотикорезистентности патогенных бактерий оказывают конъюгативные транспозоны и SXT элементы, которые в начале 21 века были объединены в большой класс интегративных конъюгативных элементов (***I***ntegrative ***C***onjugative ***E***lement – ICE) [26]. ICE не являются самостоятельными репликонами, но способны, подобно профагам, размещаться в хромосоме, вырезаться из нее, а главное, переноситься в другие клетки через систему конъюгации. Кроме собственного переноса, ICE способны мобилизовать неконъюгативные плазмиды и геномные острова *in trans*, обеспечивая альтернативные механизмы для горизонтального переноса генов антибиотикорезистентности [21]. Возможность переноса детерминант антибиотикорезистентности среди филогенетически отдаленных бактерий природной микробиоты человека и животных была выявлена разными группами исследователей. Для грамотрицательных анаэробных бактерий в лабораторных условиях было показано, что транспозоны Tc^rEm^r12256 и Tc^rEm^r7853 могут переносить гены резистентности к тетрациклину и эритромицину между *Bacteroides* и *Prevotella* [3]. Гены *tetM*, *tetW*, *ermB* и *ermG* довольно часто обнаруживают у *Firmicutes*, а гены *tetQ* и *ermF* у *Bacteroidetes.* Среди *Bacteroides* гены резистентности к эритромицину *ermB* и *ermG* переносятся конъюгативными транспозонами CTnBST и Tc^rEm^r 7853 или CTnGERM1, соответственно. Последовательности ДНК генов *ermG*, обнаруженные в клинических изолятах *Bacteroides,* на 99% идентичны последовательностям ДНК гена *Bacillus sphaericus* [21]. Установлено, что перенос гена *tetM* между клиническими изолятами *Clostridium difficile* и *Enterococcus* spp. и похожий перенос от *Clostridium difficile* 630

к бактериям *Bacillus subtilis* и *Enterococcus faecalis* осуществлялся посредством конъюгативного транспозона Tn*5397* [16]. Анализ современной литературы, посвященной структурно-функциональной организации ICE позволил в данном обзоре обобщить в справочной форме сведения о роли конъюгативных транспозонов в возникновении мозаичной структуры геномов современных видов и штаммов бактерий – возбудителей инфекций с множественной лекарственной устойчивостью.

В начале 1950-х годов большинство комменсальных и патогенных бактерий были восприимчивы к тетрациклину, только 2% бактерий из коллекции *Enterobacteriaceae*, собранной между 1917 и 1954 годами, были устойчивы к этому антибиотику [14]. В настоящий момент известно более 40 генов резистентности к тетрациклину и обычно они ассоциируются с мобильными генетическими элементами. В бактериях резистентность к тетрациклину опосредуется преимущественно через два механизма: рибосомальную защиту (гены *otrA*, *tetB*(*P*), *tetM*, *tetO*, *tetQ*, *tetS*, *tetT*, *tetW*) и эффлюкс-систему (гены *otrB*, *otrC*, *tetA*, *tetB*, *tetC*, *tetD*, *tetE*, *tetG*, *tetH*, *tetJ*, *tetK*, *tetL*, *tetV*, *tetY*, *tetZ*). Эффлюкс гены грамотрицательных бактерий часто ассоциируются с конъюгативными плазмидами, в то время как в грамположительных бактериях эффлюкс гены часто обнаруживают на небольших мобилизуемых плазмидах или хромосоме. Недавно описаны мозаичные тетрациклинрезистентные гены (*tet*(*O/W*), *tet*(*O/W/O*), *tet*(*O/32/O*), *tet*(*O/W/32/O*), *tet*(*O/W/32/O/W/O*)), в которых части гена резистентности к тетрациклину (Tc^r) получены при рекомбинации двух или более различных классов генов [17]. Конъюгативные транспозоны (Tn, CTn) являются основным источником распространения тетрациклинрезистентных генов: *tetM* – Tn*916*, Tn*5253*, Tn*5397*, Tn*5801*, Tn*6003*, Tn*2010*, Tn*6086*, Tn*6087*; *tetO* – Tn*5252*; *tetS* – Tn*6000*, Tn*916S*; *tetQ* – CTnDOT, CTn7853, CTn341; *tetW* – Tn*B1230* [4]. Ранее было установлено, что аминокислотная последовательность белка TetQ лишь на 40% идентична TetM или TetO, сходство последовательностей которых превышает 75% [22]. Недавно проведенный филогенетический анализ гена *tet*M у стафилококков позволил выделить три группы конъюгативных транспозонов, ассоциированных с *tetM*: группа I – Tn*5397*; группа II – Tn*916* и Tn*5801*; группа III Tn*1545*, Tn*2009* и Tn*5251* [9]. Мозаичные структуры гена *tet*M, полученные в результате рекомбинации *tet*M разных групп, были описаны в ряде работ [1, 15]. Обнаружение *tetS* в позициях, соответствующих *tetM* в Tn*916*-подобных элементах широкого круга бактерий подтверждает предположение о том, что конъюгативные транспозоны формируют модули, которые при гомологичной рекомбинации способны к обмену с модулями других элементов [25].

Гены, отвечающие за резистентность к тетрациклину регулируются разными путями [34]. Например, экспрессия гена *tetM* происходит под контролем механизма аттенюации транскрипции [31]. Транскрипция гена *tetQ* является конститутивной, тогда как трансляция генов оперона *tetQ-rteA-rteB* усиливается при действии тетрациклина. Увеличение продукции белка обусловлено механизмом трансляционной аттенюации. Регуляторные белки RteA и RteB конъюгативных транспозонов CTnDOT формируют двухкомпонентную регуляторную систему, которая принимает участие в переносе мобилизуемых интегративных элементов с антибиотикорезистентными детерминантами, таких как NBU1, NBU2, NBU3 (NBU – ***n***onreplicating ***B****acteroides* ***u***nit), транспозонов Tn*4399*, Tn*4555*, Tn*4551* и плазмид pIP417, pIP419, pLV22a, pBFTM10 [21]. Коперенос различных структур, как и собственный перенос, стимулируется в 1000-10000 раз тетрациклином. Способность мобилизовать другие элементы и антибиотико-стимулирующий перенос могут объяснить 80% резистентность к тетрациклину и высокую частоту других антибиотикорезистентных генов в *Bacteroides* [30].

За последние два десятилетия в разных географических зонах был отмечен уровень роста резистентности к макролидным антибиотикам среди клинических изолятов стрептококков. Около 40 генов устойчивости к эритромицину (erm^r) из патогенных бактерий были выделены в 21 класс [27]. У стрептококков высокий уровень резистентности к макролидам, линкозамидам и стрептограмину B (MLS фенотип бактерий) обеспечивают гены *ermA* и *ermB*, которые кодируют метилтрансферазы, модифицирующие пострансляционно 23S рРНК. Низкая резистентность бактерий (4–16 г/л) к 14- и 15-членным макролидным антибиотикам (M фенотип бактерий) обеспечивается за счет эффлюкса антибиотиков, который контролируется генами *mef и mel* и индуцируется невысокими концентрациями эритромицина [18]. Гены *mef*-класса включают несколько вариантов [20]. Ген *mefA* (GenBank U70055) из S*treptococcus pyogenes* был описан в 1996 году, а позднее был идентифицирован ген *mefE* (GenBank U83667) в S*treptococcus pneumoniae*. Менее распространенные гены *mef* были

обнаружены в *S. pneumoniae* – *mef*I и в *S. pyogenes* – *mef*O , а также новые аллели *mef*B и *mef*G были описаны в группе B и группе G β-гемолитических стрептококков соответственно. Идентичность генов *mefA* и *mefE* составляет 90%. Однако эти два подкласса *mef* генов переносятся на различных генетических элементах: *mefA* на дефектном неконъюгативном транспозоне Tn*1207.1*, *mefE* на элементе ***mega*** (***m***acrolide ***e***fflux ***g***enetic ***a***ssembly) [10]. Tn*1207.1* (7,244 п.н.) содержит 8 *orf* (***o***pen ***r***eading ***f***rame – открытая рамка считывания), одна из которых кодирует сайт-специфическую рекомбиназу. ***mega*** элемент (5532 п.н.) содержит 5 *orf*, но не имеет районов, кодирующих транспозазу или рекомбиназу. Отмечено, что рядом с генами *mef* находится *orf*, именуемая *orf5* в Tn*1207.1 и mel* в ***mega*** элементе, которая имеет 56% гомологию с геном *msrA* из *Staphylococcus aureus*, кодирующая белок суперсемейства ABC транспортеров, вовлеченный в эффлюкс макролидов. В обоих мобильных элементах *mel*- подобные гомологи, ассоциированные с генами *mefA* и *mefE* имеют до 98% идентичности. В *S. pneumoniae* ***mega*** элемент может встраиваться в различные сайты на хромосоме или Tn*916*- подобные генетические элементы, которые формируют новые сложные конъюгативные транспозоны, такие как Tn*2009*, Tn*2010*, Tn*2017* [4]. Tn*1207.1* был обнаружен в *S. pneumoniae* встроенным вовнутрь гена *celB*, а в *S. pyogenes* Tn*1207.1* был идентифицирован как интегрированный в конъюгативный транспозон Tn*1207.3* или в профаг на хромосоме. Ген *mef*I в *S. pneumoniae* переносится сложным генетическим элементом, названным 5216IQ комплексом (30505 п.н.), состоящим из двух частей. Левая часть (15316 п.н.) формируется из фрагментов известных конъюгативных транспозонов Tn*5252* и Tn*916* и содержит ген *tetM*. Правая часть комплекса 5216IQ формируется IQ элементом, который содержит гены *mefI* и *catQ* (резистентность к хлорамфениколу). Гомология гена *mef*I с генами *mef*A из Tn*1207.1* и *mef*E из ***mega*** элемента составляет 91,4 и 93,6% соответственно.

Молекулярный анализ антибиотикоустойчивых клинических изолятов *S. pneumoniae* из разных стран показал, что конъюгативные транспозоны Tn*1545*, Tn*3872*, Tn*5397*, Tn*6002*, Tn*6003* играют значительную роль в распространении генов *ermB* и *tetM*. Отмечено, что в Италии и Испании в изолятах *S. pneumoniae* чаще встречаются Tn*6002* и Tn*3872*, а в Японии – Tn*917* [6]. Конъюгативный транспозон Tn*1545* почти полностью идентичен плазмиде pAM77 из *S. sanguinis* (98% идентичности), кодирует гены резистентности к тетрациклину *tetM*, эритромицину *ermB* и канамицину *aphA-3* [32]. По сравнению с Tn*1545* у транспозона Tn*917* нет генов резистентности к тетрациклину и канамицину, а его последовательность идентична неконъюгативной плазмиде с множественной резистентностью pAD2 из *Enterococcus faecalis* DS16 [29]. Tn*917* (5614 п.н.) содержит 5 *orf*, две из которых кодируют 2 специфических транспозиционных гена *tnpR* (резолваза) и *tnpA* (транспозаза), а также ген *ermB*. Tn*917* может встраиваться в *orf9* транспозона Tn*916*, при этом образуются новые сложные транспозоны, такие как Tn*3872* и Tn*2008* [11]. В другой группе транспозонов в Tn*1545*, Tn*6002* и Tn*6003* ген *ermB* встроен в *orf20* транспозона Tn*916*. Было выявлено, что в транспозонах Tn*1545* и Tn*6003* в ген *ermB* встроен небольшой (~4,2 т.п.н) стрептотрицин-стрептомицин-канамицин резистентный кластер (*aadE–sat4–aphA-3*), названный ***MAS*** (***M***acrolide–***A***minoglycoside–***S***treptothricin) элементом [35]. Этот генный кластер первоначально был описан как часть структуры транспозона Tn*5405* из стафилококков, а позднее обнаружен у мультирезистентной плазмиды pRE25, сообщающей резистентность к 12 различным антибиотикам [28]. При секвенировании удалось выявить только одну нуклеотидную замену A → C в гене *sat4 E. coli* и соответственно замену аминокислоты Glu на Gly. Кроме того, был открыт еще один элемент антибиотикоустойчивости у пневмококков, названный омега (omega) элементом [7]. В клиническом изоляте *S. pneumoniae* 9409 (Франция, 2002) в районе *orf20* транспозона Tn*916* была обнаружена встроенная последовательность, состоящая из гена *aphA-3*, ограниченного 2 транскрипционными омега репрессорами, и гена *ermB*. У стрептококков был охарактеризован новый Tn*5253*-подобный конъюгативный транспозон Tn*1311* (GenBank FN667862), который кроме генов резистентности к эритромицину и канамицину (*ermB, aphA-3*) содержал ген устойчивости к хлорамфениколу *cat* [19].

Серьезной клинической проблемой во многих странах Европы и США является увеличение от 20 до 40% ванкомицин-резистентных клинических изолятов энтерококков за последние годы. Гликопептидная резистентность у грамположительных кокков является гетерогенной фенотипически и генотипически [8]. Среди ванкомицин-резистентных энтерококков из французской коллекции госпитальных штаммов, отобранных с 2001 по 2008 годы, большинство (94,8%) составляли *Enterococcus*

faecium с генами *vanA* или *vanB* [5]. Штаммы VanA-типа показывают индуцибельную резистентность к высоким концентрациям ванкомицина и умеренно высоким концентрациям тейкопланина. VanB фенотип характеризуется широким уровнем резистентности к ванкомицину и чувствительностью к тейкопланину. Генный кластер *vanA* локализован на транспозоне Tn*1546*, который часто переносится самотрансмиссибельными плазмидами. Распространение VanB-типа резистентности обычно связывают с распространением конъюгативного транспозона Tn*1549*, локализованного на плазмиде или хромосоме грамположительных кокков [2]. Оперон *vanB* содержит гены, кодирующие дегидрогеназу, лигазу и дипептидазу, и все эти белки имеют высокую гомологию последовательностей (67-76% идентичности) с соответствующими белками *vanA* оперона, а $vanR_BS_B$ регуляторные гены, которые кодируют 2-компонентную систему, лишь отдаленно напоминают *vanRS* (34 и 24% идентичности) [12]. Анализ вариабельности гена *vanB* привел к идентификации трех субтипов, названных *vanB1*, *vanB2* и *vanB3* [13, 23]. Первоначально, было показано, что генный кластер *vanB1* является частью сложного транспозона (64 т.п.н.), названного Tn*1547*, который имеет инцерционные последовательности IS*16*- и IS*256*-подобных элементов в *E. faecalis* BM4281 [24]. Впоследствии, было установлено, что и в *E. faecium* C68 предполагаемый конъюгативный транспозон (27 т.п.н.), названный Tn*5382,* содержит *vanB2* генный кластер. Интеграция Tn*5382* в хромосому *E. faecium* C68 проходит в районе выше гена *pbp5*. В *E. faecalis* E93/268 и *E. faecium* 654, конъюгативный транспозон Tn*1549* (34 т.п.н.) содержащий *vanB2* генный кластер переносится конъюгативными плазмидами pIP834 и pIP835. При сравнении последовательностей Tn*1549* и Tn*5382* была выявлена высокая гомология [33].

Интенсивная миграция населения в мировом пространстве в сочетании с активным эволюционным процессом в бактериальных геномах микрофлоры человека создает предпосылки для возникновения новых вариантов мобильных генетических элементов с блоками генов антибиотикорезистентности и их быстрого глобального распространения. Повышение уровня антибиотикорезистентности микроорганизмов создаёт сложности для борьбы с внутрибольничными инфекциями, которые, как правило, имеют комплексный характер. В связи с этим крайне востребована разработка международных программ по надзору за использованием антибиотиков в медицине и сельском хозяйстве.

Работа выполнена при финансовой поддержке комплексной программы фундаментальных исследований УрО РАН на 2015–2017 гг., подпрограмма «Молекулярная и клеточная биология», и проекта РФФИ-Урал № 07-04-96027.

Список литературы

1. Agersø Y., Pedersen A.G., Aarestrup F.M. Identification of Tn5397-like and Tn916-like transposons and diversity of the tetracycline resistance gene *tet*(M) in enterococci from humans, pigs and poultry // J. Antimicrob. Chemother. – 2006. – Vol. 57. – P. 832–839.

2. Arthur M., Molinas C. et al. Characterization of Tn*1546*, a Tn*3*-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147 // J. Bacteriol. – 1993. – Vol. 175. – P. 117–127.

3. Arzese A.R., Tomasetig L., Botta G.A. Detection of *tetQ* and *ermF* antibiotic resistance genes in *Prevotella* and *Porphyromonas* isolates from clinical specimens and resident microbiota of humans // J. Antimicrob. Chemother. – 2000. – Vol. 45. – P. 577–582.

4. Bi D., Xu Z., Harrison E. et al. ICEberg: a web-based resource for integrative and conjugative elements found in *Bacteria* // Nucl. Acids Res. – 2012. – Vol. 40. – P. D621–D626.

5. Bourdon N., Fines-Guyon M., Thiolet J.M. et al. Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001–08 // J. Antimicrob. Chemother. – 2011. – Vol. 66. – P. 713–721.

6. Calatayud L., Ardanuy C., Tubau F. et al. Serotype and genotype replacement among macrolide-resistant invasive *Pneumococci* in adults: mechanisms of resistance and association with different transposons // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48. – P. 1310–1316.

7. Croucher N.J., Harris S.R., Fraser C. et al. Rapid pneumococcal evolution in response to clinical interventions // Science. – 2011. – Vol. 331. – P. 430–434.

8. Dahl K.H., Simonsen G.S., Olsvik O., Sundsfjord A. Heterogeneity in the *vanB* gene cluster of genomically diverse clinical strains of vancomycin-resistant enterococci //Antimicrob. Agents Chemother. – 1999. – Vol.43. – P. 1105–1110.

9. De Vries L.E., Christensen H., Skov R. L. et al. Diversity of the tetracycline resistance gene *tet*(M) and identification of Tn*916*- and Tn*5801*-like (Tn*6014*) transposons in *Staphylococcus aureus* from humans and animals // J. Antimicrob. Chemother. – 2009. – Vol. 64. – P. 490–500.

10. Del Grosso M., Camilli R., Barbabella G. et al. Genetic resistance elements carrying mef subclasses other than *mef*(A) in *Streptococcus pyogenes* // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55. – P. 3226–3230.

11. Ding F., Tang P., Hsu M.-H. et al. Genome evolution driven by host adaptations results in a more virulent and antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 14 // BMC Genomics. – 2009. – Vol. 10. – P. 158.

12. Evers S., Courvalin P. Regulation of VanB-type vancomycin resistance gene expression by the VanS(B)-VanR(B) two-component regulatory system in *Enterococcus faecalis* V583 // J. Bacteriol. – 1996. – Vol. 178. – P. 1302–1309.

13. Gold H.S., Unal S., Cercenado E. et al. A gene conferring resistance to vancomycin but not teicoplanin in isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* demonstrates homology with *vanB, vanA, and vanC* genes of enterococci // Antimicrob. Agents Chemother. – 1993. – Vol. 37. – P. 1604–1609.

14. Hughes V.M., Datta N. Conjugative plasmids in bacteria of the 'pre-antibiotic' era // Nature. – 1983. – Vol. 302. – P. 725–726.

15. Huys G., D'Haene K., Collard J.-M., Swings J. Prevalence and molecular characterization of tetracycline resistance in *Enterococcus* isolates from food // Appl. Environ. Microbiol. – 2004. – Vol. 70. – P. 1555–1562.

16. Jasni A.S., Mullany P., Hussain H., Roberts A.P. Demonstration of conjugative transposon (Tn5397)-mediated horizontal gene transfer between Clostridium difficile and Enterococcus faecalis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – Vol. 54. – P. 4924–4926.

17. Kazimierczak K.A., Rincon M.T., Patterson A.J. et al. A new tetracycline efflux gene, *tet*(40), is located in tandem with *tet*(O/32/O), in a human gut firmicute bacterium and in metagenomic library clones // Antimicrob. Agents Chemother. – 2008. – Vol. 52. – P. 4001–4009.

18. Li XZ, Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria an update // Drugs. – 2010. – V. 69. – P. 1555–1623.

19. Mingoia M., Tili E., Manso E. et al. Heterogeneity of Tn5253-like composite elements in clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55. – P. 1453–1459.

20. Mingoia M., Morici E., Brenciani A. et al. Genetic basis of the association of resistance genes *mef*(I) (macrolides) and *catQ* (chloramphenicol) in streptococci // Front Microbiol. – 2014. –Vol. 5. – P. 747.

21. Nguyen M., Vedantam G. Mobile genetic elements in the genus *Bacteroides*, and their mechanism(s) of dissemination // Mobile genetic elements. – 2011. – Vol. 1. – P. 187–196.

22. Nikolich M.P., Shoemaker N.B., Salyers A.A. A *Bacteroides* tetracycline resistance gene represents a new class of ribosome protection tetracycline resistance // Antimicrob. Agents Chemother. – 1992. – Vol. 36. – P. 1005–1012.

23. Patel R., Uhl J.R., Kohner P. et al. DNA sequence variation within *vanA*, *vanB*, *vanC-1*, and *vanC-2/3* genes of clinical *Enterococcus* isolates // Antimicrob. Agents Chemother. – 1998. – Vol. 42. – P. 202–205.

24. Quintiliani R.Jr., Courvalin P. Characterization of Tn*1547*, a composite transposon flanked by the *IS16* and *IS256*-like elements, that confers vancomycin resistance in *Enterococcus faecalis* BM4281 //Gene. – 1996. – Vol. 172. – P. 1–8.

25. Roberts A.P., Johanesen P.A., Lyras D. et al. Comparison of Tn*5397* from *Clostridium difficile*, Tn*916* from *Enterococcus faecalis* and the CW459*tet*(M) element from *Clostridium perfringens* shows that they have similar conjugation regions but different insertion and excision modules // Microbiology. – 2001. – Vol. 147. – P. 1243–1251.

26. Roberts A.P., Chandler M., Courvalin P. et al. Revised nomenclature for transposable genetic elements // Plasmid. – 2008. – Vol. 60. – P. 167–173.

27. Roberts M.C., Sutcliffe J., Courvalin P. et al. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants // Antimicrob. Agents Chemother. – 1999. – Vol. 43. – P. 2823–2830.

28. Schwarz F.V., Perreten V., Teuber M. Sequence of the 50-kb conjugative multiresistance plasmid pRE25 from *Enterococcus faecalis* // Plasmid. – 2001. – Vol. 46. – P. 170–187.

29. Shaw J.H., Clewell D.B. Complete nucleotide sequence of macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance transposon Tn*917* in *Streptococcus faecalis* // J. Bacteriol. – 1985. – Vol. 164. – P. 782–796.

30. Shoemaker N.B., Vlamakis H., Hayes K., Salyers A.A. Evidence for extensive resistance gene transfer among *Bacteroides* spp. and among *Bacteroides* and other genera in the human colon // Appl. Environ. Microbiol. – 2001. – Vol. 67. – P. 561–568.

31. Su Y.A., He P., Clewell D.B. Characterization of the *tet*(M) determinant of Tn*916*: evidence for regulation by transcription attenuation // Antimicrob. Agents Chemother. – 1992. – Vol. 36. – P. 769–778.

32. Trieu-Cuot P., Poyart-Salmeron C., Carlier C., Courvalin P. Nucleotide sequence of the erythromycin resistance gene of the conjugative transposon Tn*1545* // Nucl. Acids Res. – 1990. – Vol. 18. – P. 3660.

33. Tsvetkova K., Marvaud J.-C., Lambert T. Analysis of the mobilization functions of the vancomycin resistance transposon Tn*1549*, a member of a new family of conjugative elements // J. Bacteriol. – 2010. – Vol. 192. – P. 702–713.

34. Wang Y., Rotman E.R., Shoemaker N.B., Salyers A.A. Translational control of tetracycline resistance and conjugation in the *Bacteroides* conjugative transposon CTnDOT // J. Bacteriol. – 2005. – Vol. 187. – P. 2673–2680.

35. Varaldo P.E., Montanari M.P., Giovanetti E. Genetic elements responsible for erythromycin resistance in streptococci // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53. – P. 343–353.

References

1. Agersø Y, Pedersen AG, Aarestrup FM (2006) Identification of Tn5397-like and Tn916-like transposons and diversity of the tetracycline resistance gene *tet*(M) in enterococci from humans, pigs and poultry. J Antimicrob Chemother 57: 832–839.

2. Arthur M, Molinas C, Depardieu F, Courvalin P (1993) Characterization of Tn*1546*, a Tn*3*-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147. J Bacteriol 175:117–127.

3. Arzese AR, Tomasetig L, Botta GA (2000) Detection of *tetQ* and *ermF* antibiotic resistance genes in *Prevotella* and *Porphyromonas* isolates from clinical specimens and resident microbiota of humans. J Antimicrob Chemother 45: 577–582.

4. Bi D, Xu Z, Harrison E et al. (2012) ICEberg: a web-based resource for integrative and conjugative elements found in *Bacteria.* Nucl Acids Res 40: D621-D626.

5. Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet JM et al. (2011) Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001–08. J Antimicrob Chemother 66: 713–721.

6. Calatayud L, Ardanuy C, Tubau F et al. (2010) Serotype and genotype replacement among macrolide-resistant invasive *Pneumococci* in adults: mechanisms of resistance and association with different transposons. J Clin Microbiol 48: 1310–1316.

7. Croucher NJ, Harris SR, Fraser C et al. (2011) Rapid pneumococcal evolution in response to clinical interventions. Science 331: 430–434.

8. Dahl KH, Simonsen GS, Olsvik O, Sundsfjord A. (1999) Heterogeneity in the *vanB* gene cluster of genomically diverse clinical strains of vancomycin-resistant enterococci. Antimicrob Agents Chemother 43: 1105–1110.

9. De Vries LE, Christensen H, Skov RL et al. (2009) Diversity of the tetracycline resistance gene *tet*(M) and identification of Tn*916*- and Tn*5801*-like (Tn*6014*) transposons in *Staphylococcus aureus* from humans and animals. J Antimicrob Chemother 64: 490–500.

10. Del Grosso M, Camilli R, Barbabella G et al. (2011) Genetic resistance elements carrying mef subclasses other than *mef*(A) in *Streptococcus pyogenes.* Antimicrob Agents Chemother 55: 3226–3230.

11. Ding F, Tang P, Hsu M-H et al. (2009) Genome evolution driven by host adaptations results in a more virulent and antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 14. BMC Genomics 10: 158.

12. Evers S, Courvalin P (1996) Regulation of VanB-type vancomycin resistance gene expression by the VanS(B)-VanR(B) two-component regulatory system in *Enterococcus faecalis* V583. J Bacteriol 178: 1302–1309.

13. Gold HS, Unal S, Cercenado E et al. (1993) A gene conferring resistance to vancomycin but not teicoplanin in isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* demonstrates homology with *vanB, vanA, and vanC* genes of enterococci. Antimicrob Agents Chemother 37: 1604–1609.

14. Hughes VM, Datta N (1983) Conjugative plasmids in bacteria of the 'pre-antibiotic' era. Nature 302: 725–726.

15. Huys G, D'Haene K, Collard J-M, Swings J (2004) Prevalence and molecular characterization of tetracycline resistance in *Enterococcus* isolates from food. Appl Environ Microbiol 70: 1555–1562.

16. Jasni AS, Mullany P, Hussain H, Roberts AP (2010) Demonstration of conjugative transposon (Tn5397)-mediated horizontal gene transfer between Clostridium difficile

and Enterococcus faecalis. Antimicrob Agents Chemother 54: 4924–4926.

17. Kazimierczak KA, Rincon MT, Patterson AJ et al. (2008) A new tetracycline efflux gene, *tet*(40), is located in tandem with *tet*(O/32/O), in a human gut firmicute bacterium and in metagenomic library clones. Antimicrob Agents Chemother 52: 4001–4009.

18. Li XZ, Nikaido H (2010) Efflux-mediated drug resistance in bacteria an update. *Drugs* 69: 1555–1623.

19. Mingoia M, Tili E, Manso E et al. (2011) Heterogeneity of Tn5253-like composite elements in clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates. Antimicrob Agents Chemother 55: 1453–1459.

20. Mingoia M, Morici E, Brenciani A. et al. (2014) Genetic basis of the association of resistance genes *mef*(I) (macrolides) and *catQ* (chloramphenicol) in streptococci. Front Microbiol 5: 747.

21. Nguyen M, Vedantam G (2011) Mobile genetic elements in the genus *Bacteroides*, and their mechanism(s) of dissemination. Mobile genetic elements 1: 187–196.

22. Nikolich MP, Shoemaker NB, Salyers AA (1992) A *Bacteroides* tetracycline resistance gene represents a new class of ribosome protection tetracycline resistance. Antimicrob Agents Chemother 36: 1005–1012.

23. Patel R, Uhl JR, Kohner P et al. (1998) DNA sequence variation within *vanA*, *vanB*, *vanC-1*, and *vanC-2/3* genes of clinical *Enterococcus* isolates. Antimicrob Agents Chemother 42: 202–205.

24. Quintiliani RJr, Courvalin P (1996) Characterization of Tn*1547*, a composite transposon flanked by the *IS16* and *IS256*-like elements, that confers vancomycin resistance in *Enterococcus faecalis* BM4281. Gene 172: 1–8.

25. Roberts AP, Johanesen PA, Lyras D et al. (2001) Comparison of Tn*5397* from *Clostridium difficile*, Tn*916* from *Enterococcus faecalis* and the CW459*tet*(M) element from *Clostridium perfringens* shows that they have similar conjugation regions but different insertion and excision modules. Microbiology 147: 1243–1251.

26. Roberts AP, Chandler M, Courvalin P et al. (2008) Revised nomenclature for transposable genetic elements. Plasmid 60: 167–173.

27. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P et al. (1999) Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. Antimicrob Agents Chemother 43: 2823–2830.

28. Schwarz FV, Perreten V, Teuber M (2001) Sequence of the 50-kb conjugative multiresistance plasmid pRE25 from *Enterococcus faecalis*. Plasmid 46: 170–187.

29. Shaw JH, Clewell DB (1985) Complete nucleotide sequence of macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance transposon Tn*917* in *Streptococcus faecalis* . J Bacteriol 164: 782–796.

30. Shoemaker NB, Vlamakis H, Hayes K, Salyers AA (2001) Evidence for extensive resistance gene transfer among *Bacteroides* spp. and among *Bacteroides* and other genera in the human colon. Appl Environ Microbiol 67: 561–568.

31. Su YA, He P, Clewell DB (1992) Characterization of the *tet*(M) determinant of Tn*916*: evidence for regulation by transcription attenuation. Antimicrob Agents Chemother 36: 769–778.

32. Trieu-Cuot P, Poyart-Salmeron C, Carlier C, Courvalin P (1990) Nucleotide sequence of the erythromycin resistance gene of the conjugative transposon Tn*1545.* Nucl Acids Res 18: 3660.

33. Tsvetkova K, Marvaud J-C, Lambert T (2010) Analysis of the mobilization functions of the vancomycin resistance transposon Tn*1549*, a member of a new family of conjugative elements. J Bacteriol 192: 702–713.

34. Wang Y, Rotman ER, Shoemaker NB, Salyers AA (2005) Translational control of tetracycline resistance and conjugation in the *Bacteroides* conjugative transposon CTnDOT. J Bacteriol 187: 2673–2680.

35. Varaldo PE, Montanari MP, Giovanetti E (2009) Genetic elements responsible for erythromycin resistance in streptococci. Antimicrob Agents Chemother 53: 343–353.

Рецензенты:

Карпунина Т.И., д.б.н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», г. Пермь;

Маслов Ю.Н., д.м.н., заведующий микробиологической лабораторией ЦНИЛ ПГМУ, профессор кафедры микробиологии и вирусологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.

УДК 616.381. – 003.6.

КЛИНИКО-ЭКСПЕРТНЫЙ СЛУЧАЙ БЕЗОАРА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Лаврукова О.С., Антропова Е.С., Зигинова Т.М.

[1]ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, e-mail: rectorat@psu.karelia.ru

С учетом литературных данных и собственных наблюдений авторы приводят причины формирования, особенности клиники и диагностики безоаров пищеварительного тракта. Безоар – это особый вид инородного тела, который формируется чаще всего в желудке из различных проглоченных веществ, которые не перевариваются в нем. В зависимости от состава различают следующие виды безоаров: фитобезоары, трихобезоары, стибо(себо)безоары, безоары органического происхождения, безоары эмбрионального происхождения, полибезоары. Данный вид патологии является достаточно редким, поэтому практические врачи недостаточно знакомы с клиническими проявлениями, осложнениями и методами лечения данного заболевания. В статье представлен клинико-экспертный случай недиагностированного гигантского безоара желудочно-кишечного тракта, осложненного перфорацией тонкой кишки и перитонитом у пациентки дома-интерната, страдающей болезнью Дауна. Смерть больной наступила в результате асфиксии содержимым желудка в машине скорой помощи при транспортировке ее в стационар по поводу болей в животе. При исследовании трупа в желудочно-кишечном тракте был обнаружен гигантский трихофитобезоар, начинающийся в нижнем отделе пищевода, занимающий весь желудок, двенадцатиперстную кишку и часть тощей кишки. Таким образом, безоары желудочно-кишечного тракта являются достаточно редкой патологией, чем обусловлено отсутствие диагностической настороженности у практических врачей по поводу данного заболевания. Больные с нарушением психики требуют большего внимания со стороны медицинского персонала, особенно при обнаружении у них склонности к заглатыванию инородных предметов.

Ключевые слова: безоар, редкий вид хирургической патологии, клиника, диагностика, осложнения безоара

KLINIKO-EKSPERTNYY BEZOAR'S CASE OF THE DIGESTIVE TRACT

Lavrukova O.S., Antropova E.S., Ziginova T.M.

FGBOU VPO «Petrozavodsk state university», Petrozavodsk, e-mail: rectorat@psu.karelia.ru

Taking into account literary data and own supervision authors give the reasons of formation, feature of clinic and diagnostics of bezoar of a digestive tract. Bezoar is a special type of a foreign matter which is formed most often in a stomach, of various swallowed substances which aren't digested in it. Depending on structure distinguish the following types of bezoar: fitobezoara, trikhobezoara, стибо (Sebha) bezoara, bezoara of an organic origin, bezoara of an embryonic origin, polibezoara. This type of pathology is rather rare therefore practical doctors are insufficiently familiar with clinical manifestations, complications and methods of treatment of this disease. The kliniko-expert case of not diagnosed huge bezoar of the digestive tract complicated by perforation of a small intestine and peritonitis at the patient of the house boarding school having a Down syndrome is presented in article. The death of the patient was caused by asphyxia stomach contents in an ambulance car, at its transportation in a hospital concerning bellyaches. At research of a corpse in a digestive tract it was found huge trikho-fitobezoar, all stomach beginning in the lower department a gullet, borrowing, a duodenum and part of a lean gut. Thus, bezoara of a digestive tract are rather rare pathology, than lack of diagnostic vigilance at practical doctors concerning this disease is caused. Patients with violation of mentality demand bigger attention from the medical personnel, especially at detection at them of tendency to swallowing alien subjects.

Keywords: bezoar, rare species of surgical pathology, clinic, diagnostics, complications of a bezoar

В медицинской литературе при описании инородных тел желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречается понятие «безоар». Безоар – это определенный вид инородного тела, которое формируется в пищеварительном тракте, чаще всего в желудке. Считается, что механизм его образования таков: при попадании в организм с пищей или в результате вредных привычек инородные тела различного происхождения не перевариваются, а накапливаются и, уплотняясь, со временем увеличиваются в размерах, превращаясь в комки. Основой безоара может быть любое инородное тело.

Классификация

По различным классификациям выделяют до 11 видов безоаров пищеварительного тракта. Однако наиболее распространенной является классификация Ш.А. Голурдавы, А.С. Кофкина (1969) [4], по которой безоары ЖКТ подразделяют на следующие группы:

1. Трихобезоар (или волосяной шар) – это свалявшийся, войлокообразный комок волос, ниток или шерсти, как правило, с примесью слизи и пищи. Трихобезоары часто встречаются у людей с неуравновешенной психикой, особенно страдающих

трихотилломанией, а также у лиц, работающих с волосом (работники щеточного производства, парикмахеры) [6].

2. Фитобезоар – безоар, основой которого чаще всего является растительная клетчатка. Формирование фитобезоара в желудке происходит в результате употребления в пищу больших количеств кедровых орехов, дикой груши, винограда [1]. Среди фитобезоаров описываются диспиросбезоары, которые формируются из хурмы, так как в данном фрукте высокое содержание смолистых и вяжущих веществ, претерпевающих коагуляцию под действием желудочного сока и способствующих слипанию частей хурмы в плотную массу [2, 3]. Есть мнение, что образованию фитобезоаров в желудке способствуют операции на желудке [5].

3. Стибо(себо)безоары – безоары животного происхождения, образующиеся из животных жиров (баранье, говяжье, козье сало), которые в желудке кристаллизуются с образованием жировых камней [5].

4. Безоары органического происхождения – образуются в желудке при заглатывании столярной политуры: лаков, смол, гудрона, при минерализации сгустков крови в просвете желудка [1], при длительном заглатывании крови у больных гипертензией, системной красной волчанкой и др. [5]. Эти виды безоаров встречаются довольно редко.

5. Безоары эмбрионального происхождения – формируются из дермоидной кисты желудка. К этой же категории по данным литературы относят и мекониевые камни [1].

6. Полибезоары – безоары смешанного происхождения.

Клинические проявления безоара ЖКТ зависят от многих факторов: природы безоара, его величины, локализации, давности нахождения в желудке. Больные жалуются на периодически возникающие тупые боли и чувство тяжести в эпигастральной области, быстрое насыщение, тошноту и рвоту после еды, отрыжку. Наличие крупного безоара приводит к снижению аппетита и потере массы тела.

Самое частое осложнение безоаров – это изъязвление слизистой желудка (гастрит) с развитием кровотечения. Редким осложнением является образование пролежня и последующей перфорации стенки желудка или кишки с развитием перитонита. В связи с редкостью данной патологии возможны диагностические ошибки при осмотре и дальнейшем ведении таких больных.

Клинико-экспертный случай осложненного безоара ЖКТ

Гр-ка Р., 1996 г.р., находилась в доме-интернате с диагнозом: «Болезнь Дауна. Грубая задержка психоречевого развития. Дистрофия по типу гипотрофии центрального генеза. Сходящееся косоглазие. Двухсторонняя паховая грыжа». В карте имеются следующие записи, касающиеся данного клинического случая: «9.00. Со вчерашнего вечера отмечалась дважды рвота съеденной пищей. Не лихорадит. Сегодня перед завтраком, по пути упала на пол. Имеется выраженная слабость в конечностях. Кожные покровы бледные. Состояние средней тяжести. В сознании. На осмотр реагирует криком... Живот умеренно напряженный. Пропальпировать не удается… Диагноз: Функциональное раздражение желудка? Коллаптоидное состояние. 11.00. Температура 37,3 °С. Пациентка беспокоится, держится за живот, стонет. Кожные покровы прохладные на ощупь. Отмечается субфебрилитет. Состояние тяжелое. Рвоты и стула сегодня не было. Язык гипертрофирован, суховат, слегка обложен коричневым налетом у корня... Живот подвздут, напряжен, болезненный при пальпации во всех отделах (девочка кричит и отталкивает руки). Симптомы раздражения брюшины проверить невозможно. Диагноз: острый аппендицит?».

Больная была доставлена в стационар бригадой скорой помощи, из сопроводительного листа которой следует: «… Пациентка беспокоится, стонет, держится за живот. Из анамнеза: вчера рвота 2 раза; один раз желудочным содержимым, второй – темным содержимым. Живот напряженный, закрывает руками при попытке пропальпировать. При транспортировке в машине скорой помощи остановка дыхания. Артериальное давление не определяется, начата сердечно-легочная реанимация, при реанимации темное отделяемое из желудка, единичные травинки. Доставлена в стационар с диагнозом: Острый аппендицит. Гастро-дуоденальное кровотечение?». В истории болезни запись реаниматолога: «Осмотр в машине скорой помощи... При осмотре сознание отсутствует, пульсация на сонных артериях и спонтанное дыхание отсутствуют. С техническими сложностями (в ротовой полости большое количество желудочного содержимого) выполнена интубация трахеи, начата искусственная вентиляция мешком Амбу. Вероятна аспирация желудочного содержимого… Пациентка транспортирована в палату ИТАР, где продолжены реанимационные мероприятия…. Произведена санация трахеобронхиального дерева, эвакуировано умеренное количество желудочного содержимого. Реанимационные мероприятия в течение 30 минут без эффекта... Констатирована смерть пациентки». Запись дежурного хирурга: «Вызван

в палату ИТАР. Проводятся реанимационные мероприятия. Полноценный осмотр больной выполнить не представляется возможным. Реанимационные мероприятия без эффекта, констатирована смерть пациентки». Заключительный клинический диагноз: «Гастро-дуоденальное кровотечение? Аспирация рвотными массами. Асфиксия». Труп направлен на судебно-медицинское исследование.

Экспертом изучена история болезни детского дома-интерната на имя гр-ки Р., 1996 г.р. При судебно-медицинском исследовании трупа установлено: «...На секционном столе труп женщины правильного телосложения, удовлетворительного питания, нормостенического конституционального типа. Длина тела 130 см... В полости рта следы буроватого содержимого… Петли кишечника в брюшной полости лежат свободно. На поверхности петель кишечника наложение фибрина желтого цвета... Брюшина тускловатая с расширенными сосудами с наложениями фибрина желтого цвета. В брюшной полости около 700 мл мутного содержимого желто-зеленого цвета с хлопьями фибрина желтого цвета... В просвете пищевода буроватая жидкость. В нижнем отделе пищевода просвет его плотно забит содержимым, в котором различимы травинки, веточки в виде плотного конгломерата цилиндрической формы... В просвете трахеи и бронхов буроватое кашицеобразное содержимое с различимыми травинками, напоминающее по виду содержимое пищеварительного тракта... На разрезах ткань легких синюшно-красная, неоднородная, с чередующимися участками светло-красного и буровато-красного цвета. В просветах пересеченных бронхов буроватые массы... Желудок переполнен содержимым темно-коричневого цвета, которое образует плотный конгломерат размерами 16×10×5 см, как слепок, повторяющий форму желудка (рис. 1).

В составе конгломерата различимы кусочки пищи (моркови, макаронных изделий), травинки, стебли, множество ниток разного цвета. Слизистая оболочка желудка бледная серо-розовая, гладкая. В просвете двенадцатиперстной кишки также большое количество содержимого в виде конгломерата цилиндрической формы, полностью заполняющего просвет кишки, в составе которого различимы кусочки пищи и множество ниток, травинок (рис. 1).

Рис. 1. Инородное тело (безоар) в желудке и двенадцатиперстной кишке

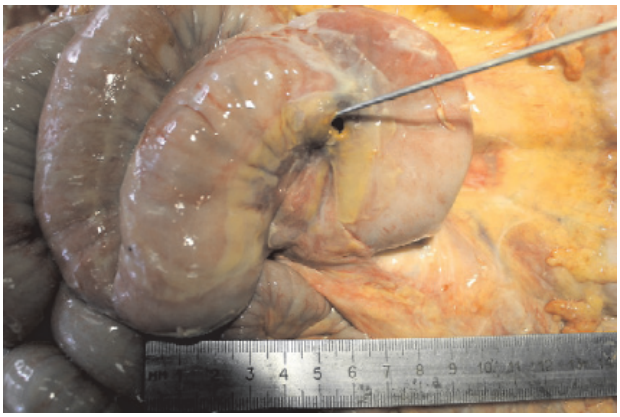


Рис. 2. Пролежень и перфорация тощей кишки

На задней стенке тощей кишки у брыжеечного края в 5 см от ее начала сквозной дефект стенки овальной формы размерами 0,6×0,4 см, края дефекта относительно ровные, гладкие, не утолщены (рис. 2).

По наружной поверхности в окружности дефекта наложения фибрина желтого цвета. По внутренней поверхности слизистая оболочка в окружности дефекта стенки на участке диаметром 3 см, истончена, темно-серого цвета, с буроватыми наложениями. В просвете кишки на этом уровне и еще на протяжении 35 см аналогичное вышеописанному содержимое, состоящее из множества спутанных между собой ниток и пищевых масс. На остальном протяжении в тонкой кишке жидковатое желто-зеленое содержимое...

При гистологическом исследовании установлено: Наличие инородного содержимого в просвете одного из бронхов. Явления бронхоспазма. Очаговый слабо выраженный внутриальвеолярный отек легких. Единичные мелкие кровоизлияния периваскулярного характера в ткани легкого, без явлений перифокальной воспалительной клеточной реакции (вероятнее всего могли развиться в терминальном периоде). Признаки слабо выраженного банального энтерита и фибринозного перитонита. Умеренно выраженная миелоидная (токсическая) гиперплазия красной пульпы селезенки. Признаки слабо выраженного хронического бронхита…».

Рис. 3. Гигантский фитотрихобезоар после извлечения его из ЖКТ

Таким образом, у больной имел место длительно существующий, не диагностированный гигантский фитотрихобезоар ЖКТ (рис. 3), осложненный пролежнем и перфорацией тощей кишки с развитием перитонита. Фрагменты безоара при рвоте стали причиной механической асфиксии и дальнейшей смерти больной еще на догоспитальном этапе.

Выводы

1. Безоары ЖКТ и их осложнения являются редким видом хирургической патологии, что приводит к диагностическим ошибкам и неправильному ведению больных как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах.

2. Пациенты с нарушением психики должны находиться под тщательным наблюдением медперсонала, особенно при обнаружении у них склонности к заглатыванию инородных предметов.

Список литературы

1. Бебуришвили А.Г., Мандриков В.В., Акинчиц А.Н. Инородные тела желудочно-кишечного тракта: учебно-методическое пособие для врачей интернов, клинических ординаторов, хирургов и эндоскопистов. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2007. – 33 с.

2. Безоар желудка у ребенка / А.М. Шамсиев, Д.О. Атакулов, А.Х. Одилов, Ш.А. Юсупов, Р.Ф. Разыков, С.С. Маллаев // Детская хирургия. – 2004. – № 3. – С. 51–52.

3. Возможности диагностики безоаров у детей / В.Г. Сапожников, В.А. Куликов, В.А. Шабалин, В.П. Белозеров // Рос. пед. журнал. – 2001. – № 4. – С. 51–53.

4. Гулордава Ш.А., Кофкин А.С. Инородные тела желудочно-кишечного тракта: монография. – Таллин: Валгус, 1969. – 168 с.

5. Курыгина А., Стойко Ю., Багненко С. Безоары желудка и их осложнения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.medactiv.ru/ysurg/gastro-060009.shtml (дата обращения 16.01.2015).

6. Шубин В.Н. Редкие хирургические болезни. – Казань: Изд-во Казанского университета, 1969. – 294 с.

References

1. Beburishvili A.G., Mandrikov V.V., Akinchits A.N. *Inorodnye tela zheludochno-kishechnogo trakta: uchebno-metodicheskoe posobie dlja vrachej internov, klinicheskih ordinatorov, hirurgov i jendoskopistov* [Foreign matters of a digestive tract: an educational and methodical grant for doctors of interns, clinical interns, surgeons and endoscopists]. Volgograd, Publishing house of VOLGMU, 2007. 33 p.

2. Shamsiev A.M., Atakulov D.O., Odilov A.H., Jusupov Sh.A., Razykov R.F., Mallaev S.S. *Detskaja hirurgija – Children's surgery*, 2004, no.3, pp. 51–52.

3. Sapozhnikov V.G., Kulikov V.A., Shabalin V.A., Belozerov V.P. *Ros. ped. zhurnal – I Grew. Ped. Magazine*, 2001, no.4, pp. 51–53.

4. Gulordava Sh.A., Kofkin A.S. *Inorodnye tela zheludochno-kishechnogo trakta: monografija* [Foreign matters of a digestive tract: monograph]. Tallinn, Valgus, 1969. 168 p.

5. Kurygina A., Stojko Ju., Bagnenko S. *Bezoary zheludka i ih oslozhnenija* (Bezoara of a stomach and their complication) Available at: http://www.medactiv.ru/ysurg/gastro-060009.shtml (accessed 16 January 2015).

6. Choubin V.N. *Redkie hirurgicheskie bolezni* [Rare surgical diseases]. Kazan, Publishing house of the Kazan university, 1969. 294 p.

Рецензенты:

Попов В.Л., д.м.н., профессор кафедры судебной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург;

Лобаков А.И., д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной хирургии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.

УДК 618.396

ПРИЧИННЫЕ ФАКТОРЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ)

Ляличкина Н.А., Пешев Л.П., Фоминова Г.В.

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: Cord-an@yandex.ru

В результате ретроспективного анализа 238 преждевременных родов – ПР – (основная группа) и 100 срочных родов (контрольная группа) у родильниц основной группы в анамнезе выявлена повышенная частота (в 2,6 раза чаще) воспалительных заболеваний внутренних гениталий; эктопий шейки матки (чаще в 2,4 раза); кист яичников (в 3,2 раза чаще); инфекций. Установлено, что одним из ведущих причинных факторов ПР является патологическая имплантация плодного яйца: на передней, задней стенках и в дне матки, затрудняющая нормальную васкуляризацию плаценты и трофику плода. У родильниц с низкой и экстремально низкой массой плода наиболее частым причинным фактором ПР служат инфекции. Женщин с указанными патологическими факторами следует относить к группе риска по ПР и проводить им целенаправленную превентивную терапию.

Ключевые слова: преждевременные роды, акушерский и соматический анамнез, хроническая плацентарная недостаточность, задержка роста плода, кесарево сечение

CAUSAL FACTORS OF PRETERM BIRTH (A NEW LOOK AT THE PROBLEM)

Lyalichkina N.A., Peshev L.P., Fominova G.V.

Mordovian State University, N.P. Ogarev, Saransk, e-mail: Cord-an@yandex.ru

In the retrospective analysis 238 premature birth – PB (main group) and 100 of normal deliveries (the control group) in puerperas main group in history revealed high frequency (2,6 times more) of the inflammatory diseases of the internal genitals; ectopia cervix (often in 2,4 times); ovarian cysts (3,2 times more often); infections. It is established, that one of the causal factors leading PB is abnormal implantation of the ovum: on the front, back, sides and at the bottom of the uterus, violating the normal vascularization of the placenta and trophism of the fetus. In puerperas with low and extremely low weight of fruit the most common causal factor PB is infection. Women with these pathological factors have to be belonged to the risk group by the PR, and to hold them targeted preventive therapy.

Keywords: premature birth, obstetric and somatic medical history, chronic fetoplacental insufficiency, syndrome fetal growth, cesarean section

Преждевременные роды (ПР) в последние два десятилетия стабильно занимают одно из ведущих мест в структуре осложнений беременности. По рекомендации ВОЗ в настоящее время преждевременными считают роды после 22 недель беременности при массе плода более 500 г. С учетом этих рекомендаций по данным разных источников, частота ПР варьирует в довольно широком диапазоне: от 3,3–5,4 % – в разных регионах России, до 7,2 % – во Франции, 7,8 % – в Великобритании, 7,9 % – в Норвегии, 9–10 % – в Германии, 10 % – в Венгрии, 10,1 % – в США [2, 3, 6].

Согласно официальным отчетам ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр», специализированного по ведению преждевременных родов, частота их в 2012 году достигла 14,9 %, а в 2013 году – 13,5 % по отношению к общему числу родов.

Сложность решения проблемы ПР заключается в отсутствии единой точки зрения на причины данной патологии, несовершенстве современных методов их прогнозирования, лечения и своевременной профилактики угрожающего прерывания беременности; несогласованности тактики ведения и способов родоразрешения при начавшихся преждевременных родах [3].

С учетом изложенных фактов нами была определена **цель исследования** – на основании ретроспективного анализа преждевременных родов выявить их причины, особенности течения и ведения в зависимости от массы плода, осложнений родового акта и раннего послеродового периода.

Материал и методы исследования

Проведен анализ 238 преждевременных родов (основная группа), из которых 117 (49,1 %) были плодами массой от 1500,0 до 2500,0 г (первая подгруппа), 101 (42,4 %) – массой от 1000,0 до 1499,9 г (вторая подгруппа) и 20 (8,4 %) родов плодами с экстремально низкой массой тела – 500,0–999,0 г (третья подгруппа). Контрольную группу составили 100 женщин, родивших в срок плодов массой 3050,0–3500,0 г.

Критериями исключения из анализа были: возраст родильниц старше 35 лет, многоплодная беременность, острое инфекционно-воспалительное заболевание в момент родоразрешения, крупный плод,

врожденные уродства плода (диагностированные по УЗИ и при рождении), нежеланная беременность, отсутствие в истории родов письменного согласия пациентки на участие в обследовании и на предлагаемый способ родоразрешения.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Excel 2003. Вычисляли среднюю арифметическую (M) и стандартную ошибку средней арифметической (m). Для оценки критической достоверности различий сравниваемых средних величин применяли критерий Стьюдента. Различия признавались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст родильниц в обследованных группах родильниц был от 18 до 34 лет, в среднем 23,4 ± 3,6 года. По возрастному фактору основная и контрольная группы были сопоставимы.

При изучении акушерско-гинекологического и общесоматического анамнезов установлено, что из 100 родильниц контрольной группы 27 (27,0%) были первобеременными, 49 (49,0%) первородящими. В основной группе первобеременными были 102 (42,8%), первородящими 144 (60,5%) женщины.

В контрольной группе родильниц становление менструальной функции произошло: в 13–14 лет – у 78 (78,0%), в 12 лет – у 8 (8,0%), в 15–16 лет – у 11 (11,0%), старше 16 лет – у 3 (3,0%). В основной группе менструации начались с 13–14 лет у 164 (68,9%), с 12 лет – у 31 (13,0%), с 15–16 лет – у 39 (16,4%) и старше 16 лет – у 4 (1,7%) женщин. При этом относительно раннее начало менструальной функции наиболее часто отмечалось у родильниц первой подгруппы – у 22 (18,8%).

Нарушения менструальной функции (по типу полименореи) до наступления настоящей беременности наблюдались у 13 (13,0%) женщин контрольной группы и у 48 (20,2%; $p < 0,05$) – основной.

В анамнезе у родильниц контрольной группы было 118 артифициальных абортов, т.е. в среднем по 1,6 аборта на каждую повторнобеременную, а в основной – 177 (по 1,3 аборта); самопроизвольных абортов: в контрольной – 6 (8,2%), в основной – 33 (24,3%; $p < 0,01$). Кроме того, у 26 родильниц (18,0%) из основной группы в прошлом имел место несостоявшийся аборт (в сроки беременности 6–18 недель).

До настоящей беременности у родильниц контрольной группы в анамнезе было 54 родов, из них 3 (5,5%) преждевременных (плодами массой 2400,0; 2550,0; 2700,0 г). В основной группе у 94 повторнородящих в прошлом было 113 родов, из них 47 – преждевременных (плодами массой от 760,0 до 1800,0 г). У 11 родильниц из основной группы (4,6%) недонашивание было наследственного генеза.

Кесарево сечение в прошлом перенесли 6 (6,0%) женщин из контрольной группы и 31 (32,9%) – из основной, т.е. в 5,1 раза чаще ($p < 0,01$).

В основной группе 11 родильниц (4,6%) до наступления настоящей беременности лечились по поводу первичного бесплодия.

Из гинекологических заболеваний у 18 родильниц контрольной группы (в 18,0%) в анамнезе были воспалительные процессы матки и придатков, у 14 (14,0%) – эктопии шейки матки; у 4 (4,0%) – киста яичника, у 2 (2,0%) – миома матки (с субсерозным расположением узлов), у 17 (17,0%) – кольпит.

В основной группе воспалительные процессы внутренних гениталий ранее перенесли 112 (47,0%; $p < 0,01$); эктопию шейки матки лечили 84 (35,3%; $p < 0,01$); миома матки была диагностирована у 36 (15,1%; $p < 0,01$); киста яичника – у 31 (13,0%; $p < 0,01$) пациентки.

Обращала внимание высокая частота инфекций у родильниц основной группы. Из них цитомегаловирус был верифицирован у 65 (37,3%); хламидии – у 46 (19,3%); микоплазмы – у 34 (14,3%); вирус гепатита С – у 32 (13,4%); папилломовирус – у 30 (12,6%); уреаплазма – у 22 (9,3%) женщин.

Из экстрагенитальной патологии наиболее часто у родильниц основной группы во время беременности отмечалась анемия: легкой степени – у 116 (в 48,7%; $p < 0,05$), средней тяжести – у 33 (13,8%; $p < 0,05$), тяжелая – у 4 (1,7%). В контрольной группе анемия легкой степени выявлена перед родами только у 14 (в 14,0%) женщин.

Последняя беременность у 71 (29,8%; $p < 0,05$) женщины основной группы осложнилась ранним токсикозом – рвотой, у 117 (49,1%; $p < 0,05$) – хронической фетоплацентарной недостаточностью (ХФПН), у 85 (35,7%; $p < 0,05$) – синдромом задержки роста плода. У 130 из них (в 54,6%; $p < 0,05$) в срок беременности 29–34 недели возник гестоз легкой и средней степени тяжести.

В контрольной группе ранний токсикоз (рвота) наблюдался у 3 (в 3,0%), гестоз легкой и средней степени тяжести – у 5 (5,0%).

По данным УЗИ у 64 (в 26,8%; $p < 0,05$) женщин основной группы диагностировано преждевременное старение плаценты; у 67 (в 28,1%; $p < 0,05$) – маловодие, у 31 (в 13,0%; $p < 0,05$) – многоводие.

В контрольной группе родильниц такой патологии не выявлено.

При анализе результатов УЗИ мы обратили внимание на особенности локализации плаценты в матке у родильниц основной группы: у 111 (в 46,6%; $p < 0,05$) она располагалась на передней стенке, у 87 (в 36,5%; $p < 0,05$) – на задней, у 8 (в 3,4%) – в дне и только у 32 (в 13,4%) – на боковых стенках. В отличие от них у женщин контрольной группы локализация плаценты на боковых стенках матки наблюдалась в 90,0% случаев (у 90 женщин; $p < 0,05$), у 3 (в 3,0%) – по передней, и у 1 (1,0%) – по задней. У двух женщин из этой группы диагностировано низкое расположение плаценты.

У 99 родильниц (в 41,6%; $p < 0,05$) преждевременные роды начались с дородового излития вод. В 12 (5,0%) случаях причиной их послужила истмико-цервикальная недостаточность с пролабированием плодного пузыря.

Следует также отметить, что у 102 (в 42,8%; $p < 0,05$) основной группы констатирована функциональная «незрелость» шейки матки (по шкале Бишопа). В контрольной группе такое осложнение отмечено только у 4 (в 4,0%).

Per vias naturales родоразрешены 105 женщин (44,0%) основной группы. Основными показаниями к досрочному родоразрешению служили: несвоевременное излитие околоплодных вод при начавшейся регулярной родовой деятельности и «зрелой» или «почти зрелой» шейке матки – 68 (64,7%); отсутствие эффекта от токолитической терапии в течение 3 суток – 14 (13,3%); ХФПН при манифестной гипоксии плода – 23 (21,9%).

При этом общая продолжительность родового акта составила в среднем 5 часов 59 минут ± 41,7 минуты; первого периода – 5 часов 07 минут ± 43,3 минуты; второго периода – 18,1 ± 2,4 минуты; третьего периода – 5,6 ± 0,7 минуты, т.е. роды протекали по типу быстрых, без патологии последового периода.

У женщин контрольной группы общая продолжительность родов составила в среднем 11 часов 26 минут ± 1 час 7 минут; первого периода – 9 часов 41 минута ± 1 час 07 минут; второго периода – 61,7 минут ± 28,3 минуты; третьего периода – 43,3 минуты ± 9,2 минуты.

В 4 случаях в связи с затянувшимся последовым периодом и начавшимся маточным кровотечением произведено ручное отделение плаценты и удаление последа.

Операцией кесарева сечения были родоразрешены 133 (56,0%) основной группы. Основными показаниями для оперативного родоразрешения служили: хроническая фетоплацентарная недостаточность – у 78 (в 58,6%; $p < 0,05$); синдром задержки роста плода (по данным УЗИ) – у 68 (51,1%; $p < 0,05$); отсутствие эффекта от проведенной терапии хронической гипоксии плода (подтвержденного КТГ) – у 46 (35,0%; $p < 0,05$); преждевременное излитие вод при «незрелой» шейке матки – у 19 (14,3%; $p < 0,05$); преждевременное излитие вод при поперечном положении плода – у 20 (15,0%; $p < 0,05$); тазовое предлежание плода – у 8 (6,0%); преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – у 7 (5,3%); отсутствие эффекта от проводимой терапии гестоза – у 32 (24,0%; $p < 0,05$); угроза разрыва матки по рубцу – у 7 (5,3%); маточное кровотечение при полном предлежании плаценты – у 2 (1,5%). Сочетание указанных факторов наблюдалось у 74 родильниц (в 55,6%).

В контрольной группе операцией кесарева сечения родоразрешены 4 родильницы (4,0%). Показаниями в 2 случаях служила преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, а в 2 (2,0%) – несостоятельность рубца на матке.

Несмотря на проводимую профилактическую антибактериальную терапию, у 11 родильниц (в 4,6%) основной группы в послеродовом периоде развился метроэндометрит, в том числе у 8 – после операции кесарева сечения.

Из новорожденных основной группы 172 (72,3%; $p < 0,05$) ребенка по состоянию нуждались в интенсивной терапии и выхаживании. В том числе 121 – после оперативного родоразрешения (в 70,4%; $p < 0,05$) и 51 (29,6%) после родов через естественные родовые пути ($p < 0,05$). Все новорожденные, нуждавшиеся в интенсивном уходе, были из 2 и 3 подгрупп родильниц.

Анализ представленных данных показал, что преждевременные роды продолжают стабильно сохранять одно из лидирующих мест в мировой практике среди осложнений гестации, причем декларируемая частота их зависит, по-видимому, от объема анализируемого клинического материала и профиля лечебного учреждения, предоставляющего информацию.

Но при любых обстоятельствах в проблеме преждевременных родов, по нашему мнению, особое внимание необходимо обратить на более подробное выявление факторов риска ПР [4, 5, 7].

Согласно полученным нами данным, наряду с такими «классическими» причинными факторами, как воспалительные процессы внутренних гениталий, артифициальные аборты в анамнезе, у данного контингента беременных почти в 100% случаев отмечается патологическая имплантация плодного яйца и последующая плацентация, что

изначально создает неблагоприятные условия для васкуляризации плацентарного ложа и трофики эмбриона (плода). Подтверждением тому является высокая частота у них ХФПН, гипоксии плода и СЗРП. Кроме того, расстройства менструальной функции, высокая частота неразвивающейся беременности, спонтанное возникновение регулярной сократительной деятельности матки без физиологической готовности родовых путей, а именно шейки матки, к экспульсии плода, свидетельствует не только о гормональном дисбалансе, но и о глубоких нейрогормональных расстройствах центральных и периферических механизмов регуляции репродуктивного процесса [1]. Этим можно объяснить низкую эффективность токолитической терапии при угрожающих и тем более при начавшихся преждевременных родах [8].

Необходимо также отметить, что в патогенезе ПР провоцирующие факторы не являются универсальными. Как показал анализ, для первой подгруппы женщин (масса плодов 1500,0–2500,0 г) наиболее частой причиной ПР служат перечисленные выше нейрогормональные расстройства, в то время как у рожениц с низкой и экстремально низкой массой плода одним из ведущих факторов являются инфекции, в том числе вирусные.

Нуждается в дополнительном исследовании высокая частота анемий у родильниц с преждевременными родами.

Представленные результаты дают основание считать, что для успешного решения проблемы ПР необходимо более подробно выяснять факторы риска в каждом наблюдении, с учетом которого (которых) своевременно проводить превентивную терапию, направленную на коррекцию гемодинамики в маточно-плацентарной системе, восстановление физиологического нейроэндокринного гомеостаза (с участием невролога и эндокринолога), профилактику и полноценное лечение TORCH-инфекций (желательно вне беременности).

Список литературы

1. Андреева Н.А. Обоснование применения лазерного излучения, янтарной кислоты и эмоксипина в лечении эндотоксикоза и расстройств регионарной гемодинамики при неразвивающейся беременности: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Саранск, 2004. – 17 с.

2. Гармаева Е.Д. Преждевременные роды / Е.Д. Гармаева, Е.А. Батоева, А.Р. Дамбаева и др. // Вестник Бурятского университета. – 2010. – № 12. – С. 143–147.

3. Кулавский Е.В. Актуальные проблемы преждевременных родов в современном акушерстве / Е.В. Кулавский, В.А. Кулавский // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т.6, № 1. – С. 49–53.

4. Макаров О.В. Современные подходы к прогнозированию преждевременных родов / О.В. Макаров, И.В. Бухарева, И.А. Кузнецов и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 7. – С. 10–15.

5. Савельева Г.М. Проблемы преждевременных родов в современном акушерстве / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, А.Г. Плеханова и др. // Практическая медицина. – 2010. – № 4 (43). – С. 7–12.

6. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. – М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 448 с.

7. Юрасова Е.А. Преждевременные роды // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – № 8. – С 118 – 122.

8. Mackeen A.D. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes / A.D. Mackeen, J. Seibel-Seamon, J. Grimes-Dennis et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – V.5, № 10. – CD007062.

References

1. Andreeva N.A. Obosnovanie primenenija lazernogo izluchenija, jantarnoj kisloty i jemoksipina v lechenii jendotoksikoza i rasstrojstv regionarnoj gemodinamiki pri nerazvivajushhejsja beremennosti: avtoref. diss. … kand. med. nauk. Saransk, 2004. 17 p.

2. Garmaeva E.D. Prezhdevremennye rody / E.D. Garmaeva, E.A. Batoeva, A.R. Dambaeva i dr. // Vestnik Burjatskogo universiteta. 2010. no. 12. pp. 143–147.

3. Kulavskij E.V. Aktual'nye problemy prezhdevremennyh rodov v sovremennom akusherstve / E.V. Kulavskij, V.A. Kulavskij // Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2011. T.6, no. 1. pp. 49–53.

4. Makarov O.V. Sovremennye podhody k prognozirovaniju prezhdevremennyh rodov / O.V. Makarov, I.V. Buhareva, I.A. Kuznecov i dr. // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2007. no. 7. pp. 10–15.

5. Savel'eva G.M. Problemy prezhdevremennyh rodov v sovremennom akusherstve / G.M. Savel'eva, R.I. Shalina, A.G. Plehanova i dr. // Prakticheskaja medicina. 2010. no. 4 (43). pp. 7–12.

6. Sidel'nikova V.M., Antonov A.G. Prezhdevremennye rody. Nedonoshennyj rebenok. Izd-vo: GJeOTAR-Media, 2006. 448 p.

7. Jurasova E.A. Prezhdevremennye rody // Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2008. no. 8. pp. 118–122.

8. Mackeen A.D. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes / A.D. Mackeen, J. Seibel-Seamon, J. Grimes-Dennis et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 5, no. 10. CD007062.

Рецензенты:

Зорькина А.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и функциональной диагностики, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск;

Мосина Л.М., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 19.02.2015.

УДК 618.33/613.816

УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЬНЫХ НАПИТКОВ ЖЕНЩИНАМИ ДО И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

[1]Марянян А.Ю., [2]Протопопова Н.В., [3]Колесникова Л.И.

[1]Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, e-mail: ismu.baikal.ru;
[2]Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, e-mail: igiuvpress@yandex.ru;
[3]ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, e-mail: iphr@sbamstr.irk.ru

В исследовании изучались 209 беременных женщин, которые наблюдались на базе областного перинатального центра г. Иркутска. Из них 101 женщина (1-ая группа) ни разу в течение всей беременности не употребляла спиртные напитки. Для оценки количества и качества употребляемых 108 женщинами спиртных напитков с их информированного согласия проводили анонимный опрос, который показал, что средний уровень употребления спиртных напитков за время беременности у мало пьющих (2-ая группа, $n = 75$) не превышал двух доз в форме пива, сухих вин и шампанского, у умеренно пьющих (3-я группа, $n = 33$) составил от 3 до 11 доз (от 750 до 3850 мл). Цель нашей работы – определить, как часто и в каком количестве женщины употребляют алкогольные напитки (пиво, сухие вина, шампанское) до и во время беременности. По результатам нашего исследования получено, что из числа женщин, которые ни разу не употребляли спиртные напитки во время настоящей беременности, до беременности каждая вторая употребляла ≤ 2 доз (≤ 700 мл) слабоалкогольных напитков, примерно каждая третья пила ≥ 3 доз (≥ 1050 мл) алкоголя и менее чем каждая пятая женщина не употребляла спиртных напитков вообще. Показано, что женщины 1-й группы сравнительно меньше употребляли алкоголь в дозе ≥ 3 или ≥ 050 мл и до беременности ($p_{1-3} = 0,02$). Отмечено, что женщины, которые мало пьют во время беременности, и до беременности больше предпочитали употребление алкоголя в малых дозах (≤ 2 дозам). Группа женщин, которые умеренно употребляют алкоголь во время беременности, и до беременности больше, чем женщины 2-й группы, употребляли ≥ 3 доз алкоголя ($p_{2-3} = 0,01$). При сравнении показателей 2-ой и 3-ей групп доказано, что умеренно пьющие женщины больше, чем мало пьющие, употребляют алкоголь и в I-й, и во II-й половине беременности ($p_{2-3} = 0,012$). При сравнении показателей непьющих и умеренно пьющих женщин до беременности выявлено, что с частотой 2–4 раза в неделю умеренно пьющие женщины употребляли алкоголь чаще, чем женщины 1-й группы ($p_{1-3} = 0,000$). Показано, что женщины, которые мало употребляли алкоголь во время беременности, до беременности предпочитали несколько больше, чем женщины контрольной группы, употреблять алкогольные напитки кратностью 2–4 раза в неделю ($p_{1-2} = 0,000$). Таким образом, несмотря на то, что женщины во время беременности сравнительно уменьшают частоту употребления алкоголя, это не исключает их из группы риска по рождению детей с алкогольным синдромом плода, который является главной причиной умственной отсталости, так как во время беременности не существует безопасной дозы алкоголя.

Ключевые слова: беременность, алкогольные напитки, количество, частота употребления алкоголя

USE OF ALCOHOLIC BEVERAGES OF WOMEN BEFORE AND DURING PREGNANCY

[1]Maryanyan A.Y., [2]Protopopova N.V., [3]Kolesnikova L.I.

[1]Irkutsky State Medical University, Irkutsk, e-mail: ismu.baikal.ru;
[2]Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, e-mail: igiuvpress@yandex.ru;
[3]Scientific center of problems of family health and human reproduction, laboratory of physiology and pathology of the endocrine system, Irkutsk, e-mail: iphr@sbamstr.irk.ru

The study observed 209 pregnant women who were observed on the basis of the regional perinatal center of Irkutsk. Of these, 101 women (the first group) at any point during the pregnancy is not consumed alcohol. To assess the quantity and quality of used 108 female spirits, with their informed consent conducted an anonymous survey, which showed that the average level of alcohol consumption during pregnancy in low drinkers (the second group, n = 75) did not exceed two doses the form of beer, dry wines and champagne, in moderate drinkers (group 3, $n = 33$) ranged from 3 to 11 doses (from 750 to 3850 ml). The aim of our study was to determine how often and how much women consume alcoholic beverages (beer, dry wine, champagne) before and during pregnancy. According to our survey found that among women who did not drink alcoholic beverages during this pregnancy, before pregnancy made use of every second ≤ 2 doses (≤ 700 ml) soft drinks, approximately every third drink ≥ 3 doses (≥ 1050 ml) alcohol, and less than one in five women not to drink alcohol at all. It has been shown that women are the first group of relatively less consumed alcohol at a dose of ≥ 3 or ≥ 1050 ml, and before pregnancy ($p_{1-3} = 0,02$). Noted that women who drink little during pregnancy and before pregnancy were more likely to use alcohol in small doses (≤ 2 doses). A group of women who consume alcohol moderately during pregnancy and pre-pregnancy more than women second group consumed ≥ 3 doses of alcohol ($p_{2-3} = 0,01$). When comparing the second and third groups proved that moderate drinkers, women are more than a little drinkers consume alcohol and I, and in II half of pregnancy ($p_{2-3} = 0,012$). When comparing abstainers and moderate drinkers women before pregnancy, it was found that a frequency of 2–4 times per week of moderate drinking women drank alcohol more often than women first group ($p_{1-3} = 0,000$). It has been shown that women who drank little alcohol during pregnancy, before pregnancy preferred, slightly more than women in the control group, drink alcoholic beverages multiplicity 2–4 times a week ($p_{1-2} = 0,000$). Thus, despite the fact that women during pregnancy relatively reduce the frequency of alcohol consumption, this does not preclude them at risk of having children with fetal alcohol syndrome, which is a major cause of mental retardation, as during pregnancy there is no safe dose of alcohol.

Keywords: pregnancy, alcohol, number, frequency of alcohol consumption

Потребление алкоголя женщинами репродуктивного возраста представляет особую важность для общественного здравоохранения, поскольку от этого зависит здоровье будущих поколений. В настоящее время в России существует недостаток

информации о реальных масштабах проблемы, связанной с материнским потреблением алкоголя во время беременности. Кроме того, имеется незначительное количество научных исследований в этой области, проведённых на территории Российской Федерации [1, 4].

В России Balachova T.N. et al., 2012, при изучении особенностей употребления алкоголя беременными и небеременными женщинами детородного возраста выявили, что 59% небеременных женщин не употребляют алкоголя, 65% злоупотребляют алкоголем за последние 3 мес., 47% женщин в Нижнем Новгороде и 28% в Санкт-Петербурге признались в ежемесячном злоупотреблении алкоголем. Женщины, которые могут забеременеть, потребляют алкоголь на том же уровне, что и женщины, наступление беременности которых маловероятно. 32% женщин Санкт-Петербурга и 54% женщин Нижнего Новгорода были отнесены в группу риска по возможности воздействия алкоголя на плод перинатально. После установления факта беременности значительное число женщин прекращают потребление алкоголя. 20% женщин сообщили об употреблении алкоголя во время беременности и 6% в Санкт-Петербурге – о злоупотреблении алкоголем во время беременности. Высокий уровень злоупотребления алкоголем был выявлен в группе женщин, которые могут забеременеть или планируют беременность [5].

Некоторые авторы указывают на значительное повышение риска формирования врожденных пороков плода даже при однократном приеме беременной алкоголя. Есть мнение о том, что вредное влияние алкоголя на плод неодинаково в разные периоды беременности: наиболее опасен первый триместр. Описаны проявления алкогольного синдрома плода: недоразвитость нижней челюсти, выступающий лоб, косоглазие, замедление роста, резкое уменьшение размеров головы и умственная отсталость. В качестве тератогенной дозировки алкоголя указывается его ежедневное употребление в количестве 60–80 граммов [3]. Гайдуковым С.Н. и соавт., 2008, при изучении распространенности употребления алкоголя российскими женщинами до и во время беременности из женских консультаций, родильных домов, было установлено, что до беременности алкоголь употребляли 82,4% женщин, во время беременности – 13,7% [2].

Таким образом, как показывает анализ литературы, проблема употребления спиртных напитков женщинами в репродуктивном возрасте и во время беременности является актуальной и перспективной. Поэтому изучение данной проблемы будет иметь важное теоретическое и практическое значение.

Исходя из вышеизложенного, целью нашей работы явилось определение того, как часто и в каком количестве женщины употребляют алкогольные напитки (пиво, сухие вина, шампанское) до и во время беременности.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели в исследовании участвовало 209 беременных женщин, которые наблюдались на базе областного перинатального центра г. Иркутска. Контрольная группа (1-ая) была сформирована из 101 женщины. Они ни разу в течение всей беременности не употребляли спиртные напитки. Для оценки количества и качества употребляемых 108 женщинами спиртных напитков с их информированного согласия проводили анонимный опрос, применяя опросники ТОСО и ТОПАС [1]. Анкетирование показало, что средний уровень потребления спиртных напитков за время беременности у мало пьющих (2-ая группа, $n = 75$) не превышал двух доз в форме пива, сухих вин и шампанского (≤ 750 мл), у умеренно пьющих (3-я группа, $n = 33$) составил от 3 до 11 доз (от 750 до 3850 мл). Средний возраст женщин в группах составил: в 1-й группе 29,71 ± 0,6, во 2-й – 28,29 ± 0,71 и в 3-й – 28,96 ± 0,95лет. Проведение данного исследования одобрено этическими комитетами Иркутского государственного медицинского университета и ФГБНУ «Научным центром проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартного пакета анализа Excel и программы «Statistica-6 for Windous». Все полученные данные обработаны методами вариационной статистики с оценкой статистически значимых различий по непараметрическим критериям Манна – Уитни и критерию χ^2.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам нашего исследования, 53 (52,48%) женщины 1-й группы, которые ни разу не употребляли спиртные напитки во время настоящей беременности, до беременности употребляли до 2-х доз или ≤ 700 мл слабоалкогольных напитков (пиво, шампанское, вино), 33 (32,67%) женщины пили ≥ 3 доз или ≥ 1050 мл и 15 (14,85%) женщин не употребляли спиртных напитков вообще (табл. 1).

Как было описано выше, средний уровень употребления спиртных напитков за время беременности у мало пьющих не превышал двух доз в форме пива, сухих вин и шампанского. Из этой группы 53 (70,67%) женщины до беременности принимали ≤ 2 доз слабоалкогольных напитков, а 22 (29,33%) женщины пили ≥ 3 доз (табл. 1).

Таблица 1

Качественная и количественная характеристика употребления алкоголя обследуемых групп до и во время беременности

По качеству и количеству потребления алкоголя до и во время беременности		Контрольная группа женщин, не употребляющих алкоголь во время беременности *n* = 101		Группа женщин, мало употребляющих слабоалкогольные напитки во время беременности *n* = 75		Группа женщин, умеренно употребляющих слабоалкогольные напитки во время беременности *n* = 33	
		n	%	*n*	%	*n*	%
До беременности	≤ 2 дозам или ≤ 700 мл	53	52,48	53	70,67	7	21,21**
	≥ 3 дозам или ≥ 1050 мл	33	32,67	22	29,33	25	75,76*
	Не употребляют	15	14,85	0	0	0	0
Во время беременности	≤ 2 дозам или ≤ 700 мл	0	0	75	100,00	0	0
	≥ 3 дозам или ≥ 1050 мл	0	0	0	0	75	100,0
	Не употребляют	101	100,00	0	0	0	0

Примечания:
*$p_{1-3} < 0,05$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1 и 3 групп;
** $p_{2-3} < 0,05$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 2 и 3 групп.

У умеренно пьющих женщин средний уровень употребления спиртных напитков за время беременности составил от 3 до 11 доз (от 750 до 3850 мл). До беременности 7 (21,21%) женщин принимали алкоголь ≤ 2 дозам, а 25 (75,76%) женщин – ≥ 3 дозам. Следует отметить, что как во 2-й, так и в 3-й группе не было женщин, не употребляющих спиртные напитки до беременности. Все женщины употребляли алкоголь как до беременности, так и во время неё. При сравнении показателей 1-й и 3-й групп получены статистически значимые различия, которые указывают на то, что женщины, не употреблявшие алкоголь во время беременности, сравнительно меньше употребляли алкоголь и до беременности, в дозе ≥ 3 ($p_{1-3} = 0,02$). Также получены статистически значимые различия при сравнении групп пьющих женщин. Это показывает, что женщины, мало пьющие во время беременности, и до беременности больше предпочитали употребление алкоголя в малых дозах, ≤ 2 дозам, по сравнению с женщинами 3-й группы ($p_{2-3} = 0,01$) (табл. 1).

При сравнении потребления спиртных напитков в зависимости от срока беременности выявлено, что в I половине беременности употребляли слабоалкогольные напитки 68 (90,67%) женщин 2-й группы и все беременные 3-й группы. Во II половине беременности пили 24 (32,00%) женщины из 2-й группы и 21 (63,64%) женщина – из 3-й. В течение всей беременности потребляли спиртные напитки 17 (22,67%) беременных из 2-ой группы и 21 (63,64%) женщина из 3-й группы. При сравнении показателей 2-й и 3-й групп получены статистически значимые различия ($p_{2-3} = 0,012$). Это подтверждает тот факт, что большинство умеренно пьющих женщин употребляет алкоголь и в I, и во II половине беременности (табл. 2).

Таблица 2

Употребление слабоалкогольных напитков в зависимости от срока беременности

По качеству и по количеству потребления слабоалкогольных напитков (пиво, шампанское, вино) в зависимости от срока беременности	Контрольная группа женщин, не употребляющих алкоголь во время беременности *n* = 101		Группа женщин, мало употребляющих слабоалкогольные напитки во время беременности *n* = 75		Группа женщин, умеренно употребляющих слабоалкогольные напитки во время беременности *n* = 33	
	n	%	*n*	%	*n*	%
I половина беременности	0	0	68	90,67	33	100,00
II половина беременности	0	0	24	32,00	21	63,64
В течение всей беременности	0	0	17	22,67	21	63,64*

Примечание. * $p_{2-3} < 0,05$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 2 и 3 групп.

При определении частоты употребления алкогольных напитков у женщин в обследуемых группах до и во время беременности выявлено, что из женщин контрольной группы, которые во время беременности не употребляли спиртных напитков, никогда не пили до беременности 15 (14,85 %) женщин, 1 раз в месяц пили 74 (73,27 %) женщины, 2–4 раза в месяц – 10 (9,9 %) женщин, 2–4 раза в неделю – 1 (0,99 %) женщина. В этой группе не было женщин, которые могли бы выпить алкоголь 4 и более раз в неделю. В группе мало употребляющих алкогольные напитки до беременности 1 раз в месяц пили 45 (60 %) женщин, 2–4 раза в месяц – 15 (20 %) женщин, 2–4 раза в неделю – 15 (20 %) женщин. В данной группе также не было женщин, которые выпивали бы более 4-х раз в неделю. В группе умеренно употребляющих алкогольные напитки до беременности 1 раз в месяц пили 14 (42,42 %) женщин, 2–4 раза в месяц – 8 (24,24 %) женщин, 2–4 раза в неделю – 24 (24,24 %) женщин. Только в этой группе 3 (9,09 %) женщины пили с частотой 4 и более раз в неделю (табл. 3).

При сравнении с результатами употребления алкоголя женщинами этой группы до беременности выявлено, что те женщины, которые употребляли алкоголь 2–4 раза в неделю (20 %) до беременности, во время беременности перестали употреблять алкоголь в такой кратности. Так же, как до беременности, во время беременности женщины 2-й группы не употребляли алкоголь 4 и более раз в неделю. Рассматривая результаты женщин 3-ей группы, получили, что 1 раз в месяц алкогольные напитки употребляла 21 (63,64 %) женщина, 2–4 раза в месяц – 11 (33,33 %) женщин. При сравнении с результатами употребления алкоголя женщинами данной группы до беременности выявлено, что из восьми женщин семеро отказались принимать алкоголь во время беременности кратностью 2–4 раза в неделю. Также две женщины из трёх прекратили принимать алкоголь во время беременности 4 и более раз в неделю.

При сравнении показателей непьющих и умеренно пьющих женщин до беременности получены статистически значимые различия. Это говорит о том, что с частотой

Таблица 3

Характеристика частоты употребления алкоголя обследуемых групп

Алкоголь по частоте употребления до и во время беременности		Контрольная группа женщин, не употребляющих алкоголь во время беременности *n* = 101		Группа женщин, мало употребляющих слабоалкогольные напитки во время беременности *n* = 75		Группа женщин, умеренно употребляющих слабоалкогольные напитки во время беременности *n* = 33	
		n	%	*n*	%	*n*	%
До беременности	Никогда	15	14,85	0	0	0	0
	1 раз в месяц	74	73,27	45	60,0	14	42,42
	2–4 раза в месяц	10	9,9	15	20,0	8	24,24
	2–4 раза в неделю	1	0,99	15	20,00*	8	24,24**
	4 и > раз в неделю	0	0	0	0	3	9,09
Во время беременности	Никогда	101	100,00	0	0	0	0
	1 раз в месяц	0	0	63	84,00	21	63,64
	2–4 раза в месяц	0	0	12	16,00	11	33,33
	2–4 раза в неделю	0	0	0	0	1	3,03
	4 и > раз в неделю	0	0	0	0	0	0

Примечания:
*$p_{1-2} < 0,05$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1 и 2 групп;
** $p_{1-3} < 0,05$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1 и 3 групп.

Что касается употребления слабоалкогольных напитков во время беременности, то женщины контрольной группы ни разу за время беременности не употребляли алкоголь. Из женщин 2-й группы 1 раз в месяц употребляли 63 (84,00 %) женщины, 2–4 раза в месяц – 12 (16,00 %) женщин. 2–4 раза в неделю умеренно пьющие женщины до беременности употребляли алкоголь чаще, чем женщины 1-й группы ($p_{1-3} = 0,000$). Также получены статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп. Показано, что женщины, которые мало употребляли

алкоголь во время беременности, до беременности предпочитали, несколько больше, чем женщины контрольной группы, употреблять алкогольные напитки кратностью 2–4 раза в неделю (p_{1-2} = 0,000).

Так, анализируя в настоящем сообщении результаты нашего исследования, можно сделать вывод, что каждая вторая из 101 женщины, ни разу не употреблявшей спиртные напитки во время настоящей беременности, до беременности потребляла ≤ 2 доз (≤ 700 мл) слабоалкогольных напитков (пиво, шампанское, вино), примерно каждая третья пила ≥ 3 доз (≥ 1050 мл) алкоголя и менее, чем каждая пятая женщина, не употребляла спиртных напитков вообще (табл. 1). Показано, что женщины, не употреблявшие алкоголь во время беременности, сравнительно меньше употребляли алкоголь и до беременности в дозе ≥ 3 (p_{1-3} = 0,02). Также отмечено, что женщины, которые мало пьют во время беременности, до беременности также больше предпочитали употребление алкоголя в малых дозах (p_{2-3} = 0,01) (табл. 1).

При сравнении показателей 2-й и 3-й групп доказано, что умеренно пьющие женщины больше, чем мало пьющие, употребляют алкоголь и в I, и во II половине беременности (p_{2-3} = 0,012) (табл. 2). При сравнении показателей непьющих и умеренно пьющих женщин до беременности выявлено, что с частотой 2–4 раза в неделю умеренно пьющие женщины употребляли алкоголь чаще, чем женщины 1-й группы (p_{1-3} = 0,000). Показано, что женщины, которые мало употребляли алкоголь во время беременности, до беременности предпочитали несколько больше, чем женщины контрольной группы, употреблять алкогольные напитки кратностью 2–4 раза в неделю (p_{1-2} = 0,000).

Таким образом, несмотря на то, что женщины во время беременности сравнительно уменьшают частоту употребления алкоголя, пьют слабоалкогольные напитки (пиво, шампанское, вино) в количестве от 2 до 11 доз алкоголя (750–3850 мл), это всё же не исключает их из группы риска по рождению детей с алкогольным синдромом плода, который является главной причиной умственной отсталости, так как во время беременности не существует безопасной дозы алкоголя.

Список литературы

1. Балашова Т.Н., Волкова Е.Н., Инсурина Г.Л. и др. Фетальный алкогольный синдром. – СПб., 2012. – С. 3–51.

2. Гайдуков С.Н. Распространенность употребления женщинами алкоголя до и во время беременности и ее социально-демографические детерминанты / С.Н. Гайдуков, К.В. Некрасов, В.О. Атласов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Том LVII. – Выпуск 2. – С. 11–16.

3. Фролова, О.Г. Гигиена беременной / О.Г. Фролова, Е.И. Николаева. – М.: Медицина, 1987. – 64 с.

4. Дикке Г.Б. Необходимо менять парадигму здравоохранения в сторону широкой профилактики заболеваний. Актуальное интервью. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2011. – № 3. – С. 4–8.

5. Balachova T.N. Women's alcohol consumption and risk for alcohol-exposed pregnancies in Russia / T.N. Balachova, B. Bonner, M. Chaffin et al. // Addiction. – 2012. – Vol. 107, № 1. – P. 109–117.

References

1. Balashova T.N., Volkova E.N., Insurina G.L. i dr. Fetal'nyy alkogol'nyy sindrom. SPb., 2012. pp. 3–51.

2. Gaydukov S.N. Rasprostranennost upotrebleniya zhenshchinami alkogolya do i vo vremya beremennosti i eye sotsialno-demograficheskiye determinanty / S.N. Gaydukov K.V. Nekrasov, V.O. Atlasov // Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2008. Tom LVII. Vypusk 2. pp. 11–16.

3. Frolova O.G. Gigiyena beremennoy / O.G. Frolova, E.I. Nikolayeva. M.: «Meditsina», 1987. 64 p.

4. Dikke G.B. Neobkhodimo menyat paradigmu zdravookhraneniya v storonu shirokoy profilaktiki zabolevaniy. Aktualnoye intervyu. Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii. 2011. no. 3. pp. 4–8.

5. Balachova T.N. Women's alcohol consumption and risk for alcohol-exposed pregnancies in Russia / T.N. Balachova, B. Bonner, M. Chaffin et al. // Addiction. 2012. Vol. 107, no. 1. pp. 109–117.

Рецензенты:

Флоренсов В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков, Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск;

Власов Б.Я., д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.

УДК 616.314. – 089.23 – 097

ПОКАЗАТЕЛИ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ГАЛЬВАНОЗЕ ПОЛОСТИ РТА

Михальченко В.Ф., Жидовинов А.В., Денисенко Л.Н., Головченко С.Г., Матвеев С.В.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, e-mail: zhidovinov@list.ru

В полости рта происходят многие иммунологические реакции, направленные на естественную защиту, профилактику онкологических заболеваний и сохранение гомеостаза. В местном иммунитете полости рта ведущую роль играют цитокины. Они действуют на биохимические мессенджеры, регулирующие стимулирование и торможение воспалительных реакций, которые инициируют иммунный ответ. Нами проведен анализ показателей местного иммунитета при гальванозе полости рта, что позволило оценить роль иммунного воспаления в развитии клинических симптомов гальваноза полости рта. Пациенты были разделены на три группы по показаниям прибора биопотенциалометра «БПМ-03». Для оценки показателей местного иммунитета полости рта в ротовой жидкости пациентов проводили определение уровней содержания иммуноглобулинов M (IgM), G (IgG), секреторного иммуноглобулина A (slgA), интерлейкинов 2 и 4 (IL-2 и IL-4), интерлейкина-1β (IL-1β), γ-интерферона (TNF-alfa) иммуноферментным методом.

Ключевые слова: гальваноз, местный иммунитет, иммуноглобулин, интерлейкин

LOCAL IMMUNITY PARAMENTS GALYANOSIS IN ORAL

Mikhalchenko V.F., Zhidovinov A.V., Denisenko L.N., Golovchenko S.G., Matveev S.V.

GBOU VPO «Volgograd State Medical University», Volgograd, e-mail: zhidovinov@list.ru

In the mouth, many immunological reactions occur towards natural protection, prevention of cancer and the preservation of homeostasis. In the local immunity of the oral cavity leading role played by cytokines. They act on biochemical messengers regulating stimulation and inhibition of inflammatory reactions which initiate an immune response. We analyzed the performance of local immunity in galvanosis mouth, allowing to evaluate the role of immune inflammation in the development of clinical symptoms galvanosis oral cavity. Patients were divided into three groups according to the testimony of the device biopotentsialometra «BPM-03». For evaluation of local immunity in the oral cavity oral fluid of patients by determination of levels of immunoglobulin M (IgM), G (IgG), secretory immunoglobulin A (slgA), interleukins 2 and 4 (IL-2 and IL-4), interleukin-1β (IL-1β), γ-interferon (TNF-alfa) ELISA

Keywords: galvanos, local immunity, immunoglobulin, interleukin

Слизистая оболочка полости рта имеет собственную иммунную систему, работающую автономно от общего иммунитета. В полости рта происходят многие иммунологические реакции, направленные на естественную защиту, профилактику онкологических заболеваний и сохранение гомеостаза [4, 12, 13]. В эпителиальном слое собственно слизистой оболочки расположено множество иммунокомпетентных клеток – нейтрофилов, мигрирующих из сосудов собственной пластинки и сохраняющих до 90 % функциональной активности на поверхности эпителия [1, 9, 14].

В местном иммунитете полости рта ведущую роль играют цитокины. Они действуют на биохимические мессенджеры, регулирующие стимулирование и торможение воспалительных реакций, которые инициируют иммунный ответ. Источником цитокинов в слюне является сывороточный транссудат и слюнные железы. Вырабатываются цитокины и самими эпителиальными клетками слизистой оболочки при контакте с микробами. При явлениях непереносимости зубных протезов М.Л. Маренкова (2007) наблюдала значительный рост показателей IFN-γ и IL-8 в ротовой жидкости, которые способствовали поддержанию воспалительного процесса и развитию деструктивных изменений со стороны слизистой оболочки полости рта. На высокий уровень IL-8 в ротовой жидкости при непереносимости стоматологических материалов указывает и О.А. Кузнецова (2011) [6, 8].

Цель нашего исследования – оценить роль иммунного воспаления в развитии клинических симптомов гальваноза полости рта.

Материалы и методы исследования

Измерение разности электрохимических потенциалов полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами проводили по стандартной методике с помощью прибора биопотенциалометра «БПМ-03» [3, 4, 5, 11].

По величине показателей электрохимических потенциалов пациенты с металлическими зубными протезами были разделены на 3 группы: группа 1 – 40 пациентов с разностью электрохимических потенциалов менее 80 мв (группа сравнения); группа 2 – 43 пациента с разностью электрохимических потенциалов от 80 до 100 мв; группа 3 – 37 пациентов с разностью электрохимических потенциалов более 100 мв.

Для оценки показателей местного иммунитета полости рта в ротовой жидкости пациентов проводили определение уровней содержания иммуноглобулинов M (IgM), G (IgG), секреторного иммуноглобулина A (sIgA), интерлейкинов 2 и 4 (IL-2 и IL-4), интерлейкина-1β (IL-1β), γ-интерферона (TNF-alfa) иммуноферментным методом с применением наборов реагентов фирмы «Вектор-БЕСТ» (ОАО «Вектор» Россия) [2, 7, 10].

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование уровня цитокинов в ротовой жидкости у пациентов 3 группы по сравнению с 1 группой показало, что уровень IL-8 в ротовой жидкости значимо не различался (323 ± 45 пг/мл против 290 ± 34 пг/мл соответственно). Не был изменен уровень IL-8 и в ротовой жидкости пациентов 2 группы в сравнении с 1 группой (326 ± 37 пг/мл против 290 ± 34 пг/мл соответственно) (табл. 1).

Таблица 1

Уровни цитокинов и иммуноглобулинов в ротовой жидкости пациентов [M (25–75 %)]

Цитокины	Группа сравнения (до 80 мв)	2 группа (80 до 100 мв)	3 группа (более 100 мв)
IL-8 (пг/мл)	290 (221–413)	326 (294–399)	323 (354–413)
IL-4 (пг/мл)	1,95 (0–17)	33 (6,9–40)	2,6 (0–18)
IL-1β (пг/мл)	218 (42–269)	78,5 (53–98)	205 (53–228)
TNF α (пг/мл)	5,3 (2,6–7,3)	24,3* (14–27)	17,5* (5–26)
Провосп. потенциал	1,59 (1,17–1,78)	6,6* (5,6–14)	2,95* (1,8–3,8)

Примечание. * – значимые отличия от группы сравнения ($p < 0,05$).

Содержание IL-4 в ротовой жидкости у пациентов 3 группы по сравнению с 1 группой было достоверно ($p < 0,05$) выше (2,65 ± 2 пг/мл против 1,95 ± 1 пг/мл соответственно). В ротовой жидкости пациентов 2 группы уровень IL-4 также оказался значимо выше, чем у пациентов группы сравнения (33 ± 14 пг/мл против 1,95 ± 1 пг/мл соответственно).

При анализе содержания IL-1β в ротовой жидкости у пациентов 3 группы по сравнению с 1 группой значимых различий не обнаружено (205 ± 60 пг/мл против 218 ± 66 пг/мл соответственно). У пациентов 2 группы среднее значение уровня IL-1β было намного ниже чем у пациентов группы сравнения, однако высокая вариация показателя в группе не позволила установить значимые различия (78 ± 14 пг/мл против 218 ± 66 пг/мл соответственно).

Исследование уровня TNF-αlfa в ротовой жидкости у пациентов исследуемых групп позволило установить значимое превышение содержания цитокина в ротовой жидкости пациентов 3 группы и 2 группы (17 ± 6 пг/мл против 24 ± 7 пг/мл соответственно) над уровнем TNF-αlfa в ротовой жидкости пациентов группы сравнения (5 ± 1 пг/мл).

Провоспалительный потенциал ротовой жидкости, вычисленный как сумма нормированных по среднему значению уровня провоспалительных цитокинов, у пациентов 3 группы и 2 группы был практически одинаков (6,6 и 2,95 % соответственно) и значимо ($p < 0,05$) превышал уровень у пациентов группы сравнения (1,59 %).

Выявленное увеличение уровня TNF-αlfa в ротовой жидкости пациентов 2 и 3 групп свидетельствует об активации Тх2 зависимого иммунного ответа на слизистой оболочке полости рта, что может быть основой для развития аллергических реакций на стоматологические материалы и другие антигены. Кроме того, увеличение провоспалительного потенциала ротовой жидкости у таких пациентов свидетельствует о том, что гальваноз сопряжен с активным иммунным воспалением, которое затрагивает не только локальное место, где находится источник разности потенциалов. В развитии иммунных реакций при этом участвует вся слизистая как иммунный орган, что может привести к развитию всех симптомов воспаления: *rubor, tumor, color, dolor*. И, кроме того, запустить иммунный механизм отторжения трансплантата или развитие аутоиммунного процесса.

При оценке содержания иммуноглобулинов G в ротовой жидкости у пациентов исследуемых групп выяснилось, что уровень антител был во всех группах примерно одинаковым и значимо не различался. У пациентов 3 группы содержание IgG составляло 0,67 ± 0,65 мкг/мл, 2 группы и группы сравнения (0,51 ± 0,11 мкг/мл и 0,59 ± 0,44 мкг/мл соответственно) (табл. 2).

Вместе с тем содержание IgM в ротовой жидкости у пациентов 3 группы (0,43 ± 0,14 мкг/мл) было значимо ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов 2 группы и группы сравнения (0,40 ± 0,13 и 0,15 ± 0,01 мкг/мл соответственно).

Средний уровень sIgA в ротовой жидкости пациентов 3 группы (12 ± 1,4 мкг/мл) по сравнению со 2 группой и группой сравнения (10,7 ± 4,1 и 15,4 ± 2,2 мкг/мл соответственно) был несколько ниже, однако отличия не были статистически значимыми.

Таблица 2

Уровни иммуноглобулинов в ротовой жидкости [M (25–75 %)]

Иммуноглобулины	1 группа (до 80 мв)	2 группа (80 до 100 мв)	3 группа (более 100 мв)
Ig G (мкг/мл)	0,59 (0,54–0,71)	0,51 (0,4–0,65)	0,67 (0,66–0,8)
Ig M (мкг/мл)	0,15 (0,11–0,18)	0,40* (0,17–0,55)	0,43* (0,14–0,92)
Ig A (мкг/мл)	15,4 (8,5–19,3)	10,7 (5,7–11,2)	12 (8,3–14,6)

Примечание. * – значимые отличия от пациентов с группой сравнения ($p < 0,05$).

Выявленные особенности иммуноглобулинового профиля ротовой жидкости, связанные со значимым увеличением содержания IgM у пациентов 3 группы, могут быть связаны с активацией местного иммунитета. Причем такая активация связана только с увеличением синтеза первичных иммунных антител, что может происходить при стимуляции механизмов врожденного иммунитета, без запуска формирования антигенспецифической резистентности за счет переключения синтеза на IgG. Это может быть следствием хронического воспаления, очагом которого может быть ортопедическая конструкция, а движущей силой генерируемая ей разность потенциалов.

Заключение

В слюне пациентов с гальванозом увеличено содержание цитокина TNF-alfa, что свидетельствует о наличии иммуноопосредованного воспаления слизистой оболочки полости рта. Стимуляция хронического воспаления электрохимическим потенциалом активирует механизмы врожденного иммунитета, приводя к увеличению содержания в слюне показателя IgM ($p < 0,05$). Сопряженность гальваноза и иммунноопосредованного воспаления слизистой оболочки ротовой полости является основой для развития клинических симптомов гальваноза.

Список литературы

1. Данилина Т.Ф., Жидовинов А.В., Порошин А.В., Хвостов С.Н. Профилактика гальваноза полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 3. – С. 121–122.

2. Данилина Т.Ф., Михальченко Д.В., Порошин А.В., Жидовинов А.В., Хвостов С.Н. Коронка для дифференциальной диагностики гальваноза // Патент на полезную модель РФ № 119601, заявл. 23.12.2011, опубл. 27.08.2012. – Бюл. 24. – 2012.

3. Данилина Т.Ф., Наумова В.Н., Жидовинов А.В. Литье в ортопедической стоматологии. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2011. – 131 с.

4. Данилина Т.Ф., Михальченко Д.В., Жидовинов А.В., Порошин А.В., Хвостов С.Н., Вирабян В.А. Способ диагностики непереносимости ортопедических конструкций в полости рта // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – № 1. – С. 46–48.

5. Данилина Т.Ф., Сафронов В.Е., Жидовинов А.В., Гумилевский Б.Ю. Клинико-лабораторная оценка эффективности комплексного лечения пациентов с дефектами зубных рядов // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 607–609.

6. Данилина Т.Ф., Михальченко Д.В., Жидовинов А.В., Порошин А.В., Хвостов С.Н., Вирабян В.А. Расширение функциональных возможностей потенциалометров при диагностике гальваноза полости рта // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2013. – № 1. – С. 260.

7. Жидовинов А.В. Обоснование применения клинико-лабораторных методов диагностики и профилактики гальваноза полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами: дис. … канд. мед. наук. – Волгоград, 2013. – С. 121.

8. Кузнецова О.А. Влияние IL-8 на механизм развития непереносимости стоматологических конструкционных материалов // Актуальные проблемы патофизиологии. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2011. – 208 с.

9. Левицкий А.П. Физиологическая микробная система полости рта // Вестник стоматологии. – 2007. – № 2. – С. 6–11.

10. Маренкова М.Л., Жолудев С.Е., Григорьева М.Е. Значение показателей цитокинов ротовой жидкости в развитии воспалительных процессов в тканях полости рта при явлениях непереносимости зубных протезов // Институт стоматологии. – 2007. – № 36. – С. 45–48.

11. Манин О.И., Коломейцев А.А., Урусов К.Х. Сравнительная оценка показателей разности электрохимических потенциалов, полученных с помощью приборов БМП-03 и Эксперт-001 // Стоматологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 5–6.

12. Нагорнев В.А., Зота Е.П. Цитокины, иммунное воспаление и атеросклероз // Успехи современной биологии. – 1996. – Т. II 6. – Вып. 3. – С. 320–331.

13. Фирсова И.В., Михальченко В.Ф., Михальченко Д.В. Врачебная тактика при диагностике предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – № 1. – С. 3–6.

14. Amado F., Lobo M.S., Domingues P. et al. Salivary peptidomics // Expert Rew. Proteomics. – 2010. – Vol.7. – № 5. – P. 709–721.

References

1. Danilina T.F., Zhidovinov A.V., Poroshin A.V., Khvostov S.N. Profilaktika galvanoza polosti rta u patsiyentov s metallicheskimi zubnymi protezami // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnology. 2012. T. 19, no. 3. pp. 121–122.

2. Danilina T.F., Mikhalchenko D.V., Poroshin A.V., Zhidovinov A.V., Khvostov S.N. Koronka dlya differentsialnoy

diagnostiki galvanoza // Patent na poleznuyu model RF no. 119601, zayavl. 23.12.2011, opubl. 27.08.2012. Byul. 24. 2012.

3. Danilina T.F., Naumova V.N., Zhidovinov A.V. Litye v ortopedicheskoy stomatologii. Volgograd: Izd-vo VolgGMU, 2011. 131 p.

4. Danilina T.F., Mikhalchenko D.V., Zhidovinov A.V., Poroshin A.V., Khvostov S.N., Virabyan V.A. Sposob diagnostiki neperenosimosti ortopedicheskikh konstruktsy v polosti rta // Sovremennye naukoyemkiye tekhnologii. 2013. no. 1. pp. 46–48.

5. Danilina T.F., Safronov V.E., Zhidovinov A.V., Gumilevsky B.Yu. Kliniko-laboratornaya otsenka effektivnosti kompleksnogo lecheniya patsiyentov s defektami zubnykh ryadov // Zhurnal nauchnykh statey Zdorovye i obrazovaniye v XXI veke. 2008. T. 10, no. 4. pp. 607–609.

6. Danilina T.F., Mikhalchenko D.V., Zhidovinov A.V., Poroshin A.V., Khvostov S.N., Virabyan V.A. Rasshireniye funktsionalnykh vozmozhnostey potentsialometrov pri diagnostike galvanoza polosti rta // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnology. Elektronnoye izdaniye. 2013. no. 1. pp. 260

7. Zhidovinov A.V. Obosnovaniye primeneniya kliniko-laboratornykh metodov diagnostiki i profilaktiki galvanoza polosti rta u patsiyentov s metallicheskimi zubnymi protezami: Dis. … kand. med. nauk. Volgograd. 2013. pp. 121.

8. Kuznetsova O.A. Vliyaniye IL 8 na mekhanizm razvitiya neperenosimosti stomatologicheskikh konstruktsionnykh materialov // Aktualnye problemy patofiziologii. SPb.: Izdatelstvo SPbGMU. 2011. 208 p.

9. Levitsky A.P. Fiziologicheskaya mikrobnaya sistema polosti rta // Vestnik stomatologii. 2007. no. 2. pp. 6–11.

10. Marenkova M.L., Zholudev S.E., Grigoryeva M.E. Znacheniye pokazateley tsitokinov rotovoy zhidkosti v razvitii vospalitelnykh protsessov v tkanyakh polosti rta pri yavleniyakh neperenosimosti zubnykh protezov // Institut stomatologii. 2007. no. 36. pp. 45–48.

11. Manin O.I., Kolomeytsev A.A., Urusov K.Kh. Sravnitelnaya otsenka pokazateley raznosti elektrokhimicheskikh potentsialov, poluchennykh s pomoshchyu priborov BMP-03 i ekspert-001 // Stomatologichesky zhurnal. 2008. no. 2. pp. 5–6.

12. Nagornev V.A., Zota Ye.P. Tsitokiny, immunnoye vospaleniye i ateroskleroz // Uspekhi sovremennoy biologii. 1996. t. II 6. vyp. 3. pp. 320–331.

13. Firsova I.V., Mikhalchenko V.F., Mikhalchenko D.V. Vrachebnaya taktika pri diagnostike predrakovykh zabolevany slizistoy obolochki polosti rta i krasnoy kaymy gub // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2013. no. 1. pp. 3–6.

14. Amado F., Lobo M.S., Domingues P. et al. Salivary peptidomics // Expert Rew. Proteomics. 2010. vol.7. no. 5. pp. 709–721.

Рецензенты:

Фирсова И.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии, ВолгГМУ, г. Волгоград;

Михальченко Д.В., д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний, ВолгГМУ, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 19.02.2015.

УДК 615.461:678.046.76

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ СЕТЧАТЫХ ЭНДОПРОТЕЗОВ С ПОКРЫТИЕМ НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА

Мишина Е.С., Климова Л.Г., Нетяга А.А., Затолокина М.А.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, e-mail: katusha100390@list.ru

Существующие данные о развитии инфекционных осложнений, таких как серомы, гематомы, нагноение послеоперационной раны, после герниопластики послужили мощным стимулом для разработки новых сетчатых эндопротезов с антибактериальным покрытием. Одним из перспективных и наиболее эффективных направлений является применение нанобиотехнологий. Экспериментальное исследование было выполнено на 360 крысах-самцах линии Wistar с использованием новых сетчатых эндопротезов для герниопластики с антибактериальным покрытием из наночастиц серебра. Достоверно доказана ($p \leq 0,05$) чувствительность 6 различных тест-штаммов микроорганизмов к действию серебра. Установлено, что характер влияния антибактериального покрытия из наночастиц серебра на рост тест-штаммов *E. coli* и *S. aureus* и выраженность биоцидного эффекта прямо пропорционально зависят от срока действия антисептика. Неоспоримо определенный интерес представляют полученные нами данные об антимикробных свойствах новых сетчатых эндопротезов для герниопластики и могут быть использованы в общей хирургии и в частности в герниологии, а также при изучении микробиологии и оперативной хирургии.

Ключевые слова: сетчатые эндопротезы, герниопластика, E. coli, S. aureus, наночастицы, серебро

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF MESH ENDOPROSTHESIS COATED SILVER NANOPARTICLES (EXPERIMENTAL STUDY)

Mishina E.S., Klimova L.G., Netyaga A.A., Zatolokina M.A.

Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: katusha100390@list.ru

Existing data on the development of infectious complications such as seroma, hematoma, postoperative wound suppuration after hernia repair served as a powerful stimulus for the development of new mesh implants with an antibacterial coating. Recent advances in nanobiotechnology are powerful stimuli for development of new mesh implants with an antibacterial coating. An experimental study was conducted on 360 rat-male Wistar with using of new mesh implants with an antibacterial coating by silver nanoparticles, performed for hernia repair. Significantly ($p \leq 0,05$) sensitivity of six different microorganisms to the action of silver is proved. It was found that the effect of antibacterial coating of silver nanoparticles on the growth of clinical strains of E. coli and S. aureus is directly correlate with the time of exposure. Indisputably certain interest we obtained data on the antimicrobial properties of new mesh implants for hernia repair. The data obtained can be used in general surgery and in particular herniology, as well as in the study of microbiology and operative surgery.

Keywords: new mesh endoprosthesis, herniaplasty, E. coli, S. aureus, nanoparticles, silver

При замещении дефектов апоневроза брюшной стенки широко используются сетчатые протезы из различных синтетических полимерных материалов. Применение имплантатов привело к возникновению новой клинической проблемы – увеличению количества случаев инфекционных осложнений [7, 10]. При использовании протеза количество осложнений со стороны раны, таких как нагноение, серома, гематома, отторжение протеза, может достигать 18,6–67% [3, 4, 5, 8]. Послеоперационные осложнения являются основной причиной продолжительного течения послеоперационного периода и значительного увеличения материальных затрат на лечение [2, 9]. Одним из решений данной проблемы является придание сетчатому протезу антимикробных свойств путем иммобилизации антимикробных средств на поверхности или введения их в структуру медицинского изделия. В литературе приведены данные об использовании антибиотиков и антисептиков в составе эндопротезов [6, 10].

Масштабное и неконтролируемое применение антибиотиков привело к антибиотикорезистентности. Накопление фактических данных о неуклонно возрастающей антибиотикорезистентности микроорганизмов и ее роли в развитии и исходах инфекционного процесса послужило мощным стимулом для разработки новых бактерицидных средств [1, 11]. Одним из перспективных направлений в решении данной проблемы является применение нанобиотехнологий, направленных на совершенствование специфических свойств наночастиц металлов, определяемых их структурной модификацией, что позволяет достигать различных биологических эффектов, в том числе и антибактериальных [6].

Материалы и методы исследования

Материалами для данного исследования послужили 5 сетчатых эндопротезов для герниопластики: Унифлекс (фирма «Линтекс»), Эсфил (фирма «Линтекс»), Унифлекс Ag (фирма «Линтекс»), Эсфил Ag (фирма «Линтекс») и один сетчатый эндопротез для пластики брюшной стенки фирмы «Плазмофильтр».

В ходе исследования была изучена чувствительность 6 музейных тест-штаммов следующих микроорганизмов: *S. aureus* 25923 ATCC, *E. coli* 25922 ATCC, *P. vulgaris* 4636 ATCC, *P. aeruginosa* 27853 ATCC, *C. albicans* 2625 NCTC, *B. subtilis* 6633 ATCC. Музейные штаммы, используемые в работе, получены из коллекции музея живых культур ФГУН ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Определение биоцидной активности исследуемых эндопротезов производили методом диффузии в агар на плотной питательной среде с последующим измерением зоны угнетения роста тест-культур, используемых для определения антимикробного действия сетчатых эндопротезов.

Для определения микробной обсемененности после выведения животных из эксперимента на разные сроки изымали участок брюшной стенки вместе с имплантируемым эндопротезом весом 1 гр. Затем биоптат суспензировали в изотоническом растворе натрия хлорида. После десятикратного разведения суспензии до 10 из каждого разведения производили посев 0,1 мл на поверхность плотной питательной среды, разлитой в чашки Петри. После суточной инкубации в термостате производили подсчет выросших колоний.

Результаты исследования и их обсуждение

Получены следующие данные:

1. Биоцидная активность эндопротезов в отношении *E. coli* выше при использовании эндопротеза «Плазмофильтр» (20,4 ± 0,48 мм), чем у Унифлекс Ag (10,7 ± 1,34 мм) и Эсфил Ag (14,5 ± 0,67 мм), в 1,9 и 1,4 раза соответственно.

2. Антимикробные свойства в отношении *S. aureus* также выше при использовании эндопротеза фирмы «Плазмофильтр» (24,3 ± 1,00 мм) в 4 раза по сравнению с другими сетчатыми эндопротезами, имеющими антимикробное покрытие из серебра.

3. Биоцидная активность в отношении *P. aeruginosa* в большей степени выражена при использовании эндопротеза «Плазмофильтр», которая составила 21,9 ± 0,53 мм. При использовании эндопротеза Унифлекс Ag и Эсфил Ag 8,2 ± 0,78 и 10,3 ± 0,90 мм соответственно.

4. Биоцидная активность в отношении *P. vulgaris* ниже при использовании эндопротеза Унифлекс Ag (6,3 ± 0,64 мм) в 2,6 раз по сравнению с эндопротезом «Плазмофильтр» (16,9 ± 0,3 мм), при использовании эндопротеза Эсфил Ag (9,4 ± 0,66 мм) ниже в 1,7 раз по сравнению с тем же эндопротезом.

5. Высокие антимикробные свойства в отношении *C. albicans* наблюдались при изучении всех эндопротезов. При использовании эндопротеза Унифлекс Ag – 24,6 ± 1,27 мм, Эсфил Ag – 31,4 ± 0,8 мм, «Плазмофильтр» – 50,5 ± 1,5 мм.

6. Антимикробной активностью по отношению к грамположительной спорообразующей тест-культуре – B. *subtilis* – обладает только эндопротез «Плазмофильтр». При изучении остальных образцов задержки роста не наблюдалось.

Для изучения антимикробных свойств эндопротезов нами была определена микробная обсемененность ран (рис. 1).

Однозначно видно, что микробная обсемененность по отношению к кишечной палочке снижается в каждой серии заражений.

Наибольшая микробная обсемененность наблюдалась у эндопротеза Унифлекс на 3 сутки и составила $333{,}5 \cdot 10^{-4} \pm 1{,}43$.

При сравнении данных, полученных на 3 сутки среди всех образцов, было выявлено, что наилучший результат показал «Плазмофильтр» ($4{,}6 \cdot 10^{-4} \pm 0{,}87$).

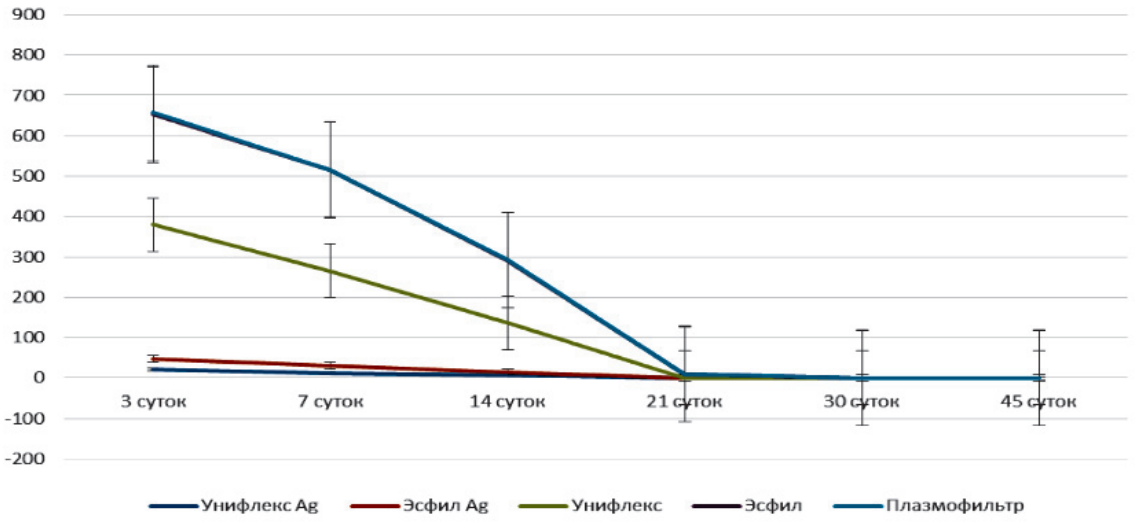


Рис. 1. Результат определения микробной обсемененности ран в отношении E. coli (M ± m)

На 7 сутки наименьшая микробная обсемененность наблюдалась у «Плазмофильтр» ($1{,}2 \cdot 10^{-4} \pm 0{,}4$), а наибольшая – у эндопротеза Эсфил ($248{,}9 \cdot 10^{-4} \pm 2{,}46$).

При сравнении данных, полученных на 14 сутки, микробная обсемененность полностью отсутствовала у «Плазмофильтра», а наибольшая была у эндопротеза Эсфил ($154{,}7 \cdot 10^{-4} \pm 1{,}1$).

На 21 сутки наблюдали следующие результаты: микробная обсемененность полностью отсутствовала у серебросодержащих эндопротезов, а наибольшая микробная обсемененность продолжала наблюдаться у эндопротеза Эсфил ($8{,}7 \cdot 10^{-4} \pm 1{,}04$).

В позднем послеоперационном периоде (30 и 45 сутки эксперимента) микробная обсемененность полностью отсутствовала при использовании всех эндопротезов.

Если сравнивать обсеменённость культурой *S. aureus*, то она значительно меньше на всех сроках эксперимента, по сравнению с колониями *E. coli* (рис. 2).

К 21 суткам микробная обсемененность полностью отсутствовала у эндопротезов Унифлекс Ag и фирмы «Плазмофильтр», а наибольшая микробная обсемененность продолжала наблюдаться у эндопротеза Эсфил ($8{,}7 \cdot 10^{-4} \pm 1{,}04$).

В позднем послеоперационном периоде (30 и 45 сутки эксперимента) микробная обсеменённость культурой *S. aureus* также полностью отсутствовала при использовании всех эндопротезов.

Выводы

Результаты шести параллельных опытов свидетельствуют о том, что только эндопротезы Унифлекс Ag, Эсфил Ag и «Плазмофильтр» обладают антимикробным действием в отношении следующих тест-штаммов микроорганизмов: *S. aureus* 25923 ATCC, *E. coli* 25922 ATCC, *P. vulgaris* 4636 ATCC, *P. aeruginosa* 27853 ATCC, *C. albicans* 2625 NCTC. По отношению к *B. subtilis* 6633 ATCC биоцидной активностью обладает

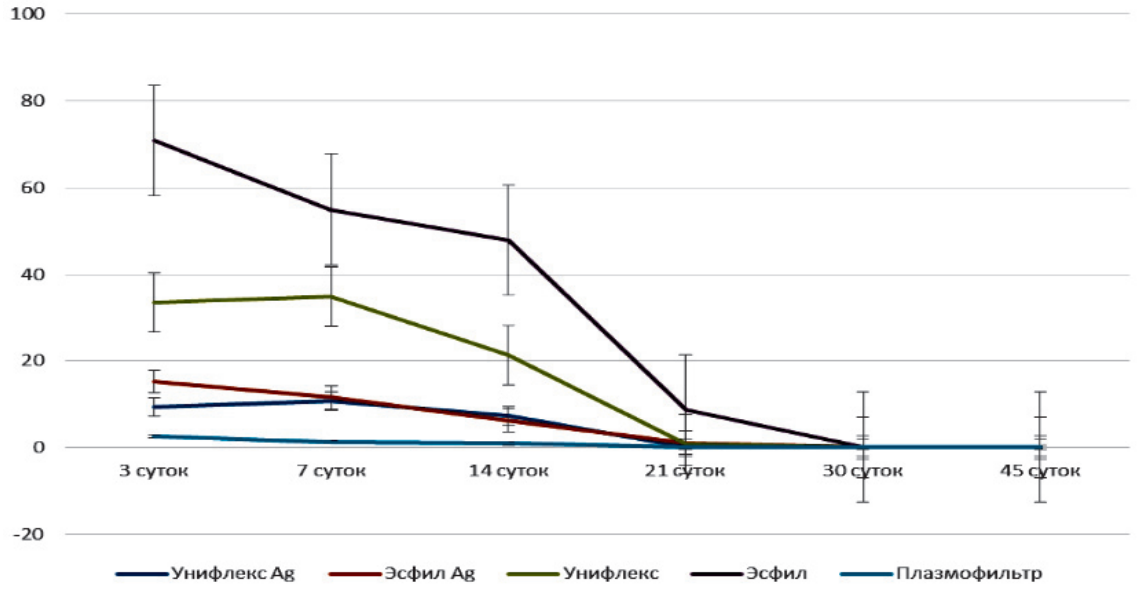


Рис. 2. Результат определения микробной обсемененности ран в отношении S. aureus (M ± m)

Наибольшая микробная обсемененность *S. aureus* наблюдалась на 3 сутки, но теперь у эндопротеза Эсфил ($70{,}9 \cdot 10^{-4} \pm 2{,}15$).

При сравнении данных, полученных на 7 сутки, микробная обсемененность (при использовании всех образцов) наименьшая наблюдалась у «Плазмофильтр» ($1{,}2 \cdot 10^{-4} \pm 0{,}4$), а наибольшая – у эндопротеза Эсфил ($52{,}3 \cdot 10^{-4} \pm 2{,}46$).

При сравнении данных, полученных на 14 сутки, микробная обсемененность полностью отсутствовала у «Плазмофильтр», а наибольшая была у Эсфила ($47{,}9 \cdot 10^{-4} \pm 2{,}3$).

только эндопротез «Плазмофильтр». При определении микробной обсеменённости наблюдается снижение количества колоний прямо пропорционально срокам эксперимента.

Список литературы

1. Белькова Ю.А., Рачина С.А. Современные подходы к оптимизации антибактериальной терапии в многопрофильных стационарах: мировые тенденции и отечественный опыт // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – № 21, Т.2. – С. 31–40.

2. Затолокин В.Д., Мошкин А.С. Влияние водных дисперсий наноструктур на течение гнойных ран // Вестник

экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – № 1. – С. 44–51.

3. Кузнецов А.В, Добряков Б.С., Шестаков В.В., Смарж Т.М. Клиническое изучение раневой экссудации и выбора способа антибиотикопрофилактики в герниологии // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 2. – С. 38.

4. Кузнецов А.В, Добряков Б.С., Шестаков В.В., Смарж Т.М. Протекание раннего послеоперационного периода в герниологии при разных способах антибиотикопрофилактики // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 2. – С. 39.

5. Насурова М.А. Влияние серебра на организм человек // Известия Чеченского государственного педагогического института. – 2013. – № 1, Т. 7. – С. 178–180.

6. Нетяга А.А., Парфенов А.О., Нутфуллина Г.М., Жуковский В.А. Влияние различных видов эндопротезов для герниопластики на состояние мышц различных отделов брюшной стенки (экспериментальное исследование) // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2014. – № 3. – С. 26–32.

7. Рахманин Ю.А., Хрипач Л.В., Михайлова Р.И., Коганова З.И. Сравнительный анализ влияния наночастиц серебра на биохимические показатели лабораторных животных // Гигиена и санитария. – 2014. – № 1. – С. 45–50.

8. Савичева А.В., Резникова А.Д., Полещук А.А., Изотов Д.М., Константинов С.Н. Зависимость характера заживления ран от вида применяемой антисептики при пупочном грыжесечении у мелких животных // Вестник алтайской науки. – 2009. – № 1. – С. 159–161.

9. Чубуков А.Ю., Кузнецов А.В. Оценка способов ведения пациентов с серомами в раннем послеоперационном периоде // Материалы II Российской (итоговой) конкурс-конференции студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2010. – С. 171–172.

10. Berrevoet F., Maes L., De Baerdemaeker L., Rogiers X., Troisi R., de Hemptinne B. Comparable results with 3-year follow-up for large-pore versus small-pore meshes in open incisional hernia repair // Surgery. – 2010. – Vol. 148, № 5. – P. 969–975.

References

1. Belkova J.A., Rachina S.A. Clinical Pharmacology and Therapy, 2012, no. 21, Vol. 2, pp. 31–40.

2. Zatolokin V.D., Moshkin A.S. Bulletin of Experimental and Clinical Surgery, 2010, no. 1, pp. 44–51.

3. Kuznetsov A.V., Dobryakov B.S., Shestakov V.V., Smarzh T.M. Health and Education in Sibiri, 2012, no. 2, pp. 38.

4. Kuznetsov A.V., Dobryakov B.S., Shestakov V.V., Smarzh T.M. Health and Education in Sibirii, 2012, no. 2, pp. 39.

5. Nasurov M.A. Bulletin of the Chechen State Pedagogical institute, 2013, no. 1, Vol. 7, pp. 178–180.

6. Netyaga A.A., Parfenov A.O., Nutfullina G.M., Zhukovsky V.A. Kursk scientific-practical herald «Man and his health», 2014, no. 3, pp. 26–32.

7. Rahmanin Y.A., Khripatch L.V., Mikhailova R.I., Koganova Z.I. Hygiene and sanitation, 2014, no. 1, pp. 45–50.

8. Savicheva A.V., Reznikov A.D., Polishchuk A.A., Izotov D.M., Konstantinov S.N. Bulletin of the Altai science, 2009, no. 1, pp. 159–161

9. Chubukov A.Yu., Kuznetsov A.V. Materials of II Russian (final) competition conference of students and young scientists, 2010, pp. 171–172.

10. Berrevoet F., Maes L., De Baerdemaeker L., Rogiers X., Troisi R., de Hemptinne B. Comparable results with 3-year follow-up for large-pore versus small-pore meshes in open incisional hernia repair // Surgery. 2010. Vol. 148, no. 5. pp. 969–975.

Рецензенты:

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

Медведева О.А., д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.

УДК 612.017.1-02:579.841.11

ИММУНОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭКЗОТОКСИНА А PSEUDOMONAS AERUGINOSA У БЕЛЫХ КРЫС

Моррисон А.В., Попович В.И., Моррисон В.В.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, e-mail: morrison@sgmu.ru

В экспериментах на белых крысах в динамике синегнойной интоксикации (1, 2, 5 суток) изучено иммунотоксическое действие различных доз (0,1–1,0 LD_{50}) экзотоксина А (ЭТ-А) *Pseudomonas aeruginosa*. Исследованы массы тимуса, селезенки, общее количество лимфоцитов, процентное содержание Т- и В-лимфоцитов в тимусе и селезенке, количество циркулирующих иммунных комплексов в крови. Установлено, что имеется дозозависимый эффект ЭТ-А, заключающийся в изменении массы и клеточного состава лимфоидных органов нелинейных крыс во все сроки наблюдения.

Ключевые слова: синегнойный экзотоксин А, масса и клеточный состав лимфоидных органов

IMMUNOTOXIC EFFECT OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA EXOTOXIN A ON WHITE RATS

Morrison A.V., Popovich V.I., Morrison V.V.

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

Immunotoxic effect of different doses (0,1–1,0 LD_{50}) of Pseudomonas aeruginosa exotoxin A has been determined in dynamics of intoxication process. The experiments have been held on white rates for the period of 1, 2 or 5 days. The following parameters have been detected in the study: the thymus mass, the spleen mass, the lymphocyte count, the percentage of T- and B-lymphocytes in thymus and spleen, the quantity of circulating immune complexes in blood. The dose dependant effect of exotoxin A has been found out. It resulted in the changes of mass and cellular composition of lymphoid organs of white rats in any period of the study.

Keywords: Pseudomonas infection exotoxin A, mass and cellular composition of lymphoid organs

В структуре инфекционной заболеваемости, связанной с условно-патогенными грамотрицательными бактериями, основное значение придается инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойной палочкой), являющейся грамотрицательным оппортунистическим патогеном. Тревожным фактом является распространенность данной инфекции без тенденции к снижению. Нозокомиальные инфекции, обусловленные *Pseudomonas aeruginosa*, ассоциируются с высоким уровнем смертности, значительно превышающим таковой для инфекций, вызванных другими бактериальными патогенами, сложностями в антимикробной терапии [3, 4, 15].

P. aeruginosa обладает многочисленными факторами вирулентности (пигменты, ферменты, токсины). Анализ данных литературы показал, что в патогенезе синегнойной инфекции ведущим экстраклеточным фактором патогенности является экзотоксин А (ЭТ-А), который продуцируется большинством (до 90%) клинических штаммов синегнойной палочки [1, 11, 14]. Доказано, что в основе молекулярного механизма действия экзотоксина А лежит ферментативный гидролиз никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и рибозилирование фактора элонгации 2 (ФЭ-2), который принимает участие в удлинении полипептидной цепи на рибосомах клетки. При этом комплекс АДФР-ФЭ-2 становится неактивным и не может участвовать в синтезе белка [5, 7].

ЭТ-А обладает выраженным цитотоксическим действием в различных тканях. Выявлены доза и времязависимый эффект токсина на количественные и качественные показатели периферической крови белых мышей и крыс [2]. Через 30 мин после внутривенного введения мышам токсин уменьшает количество полиморфноядерных лейкоцитов более чем на 50%, но это снижение может быть предотвращено предварительным введением моноклональных антител к токсину. ЭТ-А также ингибирует фагоцитоз, образование IgM и IgG. Вероятно, вызванная токсином деструкция клеток иммунной системы, развитие иммуносупрессии может способствовать поддержанию синегнойной инфекции [10, 12, 13]. Больные, у которых до заболевания имелись антитела к ЭТ-А, реже умирают от псевдомонадного сепсиса [6]. Активная иммунизация мышей с помощью ослабленного токсина оказывает протективный эффект при синегнойной инфекции [9].

В этой связи представляется важным выяснить влияние ЭТ-А на некоторые показатели естественного иммунитета при экспериментальной синегнойной интоксикации.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на нелинейных белых крысах весом 180–250 г после внутрибрюшинного введения ЭТ-А в дозе 0,1, 0,5 и 1,0 LD_{50} в динамике развития интоксикации. Для анализа иммунологических, патоморфологических и клинико-биохимических показателей кровь забирали у крыс прижизненно из подъязычной вены через 1, 2 и 5 суток.

Оценку иммунного статуса нелинейных крыс проводили по показателям массы лимфоидных органов (тимуса и селезенки) и количеству лимфоцитов в них, а также по популяционному составу лимфоцитов селезенки, по функциональной активности лимфоцитов, концентрации циркулирующих иммунных комплексов и лизоцима в сыворотке крови.

Для активации Т-лимфоцитов использовали фитогемаглютинин (ФГА), для активации В-лимфоцитов – липополисахарид (ЛПС).

Активность кислороднезависимого механизма фагоцитоза оценивали по уровню катионных белков в нейтрофилах на основании лизосомально-катионного теста (ЛКТ). В качестве показателя гуморальной защищенности определяли активность лизоцима.

Результаты исследования и их обсуждение

Представленные данные свидетельствуют о том, что при воздействии ЭТ-А на организм нелинейных крыс происходят изменения массы и клеточного состава лимфоидных органов подопытных животных. Интоксикация дозой 0,1 LD_{50} токсина приводит к достоверному снижению массы тимуса на 5 сутки наблюдения, в то время как при поражении дозой 1,0 LD_{50} уже на первые сутки интоксикации наблюдается значительное снижение массы лимфоидных органов.

Оценивая приведенные экспериментальные данные, можно отметить, что воздействие ЭТ-А в дозе 0,1 LD_{50} приводит к уменьшению клеточного состава лимфоцитов селезенки в ранние сроки после начала интоксикации. Эти отклонения затрагивают в основном В-клеточное звено иммунной системы.

При воздействии более высокой дозы токсина общее количество клеток в селезенке на первые сутки интоксикации остается в пределах нормы благодаря значительному увеличению количества Т-лимфоцитов, несмотря на то, что количество В-лимфоцитов достоверно снижается. Но уже на вторые сутки после воздействия токсина количество этих клеток резко возрастает. Это, на наш взгляд, связано с активацией В-системы за счет Т-клеточного звена иммунной системы, одна из субпопуляций которого вырабатывает лимфокины, стимулирующие пролиферацию В-клеток. Этот процесс, по нашему мнению, является компенсаторной реакцией иммунной системы на воздействие токсина, направленной на поддержание иммунологического гомеостаза. Проведенные исследования свидетельствует о глубине поражения клеточного звена иммунной системы, что подтверждает ранее полученные данные [12, 13].

Добавление Т- и В-митогенов животным, отравленным ЭТ-А в дозе 0,1 LD_{50}, на ранней стадии интоксикации способствовало возрастанию индекса стимуляции, однако из-за большого разброса данных это увеличение не было статистически значимым.

Как видно из таблицы, при введении больших доз ЭТ-А имеется значительное дозо- и времязависимое падение уровня катионных белков нейтрофилов. Так, на 2-е сутки после воздействия токсина у животных, получивших дозу токсина на уровне 0,5 и 1 LD_{50}, содержание катионных белков в нейтрофилах крайне низкое. Так после введения ЭТ-А в дозе, равной 1LD_{50}, содержание катионных белков уменьшилось в 5 раз. Это свидетельствует о резком нарушении функционально-метаболического статуса клеток этого типа. На это же указывает и тенденция к общему снижению численности лейкоцитов, а также такой признак, как существенное уменьшение относительной доли нейтрофилов в составе лейкоцитарной популяции. Падение ЛКТ принято считать неблагоприятным прогностическим признаком при различного рода тяжелых инфекционных заболеваниях и химических интоксикациях.

При введении различных доз ЭТ-А ни на одной стадии интоксикации не было обнаружено изменение активности лизоцима.

Таким образом, можно сделать вывод, что при воздействии на организм нелинейных крыс малой дозы токсина благодаря активации и работе компенсаторных механизмов иммунной системы к пятым суткам интоксикации практически все исследуемые показатели приближаются к значениям нормы. А при оценке влияния большей дозы токсина (1,0 LD_{50}) полученные данные свидетельствуют о значительной глубине поражения клеточного звена иммунной системы, выходящего за пределы адаптационных возможностей иммунокомпетентных клеток.

Снижение концентрации циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови на первые сутки интоксикации токсином в дозе, равной 0,1 LD_{50}, свидетельствует о снижении антителообразования у подопытных животных. Это вполне согласуется со снижением количества В-лимфоцитов, которые ответственны за выработку антител.

Таким образом, установлено выраженное иммунотоксическое действие экзотоксина *A Pseudomonas aeruginosa* на организм нелинейных белых крыс во все сроки наблюдения, проявляющееся даже при воздействии сублетальных доз токсина.

Иммунотоксические свойства экзотоксина *A Ps. aeruginosa* для нелинейных крыс

Иммунологический показатель, ед. измерения	Группа животных	Значение показателя в динамике интоксикации		
		1 сутки	2 суток	5 суток
Масса тимуса, г	контроль	0,153 ± 0,016	0,153 ± 0,016	0,153 ± 0,016
	$0,1LD_{50}$	0,124 ± 0,02	0,167 ± 0,024	0,094 ± 0,006*
	LD_{50}	0,102 ± 0,014*	0,117 ± 0,012	–
Количество лимфоцитов в тимусе, млн	контроль	30,8 ± 6,9	30,8 ± 6,9	30,8 ± 6,9
	$0,1LD_{50}$	20,2 ± 4,31	11,33 ± 2,48*	15,0 ± 3,03
	LD_{50}	16,83 ± 2,79	19,25 ± 6,0	–
Масса селезенки, г	контроль	1,20 ± 0,12	1,20 ± 0,12	1,20 ± 0,12
	$0,1LD_{50}$	1,06 ± 0,19	0,93 ± 0,08	1,15 ± 0,14
	LD_{50}	0,76 ± 0,08*	1,09 ± 0,20	–
Количество лимфоцитов в селезенке, млн	контроль	87,17 ± 21,45	87,17 ± 21,45	87,17 ± 21,45
	$0,1LD_{50}$	24,8 ± 4,65*	29,5 ± 10,56*	101,83 ± 22,17
	LD_{50}	84,33 ± 27,69	23,5 ± 3,57*	–
Количество В-лимфоцитов в селезенке, %	контроль	31,33 ± 2,92	31,33 ± 2,92	31,33 ± 2,92
	$0,1LD_{50}$	18,17 ± 1,05*	33,83 ± 4,38	26,67 ± 2,87
	LD_{50}	20,17 ± 2,46*	48,40 ± 5,73*	–
Количество Т-лимфоцитов в селезенке, %	контроль	21,5 ± 1,88	21,5 ± 1,88	21,5 ± 1,88
	$0,1LD_{50}$	27,0 ± 2,82	24,5 ± 1,34	19,0 ± 1,21
	LD_{50}	31,67 ± 3,73*	27,6 ± 3,41	–
ЦИК, компл/100 мл	контроль	71,9 ± 4,47	71,9 ± 4,47	71,9 ± 4,47
	$0,1LD_{50}$	45,5 ± 9,26*	81,4 ± 12,25	62,17 ± 5,97
	LD_{50}	74,2 ± 13,32	59,6 ± 10,45	–
Лизоцим, мкг/мл	контроль	2,77 ± 0,28	2,77 ± 0,28	2,77 ± 0,28
	$0,1LD_{50}$	3,36 ± 0,30	3,01 ± 0,19	2,17 ± 0,18
	LD_{50}	3,94 ± 0,67	3,17 ± 0,24	–
Индекс стимуляции (ФГА)	контроль	1,01 ± 0,06	1,01 ± 0,06	1,01 ± 0,06
	$0,1LD_{50}$	1,27 ± 0,13	0,99 ± 0,06	1,1 ± 0,14
	LD_{50}	1,08 ± 0,05	0,90 ± 0,08	–
Индекс стимуляции, (ЛПС)	контроль	1,36 ± 0,08	1,36 ± 0,08	1,36 ± 0,08
	$0,1LD_{50}$	1,52 ± 0,15	1,27 ± 0,09	1,72 ± 0,21
	LD_{50}	1,24 ± 0,06	1,46 ± 0,09	–
ЛКТ, ед	контроль	1,70 ± 0,10	1,70 ± 0,15	1,80 ± 0,12
	$0,1LD_{50}$	1,10 ± 0,08*	1,50 ± 0,18	1,50 ± 0,11
	$0,5LD_{50}$	0,50 ± 0,05*	0,80 ± 0,07*	1,10 ± 0,14*
	LD_{50}	0,30 ± 0,03*	0,40 ± 0,09*	–

Примечание. Данные представлены как среднее ± ошибка среднего. * – достоверность отличий показателей от контрольных по t-критерию Стьюдента при p 0,05. Набор показателей на 5 сутки для дозы 1,0 LD_{50} отсутствует в связи с падежом особей данной группы. Каждая группа включала 10 животных.

Список литературы

1. Мороз А.Ф., Анциферова Н.Г., Баскакова Н.В. Синегнойная инфекция. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.

2. Моррисон В.В., Моррисон А.В. Количественные и качественные изменения клеточного состава периферической крови экспериментальных животных при действии синегнойного экзотоксина // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 4. – С. 19–25.

3. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич Ф.В., исследовательская группа РИОРИТа // Клин. микробиол антимикроб. химиотер. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 294–303.

4. Chastre J., Trouillet J.L. Problem pathogens (Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter) // Semin Respir Infect. – 2000. – Vol.15. – P. 287–298.

5. Deng Q., Barbieri J.T. Molecular mechanisms of the cytotoxicity of ADP-ribosylating toxins // Annu Rev Microbiol. – 2008. – Vol. 62. – P. 271–288.

6. Denis-Mize K.S. Analysis of immunization with DNA encoding Pseudomonas aeruginosa exotoxin A. / Denis-Mize K.S., Price B.M., Baker N.R., et al. // FEMS Immunol Med Microbiol. 2000. – № 27(2). – P. 147–154.

7. Jger D., Werdan K., Muller-Werdan U. Endogenous ADP-ribosylation of elongation factor-2 by interleukin-1β. // Mol Cell Biochem. – 2011. – Vol.348. – № 1–2. – P. 125–128.

8. Malterud K., Thesen J. Whirlpool and pseudomonas infection--a local outbreak // Tidsskr. Nor. Laegeforen. – 2007. – Vol. 127, № 13. – P. 1779–1781.

9. Manafi A. Active immunization using exotoxin A confers protection against Pseudomonas aeruginosa infection in a mouse burn model / Manafi A., Kohanteb J., Mehrabani D. et al. //BMC Microbiol. – 2009. – Vol.9. – № 23. – availadle at: http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 19183501.

10. Miyazaki S. Role of exotoxin A in inducing severe Pseudomonas aeruginosa infections in mice / Miyazaki S., Matsumoto T., Tateda K.. et al. // J Med Microbiol. – 1995. – Vol.43, № 3. – P. 169–175.

11. Nikbin V.S. Molecular identification and detection of virulence genes among Pseudomonas aeruginosa isolated from different infectious origins / Nikbin V.S., Aslani M.M., Sharafi Z. et al. // Iran J Microbiol. – 2012. – Vol.4, № 3. – P. 118–123.

12. Pearson J.P., Pesci E.C., Iglewski B.H. Roles of Pseudomonas aeruginosa las and rhl quorum-sensing systems in control of elastase and rhamnolipid biosynthesis genes // J Bacteriol. – 1997. – Vol. 179, № 18. – P. 5756–5767.

13. Vidal D.R., Garrone P., Banchereau J. Immunosupressive effects of Pseudomonas aeruginosa exotoxin-a on human lymphocytes-B // Toxicon. – 1993. – Vol. 31. – P. 27–34.

14. Yates S.P. Stealth and mimicry by deadly bacterial toxins / Yates S.P., Jorgensen R., Andersen G.R., Merrill A.R. // Trends Biochem. Sci., 2006. – Vol. 31, № 2. – P. 123–133.

15. Zar H.J., Cotton M.F. Nosocomial pneumonia in pediatric patients: practical problems and rational solutions // Paediatr Drugs. – 2002. – Vol. 4. – № 2. – P. 73–83.

References

1. Moroz A.F., Antsiferova N.G., Baskakova N.V., Sinegnoinaya infektsia, Moscow, Meditsina, 1988. 256 p.

2. Morrison V.V., Morrison A.V., Kolichestvennye i kachestvennye izmenenija kletochnogo sostava perifericheskoy krovi eksperimentalnykh zhivotnykh pri deystvii sinegnoynogo ekzotoksina // Fundamentalnye issledovanija, 2008, no. 4, pp. 19–25.

3. Rudnov V.A., Belsky D.V., Dekhnich F.V., issledovatelskaya gruppa RIORITa // Klin.mikrobiol antimikrob khimioter, 2011, vol. 13, no. 4, pp. 294–303.

4. Chastre J., Trouillet J.L. Problem pathogens (Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter) // Semin Respir Infect. 2000. Vol. 15. pp. 287–298.

5. Deng Q., Barbieri J.T. Molecular mechanisms of the cytotoxicity of ADP-ribosylating toxins // Annu Rev Microbiol. 2008. Vol. 62. pp. 271–288.

6. Denis-Mize K.S. Analysis of immunization with DNA encoding Pseudomonas aeruginosa exotoxin A. / Denis-Mize K.S., Price B.M., Baker N.R., et al. // FEMS Immunol Med Microbiol. 2000; 27(2): 147–154.

7. Jger D., Werdan K., Muller-Werdan U. Endogenous ADP-ribosylation of elongation factor-2 by interleukin-1β. // Mol Cell Biochem. 2011. Vol.348. no. 1–2. pp. 125–128.

8. Malterud K., Thesen J. Whirlpool and pseudomonas infection--a local outbreak // Tidsskr. Nor. Laegeforen. 2007. Vol. 127, no. 13. pp. 1779–1781.

9. Manafi A. Active immunization using exotoxin A confers protection against Pseudomonas aeruginosa infection in a mouse burn model / Manafi A., Kohanteb J., Mehrabani D. et al. // BMC Microbiol. 2009. Vol. 9. no. 23. availadle at: http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 19183501.

10. Miyazaki S. Role of exotoxin A in inducing severe Pseudomonas aeruginosa infections in mice / Miyazaki S., Matsumoto T., Tateda K.. et al. // J Med Microbiol. 1995. Vol. 43, no. 3. pp. 169–175.

11. Nikbin V.S. Molecular identification and detection of virulence genes among Pseudomonas aeruginosa isolated from different infectious origins. /Nikbin V.S., Aslani M.M., Sharafi Z. et al. // Iran J Microbiol. 2012. Vol. 4, no. 3. pp. 118–123.

12. Pearson J.P., Pesci E.C., Iglewski B.H. Roles of Pseudomonas aeruginosa las and rhl quorum-sensing systems in control of elastase and rhamnolipid biosynthesis genes. //J Bacteriol. 1997. Vol. 179, no. 18. pp. 5756–5767.

13. Vidal D.R., Garrone P., Banchereau J. Immunosupressive effects of Pseudomonas aeruginosa exotoxin-a on human lymphocytes-B // Toxicon. 1993. Vol. 31. pp. 27–34.

14. Yates S.P. Stealth and mimicry by deadly bacterial toxins. / Yates S.P., Jorgensen R., Andersen G.R., Merrill A.R. // Trends Biochem. Sci., 2006. Vol. 31, no. 2. pp. 123–133.

15. Zar H.J., Cotton M.F. Nosocomial pneumonia in pediatric patients: practical problems and rational solutions // Paediatr Drugs. 2002. Vol. 4. no. 2. pp. 73–83.

Рецензенты:

Чеснокова Н.П., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», г. Саратов;

Пучиньян Д.М., д.м.н., заместитель директора по науке Саратовского НИИ травматологии и ортопедии Минздрава РФ, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.

УДК 615.036.8:57.089.24

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ НА ФОНЕ МОНО- И ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ САР

Насырова Е.Ю., Долгова Д.Р., Генинг Т.П., Абакумова Т.В., Михеенко А.А., Генинг С.О.

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: contact@ulsu.ru

В эксперименте на животных с экспериментальной асцитной опухолью яичников в плазме крови оценивали параметры окислительной модификации белков кетонного и основного характера, перекисного окисления липидов и активность ферментативного звена антиоксидантной системы через 3 и 8 дней после внутривенного введения цитостатиков в монорежиме и по схеме САР. Установили, что в первые 8 дней после перевивки асцитной опухоли яичников в сыворотке крови крыс возрастает активность процессов липопероксидации, окислительной модификации белков, каталазы при одновременном снижении активности глутатион-S`-трансферазы. Моновведение циклофосфана, цисплатины и доксорубицина, а также введение этих химиопрепаратов по схеме САР у животных с экспериментальной асцитной опухолью яичников вызывает значительно менее выраженные значимые изменения параметров редокс-зависимых процессов, чем у интактных животных. Введение химиопрепаратов по схеме САР вызывает у животных с асцитной опухолью яичников через 3 дня после введения выраженный оксидативный стресс, не возникающий после моновведения циклофосфана, цисплатины и доксорубицина.

Ключевые слова: окислительная модификация белков, перекисное окисление липидов, антиоксиданты, химиотерапия, асцитная опухоль яичников

OXIDATION POTENTIAL AND PECULIARITIES OF OXIDATIVE MODIFICATION OF PLASMA PROTEINS IN EXPERIMENTAL OVARIAN CANCER THE BACKGROUND MONO- AND POLYCHEMOTHERAPY ACCORDING TO CAP SCHEME

Nasyrova E.Y., Dolgova D.R., Gening T.P., Abakumova T.V., Mikheenko A.A., Gening S.O.

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: contact@ulsu.ru

In the experiment on animals with experimental ascites of ovarian tumors in blood plasma was evaluated parameters of oxidative modification of proteins and ketone main character, lipid peroxidation and antioxidant activity of enzymatic chain of 3 and 8 days after intravenous administration of cytostatics in mono and CAP scheme. Found that in the first 8 days after transplantation of ovarian ascites tumor in the blood serum of rats increased activity of lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, catalase, while reducing the activity of glutathione-S`-transferase. Mono infiltration cyclophosphamide, cisplatin and doxorubicin as well as the introduction of these chemotherapy drugs scheme CAP in animals with experimental ascites of ovarian tumors is significantly less marked significant changes in the parameters of the redox-dependent processes than in intact animals. Administering chemotherapy scheme ATS animals causes ovarian ascites tumor 3 days after injection of oxidant stress does not occur after mono infiltration cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin.

Keywords: oxidative modification of proteins, lipid peroxidation, antioxidants, chemotherapy, ovarian ascites tumor

Активные формы кислорода (АФК) представляют собой нормальные метаболиты функционирующей клетки. Однако при определенных состояниях, к которым относят также возникновение и прогрессирование неоплазмы, происходит повышение образование АФК.

Показано, что редокс-зависимые процессы предполагают образование активных форм кислорода (АФК), перекисное окисление липидов (ПОЛ), окислительную модификацию белков (ОМБ) и антиоксидантную защиту (АОЗ). При этом интенсификация свободнорадикальных процессов и снижение буферной ёмкости АОЗ рассматривается как оксидативный стресс и является патогенетическим звеном онкозаболеваний [14, 9].

Рак яичников (РЯ) по данным международного агентства по изучению рака (JARC) занимает 7-е место в структуре общей онкологической заболеваемости, 5-е место среди причин смерти от всех злокачественных опухолей у женщин и лидирующее место среди онкогинекологических заболеваний [1].

Химиотерапия является вторым основным компонентом лечения РЯ [6]. На поздних стадиях и у ряда больных она становится главным методом лечения [3]. Противоопухолевая химиотерапия сопровождается многочисленными побочными эффектами. Токсическое повреждение органов и тканей вызывается при этом образующимися АФК, продуктами ПОЛ. Следует также учитывать, что химиотерапия

проводится у больных с уже активированными неоплазмой свободнорадикальными процессами [15]. Установлено, что проведение нескольких курсов полихимиотерапии (ПХТ) приводит у ряда больных к накоплению токсических продуктов свободнорадикального окисления и нарушению структуры мембран [4]. В соответствии с этим большинство авторов указывают на способность антиоксидантов улучшать переносимость и отдаленные результаты лечения [15, 8]. В то же время существует мнение о нецелесообразности использования антиоксидантов при химиотерапии цитостатиками.

Целью данного исследования было изучение влияния цитостатиков, вводимых по схеме САР, на редокс-зависимые процессы в плазме крови крыс с экспериментальным раком яичников.

Материал и методы исследования

Экспериментальная группа состояла из 228 белых беспородных самок крыс массой 180–200 грамм в возрасте 2,5–3 месяца с асцитной опухолью яичников (АОЯ) (банк штаммов РОНЦ им. Н.Н. Блохина, г. Москва). Животным внутрибрюшинно перевивали асцит со средой 199 (1:1), из расчета 0,5 ml асцитической жидкости с опухолевыми клетками и 0,5 ml среды. Животные содержались в стандартных условиях вивария, имели полноценный рацион питания, свободный доступ к воде и пище. На основании практических рекомендаций по лекарственному лечению больных раком яичников от 2014 г. [7] к первой линии относится 3-компонентный режим платиновой химиотерапии – САР (Цисплатин (ЦП) 50 мг/м², Доксорубицин (ДР) 50 мг/м², Циклофосфан (ЦФ) 500–750 мг/м² в/в). При введении препаратов по схеме САР брались половинные дозы на 3-й и 8-й день после введения. Контрольную группу составили 20 интактных крыс. В плазме крови оценивали уровень ОМБ по Е.В. Дубининой [12]. Результаты регистрировали при $\lambda = 346$ нм и $\lambda = 370$ нм (альдегидные и кетонные группы нейтрального характера), при $\lambda = 430$ нм и $\lambda = 530$ нм (соответственно альдегидные и кетонные группы основного характера) в ед.опт.плотности на мг белка. Для оценки ПОЛ в плазме крови определяли по И.А. Волчегорскому количество диеновых конъюгатов (ДК) при $\lambda = 232/220$ нм, кетодиенов (КД) при $\lambda = 278/220$ нм, шиффовых оснований (ШО) при $\lambda = 400/220$ нм [16]. Содержание вторичных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) – оценивали по А.И. Андреевой [13] Для оценки ферментативного звена антиоксидантной системы (АОС) в плазме крови и Эр определяли активность каталазы, глутатион-S`-трансферазы (ГТ) по А.И. Карпищенко [5]. При обработке полученных данных использовались методы непараметрической статистики. Значимость различий вариационных рядов в связанных попарно выборках оценивалась с помощью U-критерия Вилконсона – Манна – Уитни, корреляция показателей вычислялась по методу Спирмена. Анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ (Statistica 6). Достоверным считали различия между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95 % ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований была выявлена значимая активация окислительной модификации белков (ОМБ) и уровня КД в плазме крови животных-опухоленосителей по сравнению с интактными животными.

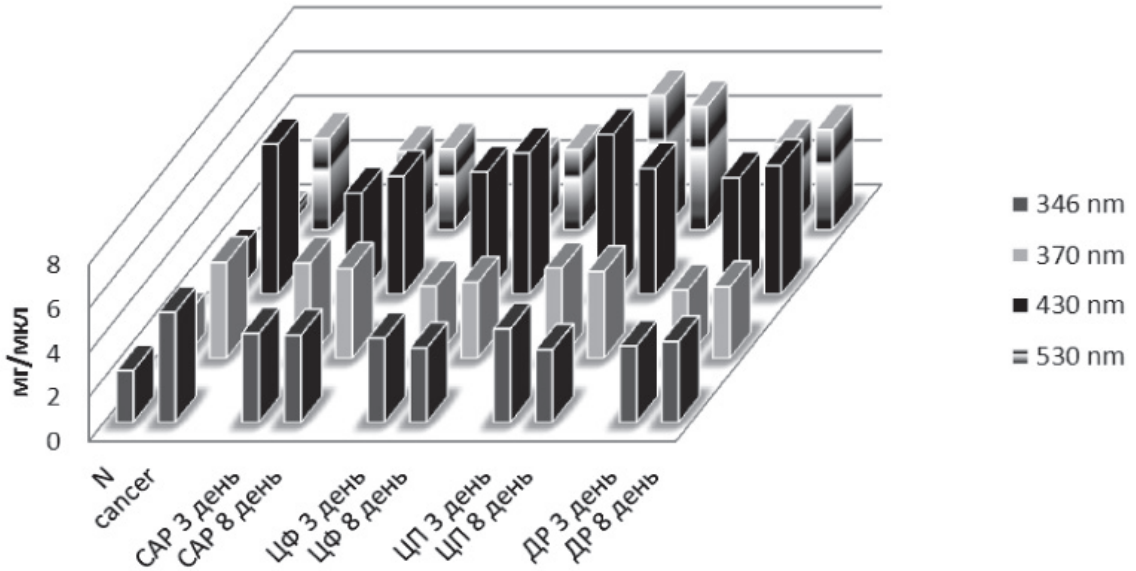


Рис. 1. Изменение уровня продуктов окислительной модификации белков в плазме крови после введения химиопрепаратов

При этом содержание альдегидных групп нейтрального характера при 346 нм у животных с РЯ составило 4,956 ± 0,326 ед./мг белка против 2,330 ± 0,517 ед./мг белка в контроле. Количество кетонных групп нейтрального характера, регистрируемое при 370 нм, составило 4,333 ± 0,796 ед./мг белка против 1,802 ± 0,404 ед./мг белка в контроле. Содержание карбонильных производных основного характера (λ = 530 нм) составило 0,825 ± 0,104 ед./мг белка против 0,124 ± 0,049 ед./мг белка в контроле (рис. 1). Повышение уровня продуктов ОМБ может свидетельствовать о возникновении карбонильного стресса у животных с АОЯ.

Изо всех изученных параметров ПОЛ достоверным было возрастание уровня КД (0,108 ± 0,014 ед.опт.плот./мл против 0,099 ± 0,018 ед.опт.плот./мл в контроле) (рис. 2). Это не противоречит данным литературы, согласно которым в первые 20 дней после трансплантации опухоли активность процессов ПОЛ в сыворотке крыс может как возрастать, так и снижаться [2].

Исследования на животных также свидетельствуют о фазности изменения антиокислительной активности сыворотки крови: вначале она может повышаться, а затем падать ниже уровня нормы. Обращает на себя внимание разнонаправленное изменение активности GST и каталазы в динамике прогрессирования опухоли. Повышение активности каталазы может быть объяснено с точки зрения данных о том, что продукция H_2O_2 опухолевыми клетками выше, чем нормальными [10].

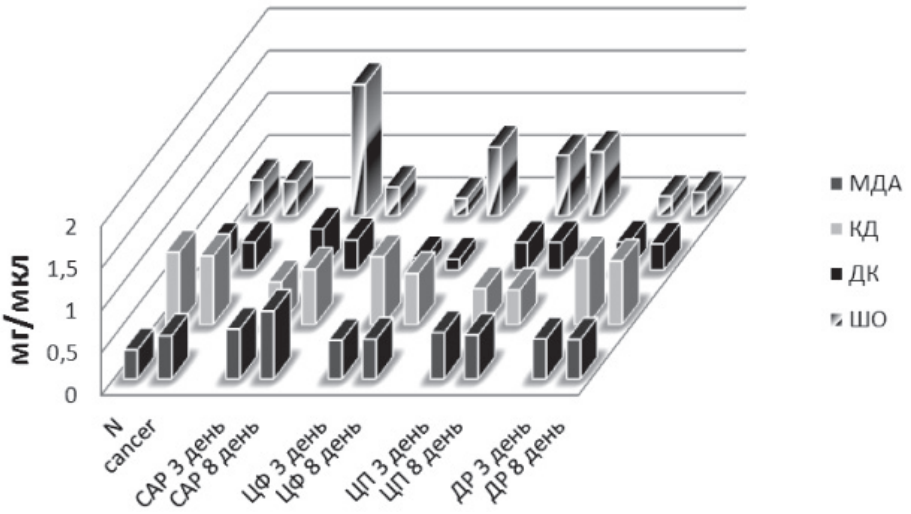


Рис. 2. Изменение уровня продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови после введения химиопрепаратов

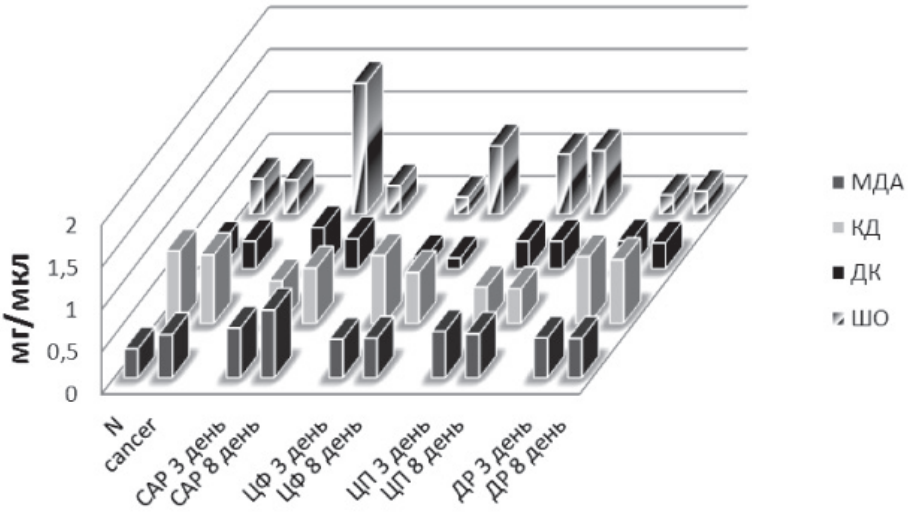


Рис. 3. Изменение активности антиоксидантных ферментов GST и каталазы в плазме крови после введения химиопрепаратов

При введении ЦП, ЦФ и ДР в монорежиме и в комбинации по схеме САР интактным животным было установлено, что наименьшее влияние на редокс-зависимые процессы имеет место при введении ЦФ. При этом на 8-е сутки после введения значимо возрастал уровень МДА (5,647 ± 0,947 мкмоль/л против 3,418 ± 0,559 мкмоль/л в контроле) (рис. 3). Наиболее выраженное влияние на систему ПОЛ-АО и ОМБ имело место при введении ДР. При этом уже на 3-и сутки после введения снижалась и оставалась сниженной на 8-е сутки активность GST (0,0269 ± 0,0097 мкмоль/мин/л и 0,0516 ± 0,0124 мкмоль/мин/л соответственно против 0,0967 ± 0,0190 в контроле) (рис. 2). Одновременно повышался уровень продуктов ПОЛ (ДК 0,980 ± 0,043 ед. опт.плот./мл на 3-и и 0,925 ± 0,0093 ед.опт. плот./мл на 8-й день против 0,856 ± 0,011 ед. опт.плот./мл в контроле), уровень МДА (6,153 ± 1,0626 мкмоль/л на 8-й день против 3,418 ± 0,559 мкмоль/л в контроле) (рис. 3) и усиливалась ОМБ (при λ = 346 нм на 8-й день составила 4,621 ± 1,668 ед./мг белка против 2,330 ± 0,517 ед./мг белка в контроле; при λ = 370 нм на 3-й день 4,674 ± 0,817 ед./мг белка, на 8-й день 6,423 ± 1,806 ед./мг белка против 1,802 ± 0,404 ед./мг белка в контроле; при λ = 430 нм на 3-й день 1,275 ± 0,545 ед./мг белка, на 8-й день 2,387 ± 0,543 ед./мг белка против 0,589 ± 0,090 ед./мг белка в контроле; при λ = 530 нм на 3-й день 0,334 ± 0,083 ед./мг белка, 1,107 ± 0,128 ед./мг белка на 8-й день против 0,124 ± 0,049 ед./мг белка в контроле) (рис. 1). Подобная динамика позволяет предполагать возможность развития оксидативного и карбонильного стресса при введении ДР интактным животным. Введение интактным крысам ЦП также вызывало снижение активности GST (0,047 ± 0,009 мкмоль/мин/л на 3-й день, 0,078 ± 0,007 мкмоль/мин/л на 8-й день после введения против 0,096 ± 0,019 мкмоль/мин/л в контроле) (рис. 2) при одновременном возрастании уровня МДА (18,347 ± 2,295 мкмоль/л на восьмой день после введения против 3,418 ± 0,559 мкмоль/л в контроле) (рис. 3). Также усиливается ОМБ на 3-й день после введения (при λ = 370 нм составило 2,838 ± 0,784 ед./мг белка против 1,802 ± 0,404 ед./мг белка в контроле; при λ = 430 нм 1,254 ± 0,338 ед./мг белка против 0,589 ± 0,090 ед./мг белка в контроле и при λ = 530 нм 0,452 ± 0,094 ед./мг белка против 0,124 ± 0,049 ед./мг белка в контроле) (рис. 1). Введение комбинации цитостатиков по схеме САР интактным животным вызывает снижение активности GST (0,029 ± 0,009 мкмоль/мин/л на 3-й и 0,021 ± 0,003 мкмоль/мин/л на 8-й день после введения против 0,096 ± 0,019 мкмоль/мин/л в контроле) и повышение активности каталазы (0,190 ± 0,081 ммоль/мин/л на 3-й день и 0,183 ± 0,014 ммоль/мин/л на 8-й день против 0,034 ± 0,007 ммоль/мин/л в контроле) (рис. 2). Также имеет место повышение уровня МДА (7,436 ± 1,719 мкмоль/л против 3,418 ± 0,559 мкмоль/л в контроле) и уровня ШО (0,063 ± 0,010 ед.опт.плот./мл против 0,013 ± 0,009 ед.опт.плот./мл в контроле) (рис. 3). Обращает внимание значимое снижение показателей ОМБ уже на 3-й день после введения, сохраняющееся и на 8-й день (λ = 346 нм 0,622 ± 0,093 ед./мг белка на 3-й день, 0,874 ± 0,176 ед./мг белка на 8-й день против 2,330 ± 0,517 ед./мг белка в контроле; λ = 370 нм 0,704 ± 0,097 ед./мг белка на 3-й день, 0,742 ± 0,235 ед./мг белка на 8-й день против 1,802 ± 0,404 ед./мг белка в контроле; λ = 430 нм 0,403 ± 0,052 ед./мг белка на 3-й день, 0,420 ± 0,114 ед./мг белка на 8-й день против 0,589 ± 0,090 ед./мг белка в контроле; λ = 530 нм 0,187 ± 0,021 ед./мг белка на 3-й день, 0,207 ± 0,075 ед./мг белка на 8-й день против 0,124 ± 0,049 ед./мг белка в контроле (рис. 1).

При введении ЦП, ЦФ и ДР в монорежиме и в комбинации по схеме САР животным с экспериментальным РЯ было установлено, что ЦФ и ДР в использованных дозах через 3-е суток после введения значимо не изменяет показатели свободнорадикального окисления в плазме крови по сравнению с показателями до введения. На 8-й день после введения ЦФ в плазме крови возрастал уровень КД (0,126 ± 0,012 ед.опт.плот./мл против 0,108 ± 0,014 ед.опт.плот./мл в контроле). После введения ДР на 8-й день снижался уровень ДК (0,750 ± 0,045 ед.опт.плот./мл против 0,809 ± 0,031 ед.опт.плот./мл в контроле) и возрастала активность GST (0,127 ± 0,029 мкмоль/мин/л против 0,048 ± 0,004 мкмоль/мин/л). Введение ЦП вызвало снижение уровня ДК (0,425 ± 0,038 ед.опт.плот./мл через 3 дня и 0,406 ± 0,038 ед.опт.плот./мл через 8 дней против 0,809 ± 0,030 в контроле) и увеличение уровня ОМБ λ = 530 нм (1,210 ± 0,320 ед./мг белка через 3 дня и 1,108 ± 0,268 ед./мг белка через 8 дней против 0,825 ± 0,204 ед./мг белка в контроле) (рис. 3).

При введении химиопрепаратов по схеме САР резко и значимо возрастала через 3 дня после введения в плазме крови животных-опухоленосителей активность каталазы (0,209 ± 0,071 ммоль/мин/л против 0,117 ± 0,071 ммоль/мин/л)

и уровень продуктов ПОЛ (КД 0,161 ± 0,037 ед.опт.плот./мл против 0,108 ± 0,014 ед.опт.плот./мл в контроле. ШО 0,052 ± 0,010 ед.опт.плот./мл против 0,013 ± 0,002 ед.опт.плот./мл в контроле). Уровень ДК был снижен по сравнению с таковым до введения весь период наблюдения (0,503 ± 0,159 ед.опт.плот./мл через 3 дня и 0,651 ± 0,018 ед.опт.плот./мл против 0,809 ± 0,031 ед.опт.плот./мл в контроле). Через 8 дней после введения повышается уровень МДА (8,003 ± 1,219 мкмоль/л против 5,105 ± 1,688 мкмоль/л в контроле) (рис. 3).

Полученные результаты позволяют предполагать возникновение состояния окислительного и карбонильного стресса у животных с экспериментальным раком яичников. Карбонильные производные белков плазмы крови стабильнее и специфичнее, чем продукты перекисного окисления липидов. Их повышенное образование считается одним из ранних и надежных индикаторов нарушения редокс-гомеостаза [11]. Согласно полученным результатам выраженный карбонильный стресс имеет место через 3 дня после введения ЦП и в течение всего периода наблюдения после введения ДР интактным животным. Введение химиопрепаратов по схеме САР у интактных животных, напротив, вызывает снижение уровня продуктов ОМБ на фоне усиления ПОЛ на всех сроках наблюдения. Введение химиопрепаратов как в монорежиме, так и комбинированно по схеме САР животным с экспериментальным РЯ вызывает значимо меньше изменений параметров редокс-зависимых процессов по сравнению с изменениями у интактных животных. Так, введение ЦФ и ДР не вызывает значимых изменений изучаемых параметров через 3 дня после введения. Введение ЦП сопровождалось возрастанием ОМБ при $\lambda = 530$ нм и снижением ДК на 3-и и 8-е сутки после введения. Введение химиопрепаратов по схеме САР вызывало значимое повышение уровня продуктов ПОЛ: ШО, КД и МДА.

Заключение

1. В первые 8 дней после перевивки АОЯ в сыворотке крови крыс возрастает активность процессов ПОЛ, ОМБ, каталазы при одновременном снижении активности GST.

2. Моновведение ЦФ, ЦП и ДР, а также введение этих химиопрепаратов по схеме САР у животных с экспериментальной АОЯ вызывает значительно менее выраженные значимые изменения параметров редокс-зависимых процессов, чем у интактных животных.

3. Введение химиопрепаратов по схеме САР вызывает у животных с АОЯ через 3 дня после введения выраженный оксидативный стресс, не возникающий после моновведения ЦФ, ЦП и ДР.

Работа поддержана гос. заданием Минобрнауки России.

Список литературы

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 18–23.

2. Барабой В.А., Орел В.Э. Спонтанная хемилюминесценция сыворотки крови в норме и при воздействии ионизирующей радиации // Биохемилюминесценция. – М.: Наука, 1983. – С. 220–240.

3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. – 493 с.

4. Горошинская И.В., Немашкалова Л.А. Влияние аутомиелохимиотерапии на показатели эндогенной интоксикации, свободнорадикального окисления и состояния мембран у больных с рецидивами рака яичников // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 27–31.

5. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Справочник/ под ред. проф. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 2001. – 544 с.

6. Покатаев И.А., Стенина М.Б., Чития Л.В. и др. Ретроспективный анализ эффективности химиотерапии при платинореистентном и платинорефрактерном раке яичников // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т.20, № 2. – С. 34–39.

7. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных раком яичников [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/08.pdf (дата обращения: 17.12.14).

8. Block K.I., Koch A.C., Mead M.N., Tothy P.K., Newman R.A., Gyllenhaal C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. // Int J Cancer. – 2008. – Vol.123, № 6. – P. 1227–39.

9. Chiarugi P., Cirri P. Redox regulation of protein tyrosine phosphatases during receptor tyrosine kinase signal transduction. // Trends Biochem Sci. – 2003. – Vol. 28, № 9. – P. 509–14.

10. Dorward A., Sweet S., Moorehead R., Singh G. Mitochondrial contributions to cancer cell physiology: redox balance, cell cycle, and drug resistance // J Bioenerg Biomembr. – 1997. – Vol.29, № 4. – P. 385–92.

11. Dröge W. The plasma redox state and ageing // Ageing Res Rev. – 2002. – Vol.1, № 2. – P. 257–78.

12. Dubinina E.E. The role of reactive oxygen species as signal molecules in tissue metabolism in oxidative stress // Vopr Med Khim. – 2001. – Vol.47, № 6. – P. 561–81.

13. Ilouno L.E., Shu E.N., Igbokwe G.E. An improved technique for the assay of red blood cell superoxide dismutase (SOD) activity // Clin Chim Acta. – 1996. – Vol.247, № 1–2. – P. 1–6.

14. Linnane A.W., Eastwood H. Cellular redox regulation and prooxidant signaling systems: a new perspective on the free radical theory of aging. // Ann N Y Acad Sci. – 2006. – Vol. 1067. – P. 47–55.

15. Looi M.L., Mohd Dali A.Z., Md Ali S.A., Wan Ngah W.Z., Mohd Yusof Y.A. Oxidative damage and antioxidant status in patients with cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma of the cervix. // Eur J Cancer Prev. – 2008. – Vol. 17, № 6. – P. 555–60.

16. Volchegorskiĭ I.A., Nalimov A.G., Iarovinskiĭ B.G., Lifshits R.I. Comparison of various approaches to the determination of the products of lipid peroxidation in heptane-isopropanol

extracts of blood // Vopr Med Khim. – 1989. – Vol. 35, № 1. – P. 127–31.

References

1. Axel E.M. Statistics of malignant new growths of a female genital // Oncoginecology. 2012. no. 1. pp. 18–23.

2. Baraboy V.A., Orel V.E. A spontaneous hemilyuminiyestsention of blood serum in norm and at impact of the ionizing radiation // In book «Biokhemilyuministsention». M.: Science, 1983. pp. 220–240.

3. Bokhman Ya.V. Instruction on an oncoginecology. L.: Medicine, 1989. 493 p.

4. Goroshinskaya I.V., Nemashkalova L.A. Influence of an automiyelokhimioterapy on indicators of endogenic intoxication, free-radical oxidation and a condition of membranes at patients with recurrence of a cancer of ovaries // the Russian oncological magazine. 2007. no. 2. pp. 27–31.

5. Medical laboratory diagnostics (programs and algorithms). The reference book / under the editorship of the Prof. A.I. Karpishchenko, S-Pb, Intermedika, 2001. 544 p.

6. Pokatayev I.A., Stenina M. B., Chitiya L.V. The retrospective analysis of effectiveness of a chemotherapy at platinoreistentny and a platinorefrakterny cancer of ovaries // Bulletin of N.N. Blochin of the Russian Academy of Medical Science. 2009. Vol. 20, no. 2. pp. 34–39.

7. Practical recommendations for drug treatment of patients with ovarian cancer [Electronic resource]. Mode of access: www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/08.pdf (date of access: 17.12.14).

8. Block K.I., Koch A.C., Mead M.N., Tothy P.K., Newman R.A., Gyllenhaal C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. // Int J Cancer. 2008. Vol.123, no. 6. pp. 1227–39.

9. Chiarugi P., Cirri P. Redox regulation of protein tyrosine phosphatases during receptor tyrosine kinase signal transduction // Trends Biochem Sci. 2003. Vol. 28, no. 9. pp. 509–14.

10. Dorward A., Sweet S., Moorehead R., Singh G. Mitochondrial contributions to cancer cell physiology: redox balance, cell cycle, and drug resistance // J Bioenerg Biomembr. 1997. Vol. 29, no. 4. pp. 385–92.

11. Dröge W. The plasma redox state and ageing // Ageing Res Rev. 2002. Vol.1, no. 2. pp. 257–78.

12. Dubinina E.E. The role of reactive oxygen species as signal molecules in tissue metabolism in oxidative stress // Vopr Med Khim. 2001. Vol.47, no. 6. pp. 561–81.

13. Ilouno L.E., Shu E.N., Igbokwe G.E. An improved technique for the assay of red blood cell superoxide dismutase (SOD) activity // Clin Chim Acta. 1996. Vol. 247, no. 1–2. pp. 1–6.

14. Linnane A.W., Eastwood H. Cellular redox regulation and prooxidant signaling systems: a new perspective on the free radical theory of aging // Ann N Y Acad Sci. 2006. Vol. 1067. pp. 47–55.

15. Looi M.L., Mohd Dali A.Z., Md Ali S.A., Wan Ngah W.Z., Mohd Yusof Y.A. Oxidative damage and antioxidant status in patients with cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma of the cervix. // Eur J Cancer Prev. 2008. Vol. 17, no. 6. pp. 555–60.

16. Volchegorskiĭ I.A., Nalimov A.G., Iarovinskiĭ B.G., Lifshits R.I. Comparison of various approaches to the determination of the products of lipid peroxidation in heptane-isopropanol extracts of blood // Vopr Med Khim. 1989. Vol. 35, no. 1. pp. 127–31.

Рецензенты:

Антонеева И.И., д.м.н., врач высшей квалификационной категории, заведующая гинекологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск;

Песков А.Б., д.м.н., профессор, декан постдипломного медицинского и фармацевтического образования, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.

УДК 616-009.12-053.9:616-06-084.001.018

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

[1]Оленская Т.Л., [2]Губарев Ю.Д., [2]Яценко Е.А., [3]Козлов К.Л.

[1]УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, e-mail: t_olen@tut.by;

[2]ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород;

[3]Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург

В работе определена гетерогенность значений теста рисования часов с учетом фактора уровня обследования «Кардиологическое Отделение – Акция – Территориальный центр социального обслуживания населения» (F = 35,26, p = 0,000). Значения теста рисования часов были статистически значимо меньше у пациентов надомного обслуживания, по сравнению с результатами кардиологического отделения (p = 0,002) и медико-профилактической акции (p = 0,004). При наличии среднего образовании у пациентов с артериальной гипертензией старших возрастных групп относительный риск развития когнитивных нарушений (Mini-Mental State Examination менее 24 балла) увеличивался в 13,04 раза, по сравнению с лицами с высшим образованием (95% ДИ 1,51–112,93); в 3,85 раза (95% ДИ 1,48–9,98) при наличии ревматоидного артрита в анамнезе; в 3,8 раза (95% ДИ 1,43–10,08) при наличии депрессивных состояний (Шкала депрессии позднего возраста более 5 баллов). Построена модель логистической регрессии прогнозирования вероятного развития синдрома когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией старших возрастных групп в концепции гериатрических синдромов. Чувствительность модели составила 91%, специфичность – 95%.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилые люди, прогнозирование

POSSIBILITY OF THE COGNITIVE IMPAIRMENT SYNDROME FORECASTING IN THE ELDERLY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

[1]Olenskaya T.L., [2]Gubarev Y.D., [2]Yatsenko E.A., [3]Kozlov K.L.

[1]Vitebsk State Medical University, Vitebsk, e-mail: t_olen@tut.by;

[2]Belgorod National Research University, Belgorod;

[3]St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg

The paper identified the heterogeneity of values clock drawing test given factor level survey «cardiology department – Action – Regional Centre of Social Services» (F = 35,26, p = 0,000). Values clock drawing test were significantly lower in patients of home-based care, compared with the results of the cardiology department (p = 0,002) and medical-preventive action (p = 0,004). In the presence of secondary education in patients with hypertension in older age groups, the relative risk of cognitive impairment (Mini-Mental State Examination score less than 24) increased 13,04 times, compared with persons higher education (95% CI 1,51–112, 93); 3,85 – fold (95% CI 1,48–9,98) in the presence of rheumatoid arthritis in the history; 3,8 – fold (95% CI 1,43–10,08) in the presence of depression (Scale late-life depression more than 5 points). A model of logistic regression predicting the likely development of a syndrome of cognitive impairment in patients with hypertension in older age groups in the concept of geriatric syndromes. The sensitivity of the model was 91%, specificity – 95%.

Keywords: hypertension, elderly people, forecasting

Независимым фактором риска нарушений когнитивных функций является пожилой возраст. Однако по характеру когнитивного дефекта лица старших возрастных групп представляют собой гетерогенную группу. Выраженность инволютивных изменений головного мозга и связанных с ними когнитивных нарушений индивидуальна.

В патогенезе сосудистой деменции (когнитивные нарушения вследствие сердечно-сосудистых заболеваний) особое значение имеют множественные мозговые инфаркты. Они чаще, локализующиеся в так называемых критических для когнитивных функций зонах, диффузное поражение подкоркового вещества, отмечается выраженное снижение показателей мозгового кровотока и метаболизма.

Нормализация артериального давления представляет одно из наиболее эффективных направлений профилактики развития и прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с АГ. Риск развития когнитивных расстройств значительно снижался у пациентов с АГ, получающих регулярную антигипертензивную терапию и адекватно контролирующих АД. Потенциально опасными в плане прогрессирования когнитивных нарушений являются не только эпизоды повышения АД, но и эпизоды чрезмерного его снижения, особенно у пациентов с гемодинамически значимыми

стенозами церебральных артерий. Наличие когнитивных нарушений в пожилом возрасте связано также с изменениями скорости и характера походки, что может являться причиной падений.

Для диагностики когнитивных нарушений существует целый ряд диагностических тестов и инструментальных методов. В клинической практике обычно применяются простые тестовые методики, хорошо зарекомендовавшие себя в скрининговой диагностике когнитивных нарушений. К ним относят шкалу исследования психического статуса Mini-Mental State Examination (MMSE) и Тест рисования часов (ТРЧ).

Цель работы – разработать модель вероятного прогноза развития синдрома когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией старших возрастных групп в концепции гериатрических синдромов.

Материалы и методы исследования

В данной работе были обследованы пациенты с АГ на следующих уровнях медико-социальной помощи: специализированное кардиологическое отделение, надомное облуживание (территориальный центр социального обслуживания населения) и неорганизованная популяция (массовые медико-профилактические акции по измерению уровня артериального давления), – в связи с предположением о различном характере течения заболевания.

Кардиологическое отделение. Было проведено обследование 615 пациентов с артериальной гипертензией (ВОЗ, 1999), находившихся на лечении в специализированном кардиологическом отделении. Из них было 382 женщины и 233 мужчин. Средний возраст – 56,1 ± 9,9 лет (M ± SD). Пациенты прошли клиническое, лабораторно-инструментальное обследование. Исследование самооценки здоровья, когнитивных функций, депрессивных расстройств, оценки отношения к антигипертензивной терапии было выполнено у 41 пациента с АГ. Обследуемая группа состояла из 18 мужчин (43,9 %) и 23 женщин (56,1 %). Средний возраст обследуемых составил 66,0 ± 11,9 лет. По семейному положению мужчины – 18 состояли в браке; женщины – 9 человек состояли в браке, 8 – вдовствовали, 6 – одинокие. Высшее образование было у 9 человек, среднее – у 23, незаконченное среднее – у 6 пациентов.

Неорганизованная популяция (медико-профилактические акции по измерению уровня артериального давления). Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет провёл медико-профилактическую акцию по измерению артериального давления (АД) во время международного фестиваля искусств «Славянский базар в Витебске-2008». На центральной улице города с 12^{00} до 18^{00} работали сотрудники университета, студенты 5 курса лечебного факультета.

Всем желающим бесплатно измеряли АД, вес, выдавали памятки по профилактике артериальной гипертензии, стенокардии, инсульта. Было выполнено 7121 измерений, 5532 респондента ответили на вопросы предлагаемой анкеты. Средний возраст участников составил 46,4 ± 15,0 лет. При добровольном согласии 55 человек пожилого возраста с артериальной гипертензией прошли дополнительное скрининговое тестирование депрессивных состояний, самооценки физической активности, когнитивных функций. Средний возраст обследуемых составил 70,7 ± 6,9 лет. Мужчины – 3 (5,5 %), женщины – 52 человека (94,5 %).

Территориальный центр социального обслуживания населения. Было обследовано 94 пациента с АГ, находящихся на надомном обслуживании в территориальном центре социального обслуживания населения Первомайского района г. Витебска (ТЦСОН).

Из них, мужчин было 6 (6,4 %), женщин – 88 (93,6 %), средний возраст – 72,3 ± 8,9 лет. По семейному положению 12 человек состояли в браке, 60 – вдовцы, одинокие – 22. У 21 респондента было высшее образование, у 69 – среднее, у 4 – незаконченное среднее.

Средний уровень систолического АД составил – 158 ± 26,5 мм рт.ст., диастолического АД – 87,9 ± 11,6 мм рт.ст. Средняя продолжительность АГ составила – 19,2 ± 10,8 лет.

Часть обследованных ответили на вопросы разработанной анкеты, уточняющей особенности социального статуса, наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, контроля уровня АД, характера антигипертензивной терапии, наличия сопутствующих заболеваний.

Для оценки депрессивного состояния применяли шкалу депрессии позднего возраста (ШДПВ), состоящую из 15 пунктов. Наличие депрессивных нарушений определяли при значении результата более 5 баллов.

Для диагностики когнитивных расстройств применяли тест Mini-Mental State Examination (MMSE), 24 балла является пороговым значением для диагностики когнитивных расстройств. Использовали и тест рисования часов (ТРЧ), диагностическим уровнем когнитивных нарушений является 8 баллов.

Самооценку здоровья проводили с помощью стандартного валидизированного опросника EQ-5D по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Проводили расчет индекса здоровья. Физическую активность определяли с помощью теста самооценки выполняемой нагрузки и передвижений.

Результаты исследования заносились в базу данных Excel-7. Полученные в результате исследования данные обработаны статистически с использованием пакета прикладных программ для персонального компьютера STATISTICA 10.0, пакета SPSS-20. Использованы параметрические и непараметрические методы анализа. Определяли среднее значение показателя и стандартное отклонение (M ± SD), использовали методы ранговой корреляции Спирмена, кросстабуляции, дисперсионный анализ, логистическую регрессию, ROC-анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

Тест MMSE выполнили 39 пациентов кардиологического отделения, 2 человека отказались. У мужчин – 23,9 ± 3,2 балла, у женщин – 24,3 ± 3,1 балла (p = 0,72; таблица). Тест рисования часов ТРЧ прошли 34 пациента АГ, 7 (20,5 %) человек отказались, мотивируя тем, что не выполнят тест. У мужчин значения теста – 5,4 ± 1,9 балла, женщин – 4,6 ± 2,9 балла (p = 0,42).

Значения Теста рисования часов и Mini-Mental State Examination у пациентов артериальной гипертензией старших возрастных групп на разных уровнях обследования

Показатели	Кардиологическое отделение	Медико-профилактические акции	Территориальный центр социального обслуживания населения
ТРЧ, балл	5,00 ± 2,5 *	6,8 ± 2,5 [2]* 3*	3,1 ± 1,4
MMSE, балл	24,1 ± 2,8	Не проводился	23,1 ± 3,4

Примечание. p < 0,05 *Территориальный Центр – Кардиологическое отделение, [2]*Кардиологическое отделение – Акция, [3]*Территориальный центр – Акция.

ТРЧ выполнили 40 респондентов акции, 15 человек (27,3 %) отказались выполнять тест. Статистически значимых отличий результатов ТРЧ у мужчин и женщин получено не было: 8,0 ± 2,6 и 6,62 ± 2,5 балла соответственно (p = 0,37).

Выполнили тест MMSE – 79 пациентов ТЦСОН, отказались – 15 человек (16 %). ТРЧ выполнили 73 человека, отказались – 21 человек (22,3 %). Основная причина отказа – «я не смогу» или «не хочу».

Однофакторный дисперсионный анализ выявил статистически значимое влияние фактора «Возрастные группы» на значения теста MMSE (F = 5,91; p = 0,02). Показана гетерогенность значений ТРЧ с учетом фактора уровня обследования «Кард. отд. – Акция – ТЦСОН» (F = 35,26, p = 0,000).

У пациентов ТЦСОН значения MMSE не отличались от данных лиц кардиологического отделения. Значения ТРЧ были статистически значимо меньше у пациентов ТЦСОН по сравнению с результатами кардиологического отделения (p = 0,002) и медико-профилактической акции (p = 0,004).

Кардиологическое отделение. В обследуемой группе пациентов АГ была выявлена средняя отрицательная корреляция между фактором возрастные группы и результатами MMSE (r = –0,63; p < 0,05). Была выявлена слабая отрицательная взаимосвязь между семейным положением «вдовствующие» и результатами ТРЧ (r = –0,40; p < 0,05), слабая положительная корреляция между фактором «высшее образование» и результатами MMSE (r = 0,37; p < 0,05), слабая отрицательная между средним уровнем образования и ТРЧ (r = –0,31; p < 0,05).

Выявлена средняя положительная корреляция между результатами MMSE и уровнем общего холестерина (r = 0,61; p < 0,05), слабая положительная между ТРЧ и уровнем ВАШ (r = 0,41; p < 0,05), между ТРЧ и физической активностью (r = 0,41; p < 0,05),

Слабая положительная корреляция выявлена между фактором «среднее образование» и сопутствующим диагнозом «перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения» (ОНМК; r = 0,35; p < 0,05), хроническая сердечная недостаточность II степени (r = 0,31; p < 0,05).

У пациентов АГ старшего возраста со средним образованием когнитивные нарушения (MMSE менее 24 балла) были выявлены в 10 раз чаще по сравнению с лицами с высшим образованием.

У одиноко проживающих пациентов АГ (одинокие и вдовствующие) когнитивные нарушения были отмечены в 1,5 раза чаще по сравнению с лицами, состоящими в браке. У мужчин данные нарушения были отмечены в 1,2 раза чаще по сравнению с женщинами. У пациентов АГ с ИМТ 25–30 кг/м^2 когнитивные нарушения были в 1,5 раза чаще.

Не удалось установить статистически значимого относительного риска, но когнитивные нарушения (MMSE менее 24 баллов) наблюдались в 1,6 раза чаще у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (NYHA II).

У пациентов, которые не имели дома тонометр для самоконтроля АД, когнитивные нарушения были в 1,1 раза чаще, у пациентов, которые не умели измерять АД самостоятельно – в 4,9 раза, не контролировали АД ежедневно – в 6,3 раза (тест MMSE менее 24 баллов) и в 3,8 раза (ТРЧ менее 8 баллов).

У пациентов АГ старшего возраста, которые не осуществляли прием антигипертензивных препаратов, когнитивные нарушения были отмечены в 3,1 раза чаще.

Когнитивные нарушения были в 1,7 раза чаще у пациентов со значением ШДПВ более 5 баллов, в 1,6 раза чаще у пациентов с низкой самооценкой ФА (менее 5 баллов).

Медико-профилактическая акция. Не удалось установить статистически значимого относительного риска, но у респондентов с АГ старшего возраста, одиноких и вдовствующих когнитивные нарушения (ТРЧ менее 8 баллов) наблюдались в 1,6 раза чаще, по сравнению с лицами, состоящими в браке; в 1,8 раза чаще у пациентов АГ со средним уровнем образования по сравнению с лицами с высшим образованием.

У респондентов с АГ, которые не принимали антигипертензивные препараты, когнитивные нарушения были отмечены

в 1,09 раза чаще, у респондентов, которые не осуществляли терапию ежедневно, – в 1,9 раза чаще.

Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией с низкой физической активностью были отмечены в 2,5 раза чаще, а со средней – в 3 раза.

При наличии сопутствующей патологии были получены следующие результаты. У пациентов со стенокардией напряжения когнитивные нарушения были в 2,0 раза чаще, с перенесенным ранее острым инфарктом миокарда – в 3,8 раза. Наличие хронического бронхита в анамнезе увеличивало вероятность когнитивных нарушений в 1,2 раза, в 1,8 раза – со слуховыми нарушениями, в 3,7 раза – у пациентов с фибрилляцией предсердий, в 1,9 раза – у пациентов с ОНМК в анамнезе.

Территориальный центр социального обслуживания населения. Определено наличие статистически значимой отрицательной взаимосвязи значений ШДПВ с данными MMSE ($r = -0{,}61$, $p < 0{,}05$) и ТРЧ ($r = -0{,}23$, $p < 0{,}05$).

Полученное взаимодействие результатов ШДПВ и когнитивных тестов позволяет предположить, что депрессивные расстройства у пациентов ТЦСОН являются проявлениями «когнитивной депрессии». Это может быть обусловлено высоким уровнем диастолического АД и синдромом гипомобильности (низкой физической активностью).

При проведении рангового корреляционного анализа Спирмена с учетом гендерного фактора были получены следующие результаты.

У обследуемых женщин определено наличие слабой положительной взаимосвязи между результатами MMSE и семейным положением «одинокие» ($r = 0{,}26$; $p < 0{,}05$), высшим образованием ($r = 0{,}36$; $p < 0{,}05$). Наличие слабой отрицательной взаимосвязи было между данными MMSE и средним образованием ($r = -0{,}38$; $p < 0{,}05$). Определена слабая отрицательная корреляция между значениями ШДПВ и результатами MMSE ($r = -0{,}28$; $p < 0{,}05$).

Относительный риск развития когнитивных нарушений (MMSE менее 24 балла) увеличивался в 13,04 раза при наличии среднего образования по сравнению с высшим образованием (95% ДИ 1,51–112,93); в 3,85 раза (95% ДИ 1,48–9,98) при наличии ревматоидного артрита в анамнезе; в 3,8 раза (95% ДИ 1,43–10,08) при наличии депрессивных состояний (ШДПВ более 5 баллов).

Развитие когнитивных нарушений у пациентов с ИМТ от 25 до 32 кг/м^2 наблюдалось в 2,5 раза чаще по сравнению с другими значениями ИМТ. У одиноких лиц когнитивные нарушения были отмечены в 2,76 раза по сравнению с вдовствующими, а у состоящих в браке – в 0,92 по сравнению с вдовствующими.

Комплексная клинико-социальная оценка изучаемых показателей с помощью логистической регрессии позволила построить модель вероятности развития синдрома когнитивных нарушений у пациентов АГ старших возрастных групп. Вероятность развития события рассчитывали как

$$P = 1/1 + e^{-P}.$$

Синдром Когнитивных нарушений (MMSE менее 24 балла)

$$\begin{gathered} Y = -0{,}52 + 1{,}8\cdot\text{СемПолож} + \\ + 4{,}6\cdot\text{Обр} + 0{,}9\cdot\text{ТонДома} + \\ + 2{,}7\cdot\text{ФП} + 2{,}1\cdot\text{РА} + 0{,}04\cdot\text{ВАШ} - \\ - 0{,}54\cdot\text{СопутЗаб} - 0{,}63\cdot\text{ХрБ} - \\ - 2{,}1\cdot\text{БА} - 2{,}0\cdot\text{ИА} - 0{,}27\cdot\text{ШДПВ}, \end{gathered}$$

где СемПолож – 1 – вдовствующие, 2 – одинокие, 3 – в браке; Обр – Образование – 1 – среднее, 2 – высшее; ТонДома – наличие тонометра дома: 1 – нет, 2 – да; ФП – сопутствующий диагноз фибрилляции предсердий 1 – да, 2 – нет; РА – сопутствующий диагноз ревматоидный артрит 1 – да, 2 – нет; ВАШ – значения визуальной аналоговой шкалы самооценки здоровья, мм; СопутЗаб – количество сопутствующих заболеваний на момент обследования, абс.; ХрБ – сопутствующий диагноз хронический бронхит: 1 – да, 2 – нет, БА – сопутствующий диагноз бронхиальная астма: 1 – да, 2 – нет, ИА – значение индекса активности на момент осмотра, ШДПВ – результаты шкалы депрессии позднего возраста на момент обследования, баллы.

Чувствительность – 91%, специфичность – 95%.

Полученные данные показывают необходимость проведения комплексного осмотра пациентов с артериальной гипертензией старших возрастных групп для прогнозирования вероятности развития синдрома когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией старших возрастных групп.

В разработанной формуле логистической регрессии определен вклад уровня образования, семейного положения, скрининговых тестов – шкалы депрессии позднего возраста, EQ-5D, сопутствующих заболеваний. Предлагаемая модель доступна для применения как медицинским работникам, так и работникам социальной сферы.

Выводы

1. Показана гетерогенность значений теста рисования часов с учетом фактора

уровня обследования «Кардиологическое Отделение – Акция – ТЦСОН» (F = 35,26, p = 0,000). Значения теста рисования часов были статистически значимо меньше у пациентов ТЦСОН по сравнению с результатами кардиологического отделения (p = 0,002) и медико-профилактической акции (p = 0,004).

2. При наличии среднего образования у пациентов с артериальной гипертензией старших возрастных групп относительный риск развития когнитивных нарушений (Mini-Mental State Examination менее 24 балла) увеличивался в 13,04 раза по сравнению с лицами с высшим образованием (95% ДИ 1,51–112,93); в 3,85 раза (95% ДИ 1,48–9,98) при наличии ревматоидного артрита в анамнезе; в 3,8 раза (95% ДИ 1,43–10,08) при наличии депрессивных состояний (Шкала депрессии позднего возраста более 5 баллов).

3. Построена модель логистической регрессии прогнозирования вероятного развития синдрома когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией старших возрастных групп в концепции гериатрических синдромов. Чувствительность модели составила 91%, специфичность – 95%.

Список литературы

1. Амирджанова В.Н. Валидация русской версии общего опросника EuroQol – 5D (EQ-5D) // Научно-практическая ревматология. – 2007. – № 3. – С. 69–76.

2. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. – СПб.: Питер, 2001. – 656 с.

3. Двигательная активность в профилактике артериальной гипертонии / Медицинская профилактика и санитарное просвещение / Мет. материал в помощь медработникам. – 2008. – 12 с.

4. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Старческая астения (FRAILTY) как концепция современной геронтологии // Геронтология. – 2013. – № 1. – http://www.gerontology.su/ru/1-2.

5. Наследов А. IBM SSPS Statistics 20 и AMOS: профессиональный статистический анализ данных. – СПб., 2013. – 412 с.

6. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2006. – № 106 (2). – С. 58–62.

7. Baldwin R.C. Лечение депрессии у лиц пожилого возраста // Advances in Psychiatric Treatment – 2002. – № 10. – С. 131–139.

8. Cosentino S., Jefferson A., Chute D.L., Kaplan E., Libon D.J. Clock drawing errors in dementia: neuropsychological and neuroanatomical considerations // Cogn Behav Neurol. – 2004. – Jun. № 17(2). – P. 74–84.

9. Folstein M.F. 'Mini-Mental State': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J Psychiatr Res. – 1975. – № 12. – P. 189–198.

References

1. Amirdzhanova V.N. Validacija russkoj versii obshhego oprosnika EuroQol 5D (EQ-5D) // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2007. no. 3. pp. 69–76.

2. Borovikov V. STATISTICA: iskusstvo analiza dannyh na komp'jutere. Dlja professionalov. SPb.: Piter, 2001. 656 p.

3. Dvigatel'naja aktivnost' v profilaktike arterial'noj gipertonii / Medicinskaja profilaktika i sanitarnoe prosveshhenie / Met. material v pomoshh' medrabotnikam. 2008. 12 p.

4. Il'nickij A.N., Proshhaev K.I. Starcheskaja astenija (FRAILTY) kak koncepcija sovremennoj gerontologii // Gerontologija nauchno-prakticheskij zhurnal. 2013. no. 1. http://www.gerontology.su/ru/1-2.

5. Nasledov A. IBM SSPS Statistics 20 i AMOS: professional'nyj statisticheskij analiz dannyh // S-Pb., 2013. 412 p.

6. Jahno N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B. Narushenija pamjati i vnimanija v pozhilom vozraste / // Zhurn. nevrol. i psihiatr. im. S.S. Korsakova. 2006; 106 (2): 58–62.

7. Baldwin R.C. Lechenie depressii u lic pozhilogo vozrasta // Advances in Psychiatric Treatment 2002. no. 10. pp. 131–139.

8. Cosentino S., Jefferson A., Chute D.L., Kaplan E., Libon D.J. Clock drawing errors in dementia: neuropsychological and neuroanatomical considerations / Cogn Behav Neurol. 2004. Jun. no. 17(2). pp. 74–84.

9. Folstein M.F. 'Mini-Mental State': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. // J Psychiatr Res. 1975. no. 12. pp. 189–198.

Рецензенты:

Павлова Т.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологии, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород;

Перелыгин К.В., д.м.н., старший научный сотрудник, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 12.02.2015.

УДК 618.029:616.12-008

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ

Пешев Л.П., Ляличкина Н.А., Лабзина М.В.

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: Cord-an@yandex.ru

Исследовано с использованием оригинальной методики вагинальной биполярной реогистерографии кровообращение в матке и маточно-плацентарной системе в первой половине беременности у пациенток с артериальной гипотонией. Выявлены расстройства маточно-плацентарной гемодинамики с первого триместра беременности: снижение максимальной скорости наполнения магистральных сосудов (V_{max}), средней скорости наполнения сосудов ($V_{ср}$), скорости оттока венозной крови на стороне плацентации. В динамике беременности отмеченные патологические модуляции кровотока прогрессировали: к концу первой половины беременности дефицит магистрального кровотока в сформировавшейся маточно-плацентарной системе у них составлял 58,2% от нормы, в сосудистом бассейне плацентарного ложа – 37,2%, а задержка оттока венозной крови превышала норму в 2,2 раза. Перечисленные ключевые показатели гемодинамики могут служить объективными маркерами формирующейся плацентарной недостаточности у данного контингента женщин с первого триместра беременности.

Ключевые слова: гипотония беременных, плацентарная недостаточность, маточно-плацентарное кровообращение, вагинальная реогистерография

EARLY DIAGNOSIS OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN PREGNANT WOMEN WITH ARTERIAL HYPOTENSION

Peshev L.P., Lyalichkina N.A., Labzina M.V.

Mordovian state University, N.P. Ogarev, Saransk, e-mail: Cord-an@yandex.ru

Investigated using an original technique of vaginal bipolar reohisterography circulation in the uterus and the uteroplacental system in the first half of pregnancy in patients with arterial hypotension. Identified disorders uteroplacental hemodynamics with the first trimester of pregnancy: reducing the maximum filling rate of major vessels (Vмах.), the average filling rate of vessels (Vmid.), the speed of the outflow of venous blood on the side of placentation. In the dynamics of pregnancy marked pathological modulation of blood flow progressed by the end of the first half of pregnancy shortage of main flow formed in the uteroplacental system they were 58,2% from the norm, in the vascular pool placental bed – 37,2% and delay the outflow of venous blood was above normal in 2,2 times. These key hemodynamic parameters can serve as objective markers formed of placental insufficiency in this group of women from the first trimester of pregnancy.

Keywords: hypotension in pregnancy, placental insufficiency, uterine-placental blood flow, vaginal reohisterography

В последнее десятилетие отмечается повышенный интерес акушеров к проблеме плацентарной недостаточности [1, 3, 8, 9]. Такое внимание обусловлено высокой частотой плацентарной недостаточности (ПН), которая по данным разных авторов встречается в 3–45% беременностей и не имеет тенденции к снижению [6, 7]. Особую важность изучение данной проблемы приобретает у женщин с артериальными дистониями, в частности при гипотонии беременных, когда плод изначально вынужден развиваться в условиях дефицита трофики, обусловленного расстройствами гемодинамики в плаценте [4].

В структуре причин ПН ведущим фактором в настоящее время считается нарушение кровообращения в маточно-плацентарном комплексе, однако, судя по публикациям в печати, ПН диагностируется в основном во второй половине беременности, т.е. при уже сформировавшейся плаценте, когда терапевтические мероприятия затруднены и малоэффективны [2].

В связи с этим разработка способов ранней диагностики ПН, особенно в первом триместре, при начальных стадиях, является актуальной и важной в клиническом отношении задачей акушеров.

Цель исследования – изучение эффективности модифицированного метода вагинальной биполярной реогистерографии в ранней диагностике плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипотонией.

Материал и методы исследования

Для достижения поставленной цели обследованы в динамике 140 пациенток с артериальной гипотонией в сроки беременности 8–20 недель. Контрольную группу составили 40 соматически здоровых беременных, по срокам гестации сопоставимых с пациентками основной группы.

Критериями включения в исследование служили:

– репродуктивный возраст обследуемой – 18–35 лет;

– верифицированный диагноз гипотонии;

– отсутствие других соматических заболеваний и осложнений беременных, способных повлиять на изучаемые показатели;

– письменное добровольное согласие пациентки на участие в исследовании.

Исследование кровообращения в матке проводили модифицированным методом вагинальной биполярной реогистерографии с использованием электрода собственной конструкции [5]. В отличие от других методик данный способ позволяет синхронно регистрировать интенсивность кровотока на стороне формирующейся маточно-плацентарной системы и на интактной стороне матки с первого триместра беременности. Параллельно проводили реографию кровотока в голенях по стандартной методике. Для записи реограмм использовали многоканальный реограф РГ4-01 (Москва). При количественном анализе реограмм на основании полученных результатов вычисляли интегративные показатели $V_{макс}$ и $V_{ср}$ артериального кровотока. Об интенсивности венозного оттока крови судили по показателям Д/А и β. Все результаты анализировали раздельно для каждого канала, по разнице которых определяли интенсивность кровообращения в формирующемся маточно-плацентарном комплексе. Все перечисленные показатели у беременных контрольной группы сравнивали с аналогичными параметрами кровотока у 10 небеременных здоровых женщин – добровольцев репродуктивного возраста (группа сравнения).

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере в программе Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

При клиническом обследовании и изучении анамнеза установлено, что в контрольной группе преобладали молодые женщины активного репродуктивного возраста – 20–29 лет (65,0 %). В основной группе пациенток в возрасте 20–29 лет было 70,7 %, юных беременных 13,0 %, женщин в возрасте 30 лет и старше – 16,3 %.

По данным акушерско-гинекологического и соматического анамнезов обследованные группы были сопоставимы.

По результатам реографических исследований установлено, что у здоровых беременных в первом триместре суммарная $V_{мах.}$ в матке по сравнению с $V_{мах.}$ у небеременных женщин увеличивается в среднем на 35,7 %, при этом на стороне имплантации плодного яйца (СИ) наблюдается относительное снижение $V_{мах.}$ – на 23,5 % по сравнению с противоположной, интактной (ИС) стороной матки.

Аналогичным образом происходит изменение и $V_{ср}$ в матке – увеличение показателя по сравнению с его значением у небеременных женщин на 26,5 %, причем синхронно на СИ отмечается увеличение $V_{ср}$ на 44,6 % по сравнению с билатеральным показателем у небеременных женщин.

В то же время в голенях у них суммарная V_{max}, наоборот, снижается на 34,5 %, но разница показателя на СИ и ИС остается несущественной – на 3,8 % (P > 0,05). Суммарная $V_{ср}$ в голенях при этом также уменьшается – на 13,8 %, а разница ее в голени, соответствующей стороне имплантации плодного яйца в матке (СИ), на 12,6 % уменьшена по отношению к данному показателю в голени, односторонней ИС матки.

При изучении венозного оттока крови установлено, что суммарный показатель Д/А в матке у данной группы женщин в первом триместре был ниже на 13,7 % по сравнению с небеременными, причем на СИ он относительно ИС оставался выше тоже на 13,7 % (P > 0,05).

Согласно другому показателю – β, интенсивность венозного оттока в сумме увеличивалась на 11,8 % по сравнению с β у небеременных, но разница его на СИ и ИС была несущественной, в пределах 0,4 %.

В голенях в эти сроки беременности суммарный Д/А был на 11,1 % выше, чем у небеременных, но значение его на СИ было меньше на 13,2 % по отношению к ИС. Другой показатель венозного компонента кровотока в голенях у здоровых беременных в I триместре – β был только на 2,2 % (P > 0,05) больше, чем у небеременных, а их разница на СИ и ИС также была несущественной – 1,5 % (P > 0,05).

При дальнейшем развитии физиологической беременности, в сроки ее от 13 до 16 недель, когда закончен эмбриогенез и начинается «созревание» плаценты, кровообращение в матке, в маточно-плацентарном звене МПП комплекса и периферическое кровообращение, по нашим данным, претерпевают следующие изменения: общая V_{max} по сравнению с первым триместром уменьшается на 19,8 % (P < 0,05); разница V_{max} на СИ/ИС снижается до 20,4 %. Суммарная $V_{ср}$ в отличие от первого триместра, составляет в среднем 14,9 % (P < 0,05); соотношение $V_{ср}$ СИ/ИС резко увеличивается по сравнению с данным показателем в первом триместре и составляет 52,0 % (P < 0,05); суммарный индекс Д/А снижается на 10,2 % по отношению к показателю в первом триместре (P < 0,05); разница Д/А на СИ/ИС резко увеличивается – на 43,6 % (P < 0,05) в отличие от первого триместра (13,2 %); суммарная β снижена на 7,4 % по сравнению с аналогичным показателем в первом триместре беременности; β на СИ превышает β на ИС на 6,3 % (P > 0,05).

В голенях в этот период артериальное кровообращение V_{max} увеличивается в сумме на 64,7 % (P < 0,05) по сравнению с предыдущими сроками беременности, но $V_{ср}$ при этом ускоряется только на 4,8 % (P > 0,05). Интенсивность V_{max} на СИ на 14,5 % выше, чем в голени на ИС матки, но $V_{ср}$, наоборот, в этой голени несколько ниже (на 4,5 %),

чем $V_{ср}$ в голени, односторонней СИ. Одновременно на 8,9 % повышается суммарный индекс Д/А по отношению к показателю в I триместре беременности, причем разница СИ/ИС этого показателя венозного оттока крови по голеням также увеличивается и достигает 8,2 % (P < 0,05). Но, судя по β, венозный кровоток в голенях в этот период беременности в норме снижается на 8,6 % по сравнению с первым триместром, а разница β СИ/ИС остается незначительной (на 3,8 %; P > 0,05).

Резюме. В сроки 13–16 недель – в период функционального становления плаценты – при физиологической беременности общая интенсивность кровотока в матке снижается, но как адаптационная реакция, резко, более чем наполовину (на 52,0 %) возрастает интенсивность кровотока по сосудам, обеспечивающим кровоснабжение плаценты ($V_{ср}$ на СИ). Синхронно возникает другая адаптационная гемодинамическая реакция – снижение общей скорости венозного оттока крови в матке на фоне относительного повышения его (на 6,3 %) на стороне противоположной имплантации (ИС).

Третья адаптационная реакция гемодинамики в этот период – повышение интенсивности артериального притока в голенях (V_{max}) на 64,7 %, но незначительное увеличение притока крови к тканям по сосудам среднего и мелкого калибра ($V_{ср}$).

Четвертая адаптационная реакция – асинхронность кровотока в голенях: V_{max} в голени на стороне имплантации плодного яйца в матке ускоряется по сравнению с ИС на 14,5 %, причем $V_{ср}$ в этой голени, наоборот, несколько снижена. Этот факт свидетельствует об участии центральных механизмов регуляции кровообращения – рефлекторное повышение его интенсивности на стороне, участвующей в кровоснабжении МП комплекса. Это новое научное положение подтверждается также снижением скорости оттока венозной крови по сосудам голени в этот интервал беременности (на 8,6 %; P < 0,05).

В сроки 17–20 недель нормально развивающейся беременности, когда начинает функционировать полностью сформировавшаяся плацента, интенсивность артериального кровообращения в матке по магистральным сосудам (V_{max}) вновь повышается (на 25,9 %; P < 0,01), причем приток крови к сосудистому бассейну плаценты (V_{max} СИ) увеличивается на 122,4 % по сравнению с ИС матки.

Суммарная $V_{ср}$ увеличивается по сравнению с предыдущими сроками беременности на 12,7 % (P < 0,05). Одновременно на СИ возрастает $V_{ср}$, в среднем на 73,1 % (P < 0,05) по отношению с ИС.

Интенсивность оттока крови по венозному руслу, судя по Д/А, уменьшается на 11,6 %, а по β – на 5,5 % (P < 0,05). На этом фоне разница Д/А на СИ/ИС, характерная для предыдущих сроков, сохраняется и составляет 36,0 % (P < 0,05).

В голенях общая интенсивность артериального притока крови V_{max}) продолжает возрастать и составляет 77,6 % (P < 0,05), что на 7,8 % больше V_{max} в сроки беременности 13–16 недель. При этом отчетливо проявляется латерализация кровотока: в голени одноименной СИ в матке скорость его возрастает на 47,5 % (почти наполовину) по сравнению с противоположной голенью. Заметно, на 13,1 % (в предшествующие сроки беременности только на 4,8 %), увеличивается средняя линейная скорость кровотока ($V_{ср}$), причем возрастание ее в основном (на 28,9 %) наблюдается в конечности, одноименной ИС матки. Одновременно в голенях снижается скорость венозного оттока крови, судя по Д/А, на 13,3 % (P < 0,05) по отношению его в сроки беременности 13–16 недель. При этом в большей степени такая реакция проявляется в голени, противоположной СИ в матке, где Д/А повышается на 7,6 % по сравнению с СИ, а по β – на 8,4 % (в 13–16 нед. разница составляет только 3,8 %), т.е. почти в 2 раза.

Резюме. В конце первой половины физиологически развивающейся беременности адаптационные гемодинамические реакции заключаются: в дополнительном повышении (на 25,0 %) интенсивности кровотока (V_{max}) в матке; в четко выраженной латерализации («перераспределении») в ней гемодинамики – в повышении V_{max} на стороне имплантации на 122,4 % (т.е. более чем в 2 раза) по отношению к кровотоку на ИС; в значительном улучшении кровенаполнения сосудистого бассейна плаценты, ее перфузии – так как, судя по $V_{ср}$, кровоснабжение на СИ возрастает по сравнению с ИС на 73,1 % (т.е. почти на 3/4); скорость оттока венозной крови из МПС, по сравнению с предыдущим интервалом беременности, остается практически неизменной, т.е. повышена в среднем на 36,0 % по отношению к оттоку крови от ИС матки.

Генерализованная адаптационная реакция организма матери в связи с увеличением размеров плаценты и ускорением темпа соматического развития плода в эти сроки беременности заключается в активизации периферической гемодинамики: V_{max} в голенях в сумме увеличивается по сравнению с предшествующим интервалом беременности на 7,8 % (P < 0,05), а по отношению

к показателю в первом триместре – на 77,6%! (P < 0,01).

Вторая физиологическая адаптационная реакция проявляется четко выраженной латерализацией артериального магистрального кровотока: V_{max} в голени, одноименной СИ в матке, выше на 47,5%, чем в противоположной нижней конечности.

Третья адаптационная гемодинамическая реакция касается венозного компонента: снижается скорость оттока крови, причем в большей степени в голени противоположной конечности на СИ в матке.

Так как выявленные нами модуляции гемодинамики наблюдались у женщин с физиологически развивающейся беременностью, мы условно приняли их за нормативные для сравнительного анализа с особенностями гемодинамики у пациенток с артериальной гипотонией.

При гипотонии у беременных в матке уже в начале первого триместра наблюдается значительное (на 50,2% против нормы; P < 0,05) снижение общей V_{max} и заметная разница между V_{max} на СИ и V_{max} на ИС (на 14,1%; P < 0,05), которая в сравнении с нормой больше на 37,6% (P < 0,05). В связи с этим значительно, на 22,1% относительно нормы снижается суммарная $V_{ср}$ (P < 0,05). Одновременно более чем наполовину (на 62,8%; P < 0,05) возникает разница $V_{ср}$ СИ по отношению $V_{ср}$ ИС (т.е. включается биомеханизм «приоритетного» распределения крови в матке), в итоге чего данный показатель превышает норматив для первого триместра беременности, в среднем на 18,1% (P < 0,05). Реакция венозных сосудов матки проявляется в снижении индекса Д/А на 12,4% против нормы (P < 0,05), причем «реакция» индексов Д/АСИ и Д/АИС также уменьшается и становится ниже нормы на 16,8% (P < 0,05). При этом обращает внимание увеличение суммарного β (на 5,6% по сравнению с нормативом), что указывает на некоторую задержку оттока крови из матки уже в первом триместре беременности.

В голенях в этот период наблюдается незначительное, на 3,4%, ускорение суммарной V_{max} при значительной на 38,9% (P < 0,05) разнице V_{max} на СИ по отношению к V_{max} на ИС. Несмотря на такую общую реакцию, суммарная $V_{ср}$ остается ниже нормы на 42,9% (почти наполовину!), а разница $V_{ср}$ в голени на стороне имплантации плодного яйца в матке (на СИ) оказывается меньше на 14,9% скорости в голени на ИС, что меньше нормы на 2,3% (P > 0,05). Реакция венозного звена кровообращения заключается в снижении индекса $Д/А_{сумм}$, в среднем на 15,0% (P < 0,05), что превышает нормативный показатель на 14,0% (P < 0,05). Достоверность такой реакции подтверждается также повышением $\beta_{сумм}$ на 14,9% против нормы (P < 0,05).

Резюме. При гипотонии беременных с начальных сроков гестации наблюдается выраженная недостаточность артериального притока крови к участку локализации плодного яйца в матке, которая не компенсируется даже за счет повышенной «латерализации» гемодинамики в ней; синхронно отмечается также снижение тонуса сосудов венозного русла и задержка оттока крови от матки. Причиной такой патологии служат общие расстройства периферической гемодинамики – низкой (наполовину ниже нормы) линейной скорости кровотока в голенях и изначально низким тонусом венозных сосудов в них.

В 13–16 недель скорость наполнения магистральных сосудов в матке у беременных основной группы остается ниже нормы на 16,9% (P < 0,05). Как компенсаторно-защитная реакция, направленная на васкуляризацию и попытку нормализации кровоснабжения плацентарного ложа, в этот период у них наблюдается высокая разница (на 36,1%; P < 0,05) V_{max} на СИ по сравнению с V_{max} на ИС, что превышает норматив на 15,7% (P < 0,05). Аналогичная ситуация возникает и с линейной средней скоростью кровотока ($V_{ср}$), которая, несмотря на увеличение (на 22,0%; P < 0,05) по сравнению с $V_{ср}$ в первом триместре, остается ниже нормы для настоящего срока беременности на 8,2% (P < 0,05). Как дополнительная компенсаторная гемодинамическая реакция в этот период на 36,1% (P < 0,05) увеличена разница $V_{ср}$ СИ по отношению $V_{ср}$ ИС, которая является недостаточной, так как уровень ее на 15,9% (P < 0,05) ниже нормативного. В значительной степени ухудшаются показатели венозного оттока крови: суммарный Д/А снижен на 40,9% (P < 0,05), при этом разница Д/АСИ по отношению к Д/АИС превышает норму на 78,0% (P < 0,05) и больше аналогичного показателя в предыдущие сроки беременности на 35,5% (P < 0,05). О нарушении оттока венозной крови свидетельствует и β, которая на 14,2% выше нормативного значения (P < 0,05).

В голенях также наблюдается недостаточность кровообращения: V_{max} снижена на 53,6% (P < 0,05), причем разница V_{max}СИ и V_{max}ИС меньше нормы на 4,7%. На этом фоне суммарная $V_{ср}$ несколько превышает (на 8,7%) нормативный показатель, при этом разность $V_{ср}$ в голени на СИ по отношению к $V_{ср}$ на ИС на 12,7% превышает разницу данных параметров кровотока в предыдущие сроки беременности (P < 0,05).

О значительных нарушениях венозного кровообращения в голенях в этот период свидетельствуют высокие показатели суммарного Д/А (на 38,0 % больше нормы) и β (на 105,7 %! превышает норматив; P < 0,05)).

Резюме. В 13–16 недель у беременных с артериальной гипотензией наблюдаются более выраженные нарушения кровообращения в матке, в сосудистом бассейне маточно-плацентарной системы и в периферической гемодинамике: резко, наполовину по отношению к норме, снижается артериальное кровоснабжение, в 2 раза ухудшается венозный отток крови, недостаточно функционируют компенсаторно-защитные реакции по нормализации кровоснабжения маточно-плацентарного комплекса.

В 17–20 недель гемодинамика у данного контингента беременных претерпевает дополнительные изменения: скорость максимального наполнения сосудов V_{max} снижена на 38,3 % (P < 0,05); разница V_{max}СИ и V_{max}ИС уменьшена на 10,9 % относительно нормы (P < 0,05); средняя линейная скорость артериального кровотока $V_{ср}$ снижена на 27,5 % относительно нормы; при этом разница $V_{ср}$СИ/ $V_{ср}$ИС составляет 19,1 % (P < 0,05), что меньше нормы на 54,0 % (P < 0,05).

Сохраняются описанные выше расстройства венозного компонента кровообращения: суммарный Д/А увеличен по сравнению с нормативным показателем на 56,8 % (P < 0,05), при этом разница Д/А СИ /Д/А ИС составляет 7,8 % (P < 0,05), что в итоге превышает нормальный уровень на 43,8 % (P < 0,05). Достоверность такой патологической модификации венозного кровообращения в матке подтверждается высоким β – на 35,8 % выше нормы при отсутствии достаточной латерализации кровотока – разница β СИ/β ИС составляет лишь 2,8 % (P > 0,05), что превышает норму только на 6,2 % (P > 0,05).

В голенях в эти сроки беременности также наблюдаются выраженные нарушения кровообращения: суммарная V_{max} ниже нормы на 58,4 % (P < 0,05); отсутствует разница артериального кровоснабжения голеней V_{max}СИ/V_{max}ИС, которая у здоровых беременных в эти сроки беременности составляет 37,8 % (P < 0,05); средняя линейная скорость артериального кровотока в суммарном выражении $V_{ср}$ не отличается от таковой у здоровых беременных, но разница $V_{ср}$СИ/$V_{ср}$ИС выше нормы на 23,5 % (P < 0,05); сохраняется высокий (на 41,4 % больше нормы) суммарный коэффициент Д/А при относительно небольшой разнице Д/АСИ/Д/АИС в соответствующих нижних конечностях (на 6,6 %; P > 0,05); как и в предшествовавшие сроки беременности. Остается очень высоким суммарный показатель β – на 104,6 % выше нормативного, а также разница β СИ/β ИС – на 26,0 % (P < 0,05).

Резюме. В конце первой половины беременности у пациенток с гипотонией сохраняются выраженные однотипные патологические сдвиги кровообращения в матке, в маточно-плацентарном комплексе и в периферической гемодинамике: более чем наполовину снижен артериальный кровоток, на 1/3 в матке и в 2 раза в голенях затруднен отток венозной крови. Нарушенная вегетативная регуляция модификаций кровоснабжения, характерная в этот период физиологического развития беременной, обусловливает и клиническую манифестацию плацентарной недостаточности.

Развитие плацентарной недостаточности у женщин с артериальной гипотонией происходило на фоне снижения артериального кровотока в матке. Однако в этой группе беременных сохранялась физиологическая асимметрия кровотока с формированием более интенсивного систолического притока на СИ во все сроки беременности. Характерным оказалось симметричное снижение венозного оттока из матки на обеих сторонах. В голенях при артериальной гипотонии также происходило ухудшение как венозного, так и артериального компонентов кровотока. На фоне усиления парасимпатической регуляции, снижения тонуса периферических сосудов и ухудшения оттока крови компенсаторным механизмом является депонирование крови в формирующемся маточно-плацентарном комплексе, что способствует относительному улучшению метаболизма в патологических условиях.

Приведенные результаты показали, что примененная нами технология является достоверным методом ранней диагностики плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипотонией.

Список литературы

1. Быстрицкая Т.С. Прогнозирование плацентарной недостаточности у беременных с нарушением становления менструальной функции в пубертатном периоде / Т.С. Быстрицкая, Н.Н. Штель, Д.С. Лысяк // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 42. – С. 55–59.

2. Волик Н.К. Методологические аспекты допплерометрической оценки маточно-плацентарной гемодинамики / Н.К. Волик, Т.М. Бабкина // Здоровье женщины. – 2012. – № 3 (69). – С. 164.

3. Коколина В.Ф. Фетоплацентарная недостаточность (патогенез, диагностика, терапия, профилактика): руководство для врачей / В.Ф. Коколина, А.В. Картелишев, О.А. Васильева. – М.: ИД Медпрактика-М, 2006. – 224 с.

4. Пестрикова Т.Ю. Характеристика основных показателей функционирования фетоплацентарного комплек-

са у беременных женщин с артериальной гипотензией / Т.Ю. Пестрикова, О.Л. Ильиных, Е.А. Юрасова // Дальневосточный мед. журнал. – 2012. – № 3. – С. 36–40.

5. Рационализаторское предложение: Метод ранней диагностики расстройств кровотока в матке при рвоте беременных. Удостоверение № 913 по Мордовскому государственному университету им. Н.П. Огарева от 12.03.2001. Пешев Л.П., Ляличкина Н.А.

6. Савельева Г.М. Прогностическая значимость нарушения маточно-плацентарного кровообращения в I триместре беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом / Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 7. – С. 4–8.

7. Филиппов О.С. Плацентарная недостаточность. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 160 с.

8. Burton G.J. Regulation of vascular growth and function in the human placenta / G.J. Burton, D.S. Charnock-Jones, E. Jauniaux // Reproduction. – 2009. – № 138. – P. 895–902.

9. Hayward C.E. Effect of maternal age and growth on placental nutrient transport: potential mechanisms for teenagers' predisposition to small-for-gestational-age birth? / C.E. Hayward, S.L. Greenwood, C.P. Sibley, P.N. Baker, J.R.G. Challis, R.L. Jones // Am J. PhysiolEndocrinol. Metab. – 2012. – № 302 (2). – P. 233–242.

References

1. Bystrickaja T.S. Prognozirovanie placentarnoj nedostatochnosti u beremennyh s narusheniem stanovlenija menstrual'noj funkcii v pubertatnom periode / T.S. Bystrickaja, N.N. Shtel', D.S. Lysjak // Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija. 2011. no. 42. pp. 55–59.

2. Volik N.K. Metodologicheskie aspekty dopplerometricheskoj ocenki matochno-placentarnoj gemodinamiki / N.K. Volik, T.M. Babkina // Zdorov'e zhenshhiny. 2012. no. 3 (69). pp. 164.

3. Kokolina V.F. Fetoplacentarnaja nedostatochnost' (patogenez, diagnostika, terapija, profilaktika): rukovodstvo dlja vrachej / V.F. Kokolina, A.V. Kartelishev, O.A. Vasil'eva. M.: ID Medpraktika-M, 2006. 224 p.

4. Pestrikova T.Ju. Harakteristika osnovnyh pokazatelej funkcionirovanija fetoplacentarnogo kompleksa u beremennyh zhenshhin s arterial'noj gipotenziej / T.Ju. Pestrikova, O.L. Il'inyh, E.A. Jurasova // Dal'nevostochnyj med.zhurnal. 2012. no. 3. pp. 36–40.

5. Racionalizatorskoe predlozhenie: Metod rannej diagnostiki rasstrojstv krovotoka v matke pri rvote beremennyh. Udostoverenie no. 913 po Mordovskomu gosudarstvennomu universitetu im. N.P.Ogareva ot 12.03.2001. Peshev L.P., Ljalichkina N.A.

6. Savel'eva G.M. Prognosticheskaja znachimost' narushenija matochno-placentarnogo krovoobrashhenija v I trimestre beremennosti u pacientok s otjagoshhennym akusherskim anamnezom / Savel'eva G.M., Bugerenko E.Ju., Panina O.B. // Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2013. no. 7. pp. 4–8.

7. Filippov O.S. Placentarnaja nedostatochnost. M.: MEDpress-inform, 2009. 160 p.

8. Burton G.J. Regulation of vascular growth and function in the human placenta / G.J. Burton, D.S. Charnock-Jones, E. Jauniaux // Reproduction. 2009. no. 138. pp. 895–902.

9. Hayward C.E. Effect of maternal age and growth on placental nutrient transport: potential mechanisms for teenagers' predisposition to small-for-gestational-age birth? / C.E. Hayward, S.L. Greenwood, C.P. Sibley, P.N. Baker, J.R.G. Challis, R.L. Jones // Am J. PhysiolEndocrinol. Metab. 2012. no. 302 (2). pp. 233–242.

Рецензенты:

Зорькина А.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и функциональной диагностики, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск;

Мосина Л.М., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 19.02.2015.

УДК 612.014:612.014.5

ОЦЕНКА ВЕГЕТАТИВНОГО РЕАГИРОВАНИЯ ОРГАНИЗМА ЮНОШЕЙ В УСЛОВИЯХ СИБИРИ

[1,2]Пуликов А.С., [1]Москаленко О.Л., [3]Мейнгот Я.Я.

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, e-mail: Pulik_off@mail.ru; gre-ll@mail.ru;
[2]ФГБОУ ВПО «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева», филиал в г. Железногорске;
[3]Университет Российской академии образования, Красноярск

Проведено обследование 305 юношей г. Красноярска антропометрическими и функциональными методами с целью выявления конституциональных особенностей вегетативного обеспечения деятельности организма юношей в условиях Сибири. Установлено, что у юношей разных типов телосложения (по Рис-Айзенку) выявлена высокая реакция артериальных сосудов, преобладание симпатического и смешанного влияния вегетативной нервной системы с нормальной вегетативной реактивностью и согласованной деятельностью висцеральных систем. В то же время на физическую нагрузку у юношей астенического типа отмечается выраженное симпатическое влияние, слабое симпатическое и умеренное парасимпатическое влияние у юношей нормостеников, умеренные симпатическое и парасимпатическое влияния у юношей пикников. У пикников при преобладании парасимпатического тонуса отмечается повышенная вегетативная реактивность и нарушения межсистемных отношений.

Ключевые слова: юноши, тип телосложения, вегетативный тонус, вегетативная реактивность, индекс Кетле², Сибирь

EVALUATION VEGETATIVE REACTION BODY YOUTH UNDER CONDITIONS OF SIBERIA

[1,2]Pulikov A.S., [1]Moskalenko O.L., [3]Meyngot Y.Y.

[1]Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of medical problems of the North», Krasnoyarsk, e-mail: Pulik_off@mail.ru; gre-ll@mail.ru;
[2]Federal State Educational Institution of Higher Professional Education «Krasnoyarsk State Pedagogical University. V.P. Astaf'eva», branch in Zheleznogorsk;
[3]University of the Russian Academy of Education, Krasnoyarsk

A survey of 305 young men Krasnoyarsk anthropometric and functional methods to detect constitutional features of vegetative support activities of the body of young men in Siberia. Found that young people of different body types (for Rees-Eysenck) revealed high response of blood vessels, the predominance of sympathetic and mixed influence of the autonomic nervous system with normal autonomic reactivity and coordinated the activities of visceral systems. At the same time physical activity in boys asthenic type a marked sympathetic influence, weak and moderate sympathetic parasympathetic influence young men normostenik moderate sympathetic and parasympathetic influence young men picnic. At the picnic with the prevalence of parasympathetic tone marked by a rise autonomic reactivity and violations of intersystem relations.

Keywords: boys, body type, vegetative tone, vegetative reactivity, index Ketle2, Siberia

Важная роль в жизнедеятельности организма принадлежит вегетативной нервной системе. Вегетативное обеспечение связывает между собой деятельность висцеральных и соматических органов и в целом отражает особенности и резервы адаптации организма [8, 15]. Вегетативный тонус означает ту деятельность организма, посредством которой регулируется деятельность всех органов в целях поддержания жизни и уравновешения внешних воздействий. Из этого определения следует, что вегетативный тонус нельзя рассматривать как абсолютное преобладание одной функции, которое анатомически связано с одним, не всегда однозначно выделяемым отделом нервной системы, но следует рассматривать как характерный вид деятельности, затрагивающей организм целиком, которая с использованием всех механизмов, регулирующих жизненные процессы (нервных и гуморальных), дает возможность организму решать задачи актуальной адаптации [14].

Вегетативный тонус и реактивность дают представление о гомеостатических возможностях организма, вегетативное обеспечение деятельности – об адаптивных механизмах. В обеспечении тонуса активно участвуют регуляторные аппараты, поддерживающие метаболическое равновесие, соотношение между

симпатической и парасимпатической системами. Чаще всего в практике исследуют показатели сердечно-сосудистой системы и дыхания, так как они легче, чем другие, регистрируются с помощью современных приборов [1, 9, 7, 2].

При изучении аспектов адаптации в различных экологических условиях у людей разного возраста установлено, что студенты Северного международного университета характеризуются астеничностью телосложения, повышенным артериальным давлением и сниженным адаптационным потенциалом [12]. У юношей г. Магадана наблюдается некоторое снижение функциональных резервов сердечно-сосудистой системы. Избыточная масса тела с повышенным общим содержанием жира в теле выявляет отчетливое снижение функциональных резервов кардио-респираторной системы [11]. Также большую степень функционального напряжения организма в условиях Севера испытывают дети крайних соматотипов – астенического и дигестивного [3, 5], в условиях техногенного загрязнения – юноши пикнического соматотипа [8].

Особое беспокойство в настоящее время вызывают тенденции в ухудшении здоровья школьников и студентов юношеского возраста, так как темпы морфофункционального развития и состояние их здоровья зависят не только от генофонда, но и в значительной степени от ряда факторов окружающей среды [4].

Цель: выявить конституциональные особенности вегетативного обеспечения деятельности организма юношей в условиях Сибири.

Материал и методы исследования

Объектом исследования служили 305 юношей-студентов г. Красноярска от 17 до 21 года, согласно схеме возрастной периодизации онтогенеза человека – юношеский возраст. Все юноши являлись европеоидами. Средний возраст обследованных юношей составил 18,77 ± 0,28 года. Обследования проводились на добровольной основе и с учетом информированного согласия, стандартным набором антропометрических инструментов и физиологических приборов, прошедших метрическую поверку, по общеизвестным и принятым методикам (W.L. Rees-H.J. Eysenck (1945), Эрисмана, Рорера, массы тела (Кетле2) [6, 13].

Для определения вегетативного обеспечения организма широко используются кардиоинтервалография (КИГ) и интегральные показатели. Определение минутного объема крови (МОК) проводили непрямым способом Лилье – Штрандера и Цандера, активацию и реактивность вегетативной нервной системы, межсистемные соотношения определяли по индексу Кердо, Даньини – Ашнера, Хильдебранта [1].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «STATISTIKA v.6.0», «Microsoft Excel».

Результаты исследования и их обсуждение

По типам телосложения установлено, что 60,34 % юношей относится к астеникам, 32,54 % – к нормостеникам, 7,12 % – к пикникам. Астеники имели средний рост 180,14 ± 0,57 см, массу тела 67,96 ± 1,20 кг, индекс массы тела 20,93 ± 0,59 кг/м^2, индекс плотности тела (Рорера) на нижней границе нормы (11,64 ± 0,48 кг/м^3). Средний рост нормостеников со статистической значимостью не отличался от астеников – 179,90 ± 0,52 см, однако нормостеники были примерно на 3,5 кг тяжелее астеников (71,31 ± 1,44 кг), но индекс массы тела находился также в пределах нормы (21,76 ± 0,57 кг/м^2), как и индекс Рорера (12,11 ± 0,39 кг/м^3). У пикников средний рост со статистической значимостью был выше (182,71 ± 0,44 см), как и масса тела (86,00 ± 1,63 кг), что соответствовало величине индекса массы тела, равной 26,01 ± 0,79 кг/м^2, и относилось по индексу Кетле^2 рекомендаций ВОЗ к избыточной массе тела. Индекс Рорера был также значительно выше нормы (14,12 ± 0,64 кг/м^3) за счет увеличения костно-жировой и мышечной масс. При этом у 33,34 % юношей-пикников отмечалась избыточная масса тела и у 14,28 % юношей – ожирение. Избыточная масса тела наблюдалась среди и астеников (5,62 %), и нормостеников (14,58 %), что, по-видимому, связано с условиями труда и быта студентов, среди которых основное место занимают гиподинамия и несбалансированное питание.

Пропорциональность развития грудной клетки, рассчитанная по индексу Эрисмана, у астеников – 0,83 ± 0,64 и свидетельствует, что у большинства астеников узкая грудная клетка и вполне соответствует астеническому типу телосложения. У всех нормостеников грудная клетка развита более пропорционально (3,86 ± 0,87), у всех пикников – широкая грудная клетка (11,81 ± 0,25), что соответствует пикническому типу телосложения.

Анализ расчета минутного объема крови, вегетативного тонуса и вегетативной реактивности показал, что в группе астеников ЧСС в покое равно 77,27 ± 1,68 уд./мин, повышается после нагрузки до 88,69 ± 1,63 уд./мин и существенно снижается после рефлекса Даньини – Ашнера (82,20 ± 1,34 уд./мин). Артериальное давление (АДс) систолическое в покое – 120,28 ± 1,04 мм рт.ст.; АД диастолическое (АДд) – 72,92 ± 0,91 мм рт.ст., АД пульсовое (АДп) – 48,8 мм рт.ст. После физической нагрузки происходило незначительное повышение только

АДс – 124,79 ± 0,97 мм рт.ст., АДд даже несколько снижалось (70,40 ± 1,13 мм рт.ст.), АДп – 54,36 мм рт.ст. После рефлекса Даньини – Ашнера со статистической значимостью снижалось только АДс и АДп (АДс – 118,19 ± 1,05 мм рт.ст., АДд – 69,40 ± 1,16 мм рт.ст., АДп – 48,8 мм рт.ст.).

У юношей нормостенического и пикнического типов телосложения от состояния покоя до состояния нагрузки и после рефлекса Даньини – Ашнера происходили аналогичные изменения в показателях, как и юношей астенического типа, но были и некоторые особенности. АДс повышалась в покое от астеников к нормостеникам (123,91 ± 1,53 мм рт.ст.) и пикникам (127,05 ± 0,93 мм рт.ст.), как и ЧСС. АДд у нормостеников в покое было даже ниже (70,83 ± 1,28 мм рт.ст.), чем у астеников и тем более пикников (75,19 ± 0,84 мм рт.ст.), АДп было довольно высоким: у астеников – 48,8 мм рт.ст., у нормостеников – 53,1 мм рт.ст., у пикников – 51,9 мм рт.ст.

При физической нагрузке возрастали показатели АДс, АДп и ЧСС от астеников к нормостеникам и пикникам, но снижалось АДд у юношей астенического и пикнического типов телосложения. Очень наглядны изменения АДп: у астеников – 54,4 мм рт.ст., у нормостеников – 55,0 мм рт.ст, у пикников – 63,7 мм рт.ст.

После рефлекса Даньини – Ашнера у всех соматотипов происходило существенное снижение показателей АДс, АДп и ЧСС, за исключением АДд, которое у юношей нормостеников не снижалось (70,38 ± 1,23 мм рт.ст.), у астеников снижение не имело статистической значимости (69,40 ± 1,16 мм рт.ст.), у пикников происходило даже статистически значимое повышение (73,83 ± 1,22 мм рт.ст.). АДп опускалось до уровня покоя или несколько ниже: у астеников – 48,8 мм рт.ст., у нормостеников – 49,5 мм рт.ст., у пикников – 49,0 мм рт.ст.

Расчет минутного объема крови показал, что у астеников МОК в покое был равен 3805,59 ± 20,71 л, после физической нагрузке МОК возрастал (4936,64 ± 19,43 л) и после рефлекса Даньини – Ашнера МОК снижался (4261,61 ± 14,04 л), но не достигал величин МОК в покое, что в целом свидетельствует о повышенном симпатическом тонусе у юношей астеников. Повышение симпатического тонуса подтверждается также индексом Кердо, который у юношей астеников в покое составляет 2,34 ± 0,8, резко повышается после физической нагрузки на 16,16 ± 3,97 ед., но снижается после рефлекса Даньини – Ашнера лишь на 4,15 ± 3,86 ед. Вегетативная реактивность находилась в пределах нормы. Данные показатели индекса Кердо удостоверяют выраженное симпатическое влияние на физическую нагрузку и слабое снижение после рефлекса Даньини – Ашнера.

Все данные величины указывают на то, что юноши астенического типа деятельности вегетативной нервной системы находятся в состоянии, близком к равновесному, с нормальной или несколько повышенной вегетативной реактивностью, симпатическим вегетативным тонусом и согласованной деятельностью висцеральных систем. Однако высокое пульсовое давление у молодых людей является серьезным сигналом о наличии сердечно-сосудистых проблем, так как пульсовое давление выше 40 мм рт.ст. считается отклонением от нормы [10].

У нормостеников МОК в покое был равен 4407,39 ± 17,91 л, после физической нагрузки МОК возрастал (4950,68 ± 19,50 л) и после рефлекса Даньини – Ашнера МОК (4137,83 ± 15,09 л) снижался ниже величины индекса в покое, свидетельствуя о значительном влиянии парасимпатического тонуса, что подтверждается и индексом Кердо, который у юношей-нормостеников в покое составлял 12,71 ± 0,87, слабо повышался после физической нагрузки на 4,94 ± 2,79 ед. и умеренно снижался после рефлекса Даньини – Ашнера (на 7,4 ± 4,96 ед.). Данные показатели индекса Кердо также говорят о повышенном симпатическом и умеренном парасимпатическом влиянии на физическую нагрузку у юношей нормостеников. ЧСС после нагрузки и после рефлекса Даньини – Ашнера изменялась на 6–9 сокращений в минуту, что указывает на неизмененную физиологическую вегетативную реактивность. Индекс Хильдебранта находится на уровне 4,7 ± 0,02. В целом для юношей нормостенического типа характерны повышенный симпатический тонус при нормальной вегетативной реактивности и согласованной деятельности висцеральных систем. Высокое АДп является следствием потери адекватной реакции сосудов и предиктором потери их упругости и эластичности.

У пикников МОК в покое составлял 4304,21 ± 28,63 л, после физической нагрузки МОК возрастал (5470,32 ± 19,13 л) и после рефлекса Даньини – Ашнера МОК (4124,83 ± 18,53 л) снижался ниже величины индекса в покое, свидетельствуя о значительном размахе вегетативного влияния на физическую нагрузку и существенном парасимпатическом противодействии. Вегетативная реактивность находилась в пределах нормы или была снижена при симпатическом влиянии и повышена при парасимпатическом тонусе.

Индекс Кердо у юношей пикников в покое составлял 9,29 ± 0,28, умеренно повышался после физической нагрузки (на 8,46 ± 2,21 ед.) и более существенно снижался после рефлекса Даньини – Ашнера (на 10,87 ± 5,85 ед.). Данные показатели АДп, индекса Кердо также говорят об умеренном симпатическом и более выраженном парасимпатическом влиянии на физическую нагрузку у юношей-пикников по сравнению с юношами нормостениками и астениками. Индекс Хильдебранта несколько выше нормы (5,24 ± 0,02) при более тесном 50 % квартильном разбросе (4,17–5,44) и тем самым, не отрицая нарушений межсистемных отношений, предполагает повышенный симпатический и смешанный вегетативный тонус при нормальной вегетативной реактивности. Напряжение реакции сосудов может приводить впоследствии к потере адекватной реакции сосудов, их упругости и эластичности, артериальной жесткости и увеличению скорости пульсовой волны.

Заключение

В г. Красноярске у юношей разных типов телосложения (по Рис-Айзенку) выявлены высокая реакция сосудов, преобладание симпатического и смешанного влияния вегетативной нервной системы с нормальной вегетативной реактивностью и согласованной деятельностью висцеральных систем. В то же время на физическую нагрузку у юношей астенического типа отмечается выраженное симпатическое влияние, слабое симпатическое и умеренное парасимпатическое влияние у юношей-нормостеников, умеренные симпатическое и парасимпатическое влияния у юношей-пикников. Большую степень функционального напряжения организма в условиях Сибири испытывают пикники, у которых при преобладании парасимпатического тонуса отмечается повышенная вегетативная реактивность и нарушения межсистемных отношений.

Список литературы

1. Вейн А.М. Вегетативные растройства: Клиника. Лечение. Диагностика. – М.: Мед. информ. агентство. – 2003. – 752 с.

2. Пуликов А.С., Москаленко О.Л. Конституциональные особенности кардио-респираторной системы и адаптационные возможности юношей // В мире научных открытий. – 2012. – № 5.3. – С. 87–111.

3. Копосова Т.С. Соматотипы и особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у 11–12-летних детей, проживающих в условиях приполярного региона / Т.С. Копосова, С.Ф. Лукина, И.А. Савенкова // Экология чел. – 2008. – № 5. – С. 21–27.

4. Литовченко О.Г. Онтогенетические и адаптационные аспекты морфофункционального состояния учащихся г. Сургута в условиях лечебной деятельности // Успехи современ. естествознан. – 2006. – № 2. – С. 45.

5. Лукина С.Ф. Соматотипы и морфофункциональный статус детей дошкольного возраста г. Архангельска / С.Ф. Лукина, Л.В. Бец, Т.С. Копосова // Экология чел. – 2006. – № 8. – С. 24–28.

6. Мартиросов Э.Г. Технологии и методы определения состава тела человека / Э.Г. Мартиросов, Д.В. Николаев, С.Г. Руднев. – М.: Наука, 2006. – 248 с.

7. Основные представления о синдроме вегетативной дистонии у детей и принципах лечения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://medi.ru/doc/j0108035.htm (дата обращения 2.02.2015.)

8. Пуликов А.С., Москаленко О.Л., Зайцева О.И. Особенности адаптации организма юношей в возрастном аспекте в различных экологических условиях // В мире научных открытий. – 2011. – № 5. – С. 76–83.

9. Яскевич Р.А., Деревянных Е.В., Поликарпов Л.С. и др. Оценка качества жизни у пожилых мигрантов Крайнего Севера в период реадаптации к новым климатическим условиям // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26. – № 4. – С. 652–657.

10. Пульсовое давление как зеркало здорового сердца [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://blog.ubr.ua/zdorove/ulsovoe-davlenie-kak-zerkalo-zdorovogo-serdca-6096 (дата обращения 2.02.2015.)

11. Суханова И.В. Взаимосвязь морфофункциональных показателей и типов гемодинамики у юношей Северо-Востока России / И.В. Суханова, А.Я. Соколов // Экология человека. – 2008. – № 5. – С. 36–39.

12. Суханова И.В. Показатели морфофункционального развития студентов СМУ в зависимости от типа телосложения / И.В. Суханова, А.Я. Соколов // Вестн. Северного международн. университета. – 2006. – Т.6, № 6. – С. 89–92.

13. Пуликов А.С., Москаленко О.Л. Физическое развитие и мужской гипогонадизм у юношей в условиях центральной Сибири // В мире научных открытий. – 2012. – № 2.2. – С. 128–142.

14. Kérdö I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage // Acta neurovegetativa. – 1966. – Vol. 29, № 2. – P. 250–268.

15. Qpovozrastny dynamics of physical development and adaptation opportunities of young men of Siberia. Moskalenko O.L., Pulikov A.S. В сборнике: Applied and Fundamental Studies Proceedings of the 2nd International Academic Conference. Publishing House «Science and Innovation Center», and the International Journal of Advanced Studies. – 2013. – С. 107–112.

References

1. Wayne A.M. Vegetative rastrojstva Clinic. Treatment. Diagnosis. Moskow: Honey. Inf. Agency, 2003. 752 p.

2. Constitutional especially cardio-respiratory system and adaptability of young men. Pulikov A.S., Moskalenko O.L. *In the world of scientific discoveries.* 2012. no. 5.3. pp. 87–111.

3. Koposova T.S. Somatotipy i osobennosti vegetativnoy regulyatsii serdechnogo ritma u 11–12 letnikh detey, prozhivayushchikh v usloviyakh pripolyarnogo regiona. *Ekologiya chel.* 2008. no. 5. pp. 21–27.

4. Litovchenko O.G. Ontogeneticheskie i adaptatsionnye aspekty morfofunktsional'nogo sostoyaniya uchashchikhsya g. Surguta v usloviyakh lechebnoy deyatel'nosti. *Uspekhi sovremen. estestvoznan*. 2006. no. 2. pp. 45.

5. Lukina S.F., Bets L.V., Koposova T.S .Somatotipy i morfofunktsional'nyy status detey doshkol'nogo vozrasta g. Arkhangel'ska. *Ekologiya chel.* 2006. no. 8. pp. 24–28.

6. Martirosov E.G., Nikolaev D.V., Rudnev S.G. Technologies and methods for determining the composition of the human body. Moskow: Science, 2006. 248 p.

7. Osnovnye predstavleniya o sindrome vegetativnoy distonii u detey i printsipakh lecheniya *[Elektronnyy resurs*]. – Rezhim dostupa: http://medi.ru/doc/j0108035.htm (data obrashcheniya 2.02.2015.)

8. Osobennosti adaptatsii organizma yunoshey v vozrastnom aspekte v razlichnykh ekologicheskikh usloviyakh. Pulikov A.S., Moskalenko O.L., Zaytseva O.I. *V mire nauchnykh otkrytiy.* 2011. no. 5. pp. 76–83.

9. Otsenka kachestva zhizni u pozhilykh migrantov kraynego severa v period readaptatsii k novym klimaticheskim usloviyam. Yaskevich R.A., Derevyannykh E.V., Polikarpov L.S. et al. *Uspekhi gerontologii.* 2013. T. 26. no. 4. pp. 652–657.

10. Pul'sovoe davlenie kak zerkalo zdorovogo serdtsa [*Elektronnyy resurs*]. – Rezhim dostupa: http://blog.ubr.ua/zdorove/ulsovoe-davlenie-kak-zerkalo-zdorovogo-serdca-6096 (data obrashcheniya 2.02.2015.).

11. Sukhanova I.V., Sokolov A.Ya. Vzaimosvyaz' morfofunktsional'nykh pokazateley i tipov gemodinamiki u yunoshey Severo-Vostoka Rossii. *Ekologiya cheloveka*. 2008. no. 5. pp. 36–39.

12. Sukhanova I.V., Sokolov A.Ya. Pokazateli morfofunktsional nogo razvitiya studentov SMU v zavisimosti ot tipa teloslozheniya. *Vestn. Severnogo mezhdunarodn. universiteta*. 2006. T.6, no. 6. pp. 89–92.

13. Fizicheskoe razvitie i muzhskoy gipogonadizm u yunoshey v usloviyakh tsentral'noy Sibiri. Pulikov A.S., Moskalenko O.L. *V mire nauchnykh otkrytiy.* 2012. no. 2.2. pp. 128–142.

14. Kérdö I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. *Acta neurovegetativa*. 1966. Vol. 29, no. 2. pp. 250–268.

15. Qpovozrastny dynamics of physical development and adaptation opportunities of young men of Siberia. Moskalenko O.L., Pulikov A.S. В сборнике: Applied and Fundamental Studies Proceedings of the 2nd International Academic Conference. Publishing House «Science and Innovation Center», and the International Journal of Advanced Studies. 2013. pp. 107–112.

Рецензенты:

Игнатова И.А., д.м.н., профессор кафедры специальной психологии, ГОУ ВПО «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева», г. Красноярск;

Смирнова О.В., д.м.н., зав. лабораторией клинической патофизиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 19.02.2015.

УДК 576.3:618.36.-002.6

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПАТОМОРФОЗ ДЕЦИДУАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПЛАЦЕНТЫ ПРИ УРЕАПЛАЗМОЗЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Пуликов А.С., Перетятько О.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, e-mail: peretyatkoolga@mail.ru

Цель настоящего исследования – оценить эффект лечения уреаплазмоза во время беременности в сравнении с уреаплазмозом, не леченным во время беременности. Методом гисто-стереометрии было исследовано 3000 децидуальных клеток из различных зон плаценты от родильниц, беременность которых была осложнена уреаплазмозом направленной и ненаправленной терапии. В результате исследования было выяснено, что при нелеченном уреаплазмозе в плаценте идут активные компенсаторно-приспособительные процессы, которые сопровождаются пролиферацией, функциональным набуханием и полиплоидией ядер децидуальных клеток. В плаценте терапевтического уреаплазмоза изменения обусловлены в первую очередь почти полным исчезновением функционального набухания ядер и корректировкой патологического процесса, что выражается в возрастании количества К-клеток. В свою очередь, антибактериальная терапия уреаплазмоза во время беременности повышает иммунорегуляторную функцию и нормализует морфо-функциональное состояние децидуальных клеток плаценты.

Ключевые слова: Ureaplasma urealyticum, беременность, децидуальные клетки плаценты, кариометрия, вариационный ряд

THERAPEUTIC PATHOMORPHISM OF PLACENTA DECIDUAL CELLS WHILE UREAPLASMOSIS DURING PREGNANCY

Pulikov A.S., Peretyatko O.V.

Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of medical problems of the North», Krasnoyarsk, e-mail: peretyatkoolga@mail.ru

The object of this work was to estimate ureaplasmosis treatment effects during pregnancy in comparing with untreated ureaplasmosis during pregnancy. 3000 decidual cells from different zones of placenta of parturient women with pregnancy complicated by directed and undirected therapy, were analyzed with histology stereometry method. As the result it was found out, that active compensatory–adaptive processes accompanied with proliferation, functional swelling and nuclei polyploidy of decidual cells take place in placenta during untreated ureaplasmosis. Alterations in placenta with treated ureaplasmosis during pregnancy are caused first of all by almost total disappearance of functional nuclei swelling and pathology process correction, that expresses in K-cell quantity increase. At the same time antibacterial therapy of ureaplasmosis during pregnancy raises immune regulatory function and normalizes morfo-functional state of placenta decidual cells.

Keywords: Ureaplasma urealyticum, pregnancy, placenta decidual cells, karyometry, variational series

Уретрогенные патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в связи с высокой заболеваемостью в популяции и возможностью вызвать тяжелые осложнения, связанные с репродуктивной функцией, представляют серьезную медицинскую и социальную проблему в акушерстве и гинекологии [10].

Среди возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовых органов особое место занимают микроорганизмы семейства *Mycoplasmataceae* (в частности, *Ureaplasma urealyticum*), роль которых в развитии патологического процесса на сегодняшний день остаётся предметом дискуссий [4]. Часть авторов относят микоплазмы к абсолютным патогенам, другие считают, что микоплазмы являются условно-патогенными, способными при определенных условиях вызвать воспалительные заболевания органов мочеполовой системы [9–10].

Риск неблагоприятных воздействий на плод может быть связан как с прямыми последствиями инфицирования, так и с опосредованным действием патологических изменений в организме матери вследствие развития инфекции, что определяет необходимость проведения эффективной антибактериальной терапии при бактериальных инфекциях у беременной женщины [8].

Антимикробные препараты занимают особое место в клинической практике, поскольку являются одними из наиболее часто назначаемых классов лекарственных средств у беременных, действие которых направлено непосредственно на возбудителя инфекции. При этом незамедлительная и адекватная антимикробная терапия зачастую играет ключевую роль в предотвращении серьезных осложнений и предупреждения дальнейшего распространения инфекций. При назначении антимикробных

препаратов беременным важно обеспечить адекватное лечение инфекции, избегая при этом неблагоприятного воздействия на плод [8].

Наличие очагов внутриутробного инфицирования плода в организме беременной вносят значимый дисбаланс в систему мать – плацента – плод, вызывая нарушения в механизмах реализации программы внутриутробного развития и своевременных родов [9].

В децидуальной ткани плаценты главным клеточным компонентом служат децидуальные стромальные клетки, являющиеся основным «рабочим элементом» в плаценте, выполняя трофическую, гормональную, защитную, иммунорегулирующую и гемопоэтическую функции.

В результатах наших предыдущих исследований были установлены изменения морфологии и количества децидуальных клеток в плаценте при воздействии различных вариантов внутриутробных инфекций [7].

Цель исследования: оценить эффект лечения уреаплазмоза во время беременности в сравнении с уреаплазмозом, не леченным во время беременности, на примере реакции децидуальных клеток плаценты.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования служили плаценты, полученные от родильниц, беременность которых была осложнена уреаплазменной инфекцией, пролеченной во время беременности антибиотиками и нелеченной. Все данные были получены из обменной карты и истории родов. Участвующие в эксперименте родильницы были информированы о проведении исследования и давали согласие на обработку полученного биоматериала и публикацию результатов в открытой печати. Нами было исследовано 3000 децидуальных клеток из трех зон плаценты: центральной (Ц) (около пуповины), краевой (К) (ближе к краю плаценты) и парацентральной (ПЦ) (между ними) зон, по стандартным гистологическим методикам с окраской гематоксилин-эозином. Основное рабочее увеличение – ×400. С помощью окуляра микрометра, определялись большой и малый диаметры децидуальных клеток и ядер базальной пластинки и септ, количество децидуальных клеток на мм^2 площади базальной пластинки и септ. Используя полученные величины, вычисляли объемы децидуальных клеток, их цитоплазмы и ядер по формуле $V = \pi/6 \cdot LB^2$ (где L – больший диаметр ядра; B – меньший диаметр ядра), ядерно-цитоплазматическое отношение. В каждом препарате методом случайной выборки проводилось измерение каждого из исследуемых параметров 100 раз. На основании вычисленных диаметров стромальные децидуальные клетки базальной пластинки и септ были распределены по клеточным популяциям на К-клетки, малые и большие децидуальные клетки (МДК и БДК соответственно) [3]. Кроме того, были составлены вариационные кривые объёма ядер децидуальных клеток базальной пластинки и септ с шагом в 100 мкм^3. Полученные результаты подвергались статистической обработке и сравнению с использованием программного продукта STATISTICA 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Диаграммы распределения децидуальных клеток по стромальным популяциям на основе их среднего диаметра (рис. 1, 2) наглядно свидетельствуют, что в группе нелеченного уреаплазмоза средний объём децидуальной клетки значительно выше, преимущественно за счёт популяции малых децидуальных клеток, такового в группе корректируемого уреаплазмоза. При оценке децидуальных клеток в базальной пластинке каждой из групп патологии выявлено, что в парацентральной зоне количество малых децидуальных клеток самое высокое в группе нелеченного уреаплазмоза, в то время как в группе корректируемого уреаплазмоза оно самое низкое относительно всех остальных зон плаценты. В септах наибольшее количество малых децидуальных клеток зафиксировано в краевой зоне плаценты группы нелеченного уреаплазмоза, в то время как в группе леченного уреаплазмоза таковое характерно для центральной зоны. При нелеченном уреаплазмозе количество малых децидуальных клеток было значительно выше во всех зонах плаценты, относительно группы терапевтического уреаплазмоза. В связи с этим мы полагаем, что во всех зонах плаценты при нелеченном уреаплазмозе, а также в базальной пластинке краевой зоны плаценты терапевтического уреаплазмоза, идут секреторные процессы, сопровождающиеся продуцированием плацентарных белков и увеличением количества межклеточного вещества.

В группе нелеченного уреаплазмоза в краевой зоне базальной пластинки количество К-клеток приближено к значениям данного параметра в группе пролеченного уреаплазмоза. Увеличение данной популяции может свидетельствовать о том, что начинают устанавливаться иммунорегуляторные процессы, за которые в большей степени ответственны К-клетки [3]. В то же время сниженные удельные объёмы К-клеток в группе нелеченного уреаплазмоза подтверждают предположение о том, что при уреаинфицировании идёт нарушение развития локального иммунного ответа на инфекцию за счёт цитотоксического действия микоплазм на Т-лимфоциты [5].

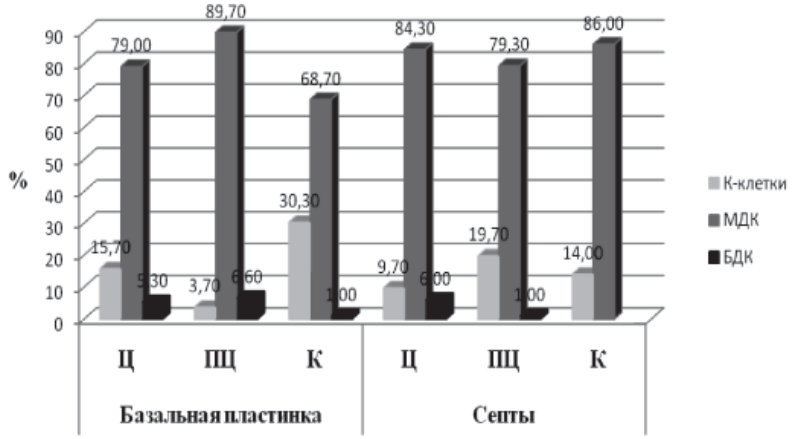


Рис. 1. Распределение по клеточным популяциям стромальных децидуальных клеток в группе нелеченного уреаплазмоза

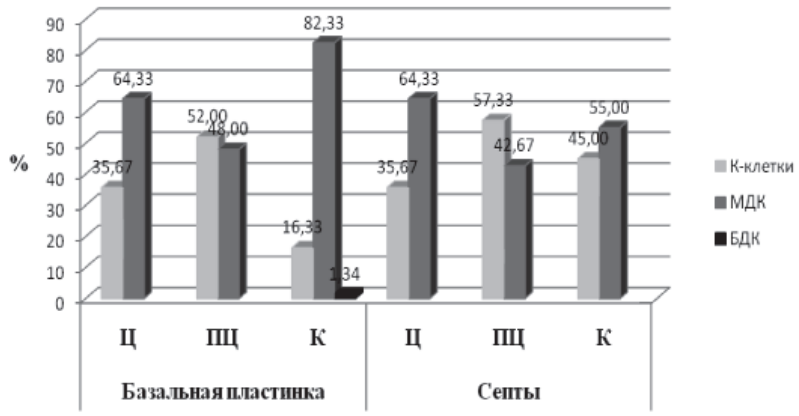


Рис. 2. Распределение по клеточным популяциям стромальных децидуальных клеток в группе терапевтического уреаплазмоза

Большие децидуальные клетки являются основным компонентом децидуальной оболочки физиологически протекающей беременности, активно секретирующие, продуцирующие пролактин и плацентарные белки. У женщин с физиологически протекающей беременностью доля больших децидуальных клеток уменьшается к миометрию и возрастает в месте контакта с хорионом [3]. Исходя из полученных результатов, можно полагать, что при нелеченном уреаплазмозе количество больших децидуальных клеток, наоборот, увеличивается в базальной пластинке по мере приближения к миометрию и снижается в септах, в то время как в группе пролеченной патологии большие децидуальные клетки практически не выражены.

Рассматривая количество ядер с увеличением их объёма, мы наблюдаем следующую ситуацию (рис. 3). Количество ядер с объёмом до 100 мкм^3 довольно высокое во всех зонах плаценты как в базальной пластинке, так и в септах в группе леченного уреаплазмоза, относительно уреаплазмоза нелеченного, где наибольшее количество ядер выпадает на объём от 200 до 300 мкм^3, следовательно, и средний объём ядер в этой группе будет увеличен. Кроме того, в группе нелеченного уреаплазмоза наблюдается 3 пика количества ядер с показательными значениями объёма (до 100, 201–300, 501–600 мкм^3), в то время как в группе терапевтического уреаплазмоза мы наблюдаем лишь два пика (до 100, 201–300 мкм^3).

Кроме того, из графика (рис. 3) видно, что в группе леченного уреаплазмоза средние объёмы ядер децидуальных клеток будут значительно ниже, чем в группе нелеченного.

Ядерно-цитоплазматическое отношение практически во всех зонах плаценты в группе терапевтического уреаплазмоза приближается к нормальным значениям, в то время как в группе нелеченного уреаплазмоза наблюдаются достоверно напряжённые показатели ядерно-цитоплазматического отношения, в особенности в центральной зоне базальной пластинки и септ, а также в краевой зоне базальной пластинки (табл. 1).

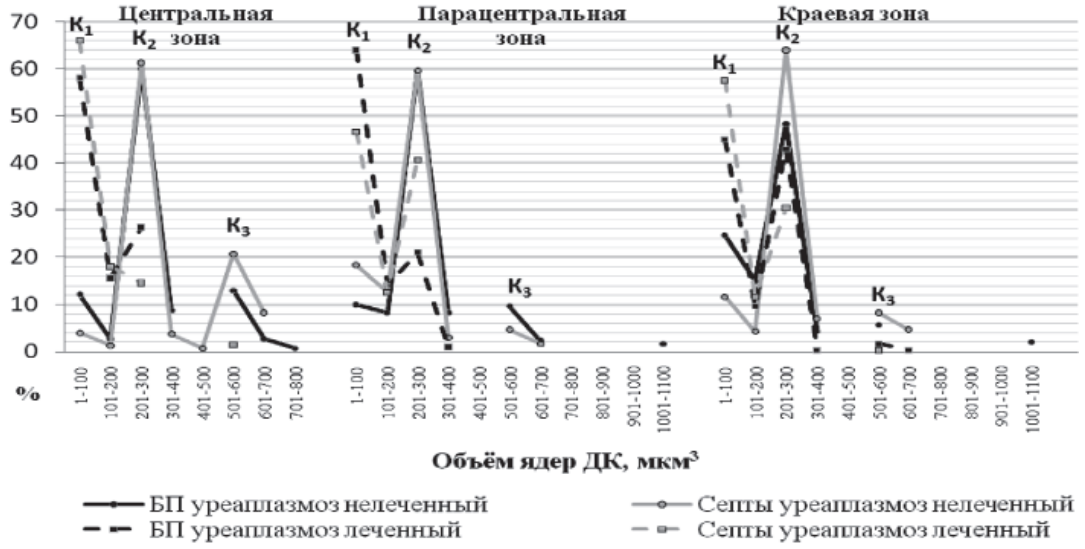


Рис. 3. Вариационная кривая объёма ядер децидуальных клеток

Таблица 1

Параметры ядерно-цитоплазматического отношения децидуальных клеток

Группа	Зоны плаценты	Фракции плаценты	
		Базальная пластинка	Септы
Нелеченный уреаплазмоз	Ц	0,17 ± 0,01	0,18 ± 0,01 *1)P < 0,1*
	ПЦ	0,13 ± 0,005 *3)*	0,14 ± 0,005 *1)P < 0,1;3)*
	К	0,17 ± 0,01 *5)*	0,15 ± 0,004 *4)5)*
Пролеченный уреаплазмоз	Ц	0,09 ± 0,003 *2)*	0,09 ± 0,004 *2)*
	ПЦ	0,1 ± 0,003 *2)3)*	0,12 ± 0,004 *1)2)3)*
	К	0,1 ± 0,004 *2)4)*	0,11 ± 0,004 *2)4)5)*

Таблица 2

Показатели количества децидуальных клеток на 1 мм^2 площади плаценты

Группа	Зоны плаценты	Фракции плаценты	
		Базальная пластинка	Септы
Нелеченный уреаплазмоз	Ц	1252,6 ± 18,66	1476,04 ± 26,74 *1)*
	ПЦ	1184,38 ± 13,17 *3)*	1506,25 ± 27,66 *1)*
	К	1504,69 ± 27,92 *4)5)*	1296,35 ± 22,25 *1)4)5)*
Пролеченный уреаплазмоз	Ц	1160,42 ± 14,01 *2)*	1259,9 ± 19,92 *1)2)*
	ПЦ	1224,48 ± 16,95 *2)P < 0.1;3)*	1214,06 ± 16,17 *2)3)P < 0.1*
	К	1203,65 ± 17,1 *2)4)P < 0.1*	1257,81 ± 19,83 *1)*

Примечания к табл. 1 и 2: наличие статистического уровня достоверности P < 0,05 при сравнении: *1)* базальной пластинки и септ по зонам внутри группы; *2)* групп по зонам в пределах фракции; *3)* Ц и ПЦ зон внутри группы в пределах фракции; *4)* Ц и К зон внутри группы в пределах фракции; *5)* ПЦ и К зон внутри группы в пределах фракции.

Таким образом, в группе нелеченной патологии наблюдаются явления полиплоидии с удвоением и четырехкратным увеличением объёмов ядер как в базальной пластинке, так и в септах. Это означает яркую выраженность пролиферативных и синтетических процессов в клетке, что подтверждается и общими значениями ядерно-цитоплазматического отношения в каждой из зон плаценты. Первичные полиплоидные

ядра в группе нелеченной патологии встречаются в 3 раза чаще, чем в группе пролеченного уреаплазмоза.

Количество децидуальных клеток в пересчёте на 1 мм^2 площади плаценты (табл. 2) в группе пролеченного уреаплазмоза особо не меняется во всех зонах, в то время как в группе нелеченного уреаплазмоза количество клеток базальной пластинки достоверно увеличивается в краевой зоне плаценты, а в септах – в центральной и парацентральной зонах относительно группы корректируемой патологии.

Заключение

Таким образом, в плаценте при нелеченном уреаплазмозе идут активные компенсаторно-приспособительные процессы, которые сопровождаются пролиферативными и белково-синтетическими процессами в децидуальных клетках материнской и плодной частей, функциональным набуханием ядер малых децидуальных клеток и К-клеток, полиплоидией ядер К-клеток. Все это может указывать на озлокачествление клеток, так как установлено, что в инфицированных микоплазмами клетках-эукариотах за счет создания определенных условий происходят процессы, ведущие к трансформации эукариотических клеток и в конечном счёте к развитию опухолевого процесса [2]. Вследствие этого определение уровня плоидности ядер клеток является объективным морфологическим критерием канцерогенеза [1].

В плаценте терапевтического уреаплазмоза изменения обусловлены в первую очередь почти полным исчезновением функционального набухания ядер и корректировкой патологического процесса, что выражается в возрастании количества К-клеток.

Кроме того, в краевой зоне базальной пластинки обеих групп реакция децидуальных клеток была практически противоположной остальным зонам, что может свидетельствовать о том, что данная зона плаценты несколько обособленно реагирует на возбудителя инфекции.

В результате можно заключить, что антибактериальная терапия уреаплазмоза во время беременности повышает в первую очередь иммунорегуляторную функцию и нормализует морфофункциональное состояние децидуальных клеток плаценты.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Диагностическая медицинская плоидометрия. – М.: Медицина, 2006. 192 с.

2. Карапетян Т.Э., Муравьева В.В., Анкирская А.С., Емельянова А.И., Тютюнник В.Л.. Генитальные микоплазмы и исходы беременности // Проблемы репродукции. – 2012. – № 3. – С. 88–93.

3. Кветной И.М., Айламазян Э.К., Лапина Е.А., Колобов А.В. Сигнальные молекулы – маркеры зрелости плаценты. – М.: МЕДпрессинформ, 2005. – 96 с.

4. Кубанова А.А., Рахматулина М.Р. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 3. – С. 78–82.

5. Мустафина Л.Р., Хон Е.В., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю. Характеристика иммунокомпетентных клеток и морфология децидуальной оболочки при различных видах урогенитального инфицирования в I триместре гестации // Архив патологии. – 2012. – № 74 (1). – С. 38–41.

6. Перетятько О.В., Пуликов А.С. Реакция децидуальных клеток при хламидийном поражении плаценты // В мире научных открытий. – 2013. – № 3 (39). – Р. 90–116.

7. Савичева А.М., Прилепская В.Н., Соколовский Е.В., Кисина В.И. Роль микоплазм в урогенитальной патологии женщин и их половых партнеров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – № 1. – Р. 11–22.

8. Стецюк О.У., Андреева И.В. Актуальные аспекты применения макролидов при беременности и лактации // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – № 1. – Р. 41–53.

9. Трунов А.Н., Маринкин И.О., Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Карпович Л.А. и др. Риск внутриутробного инфицирования плода, значимость иммунных нарушений в системе мать – плацента – плод // Аллергология и иммунология. – 2011. – № 12 (3). – С. 259–262.

10. Халдин А.А., Новоселов В.С, Новоселов А.В. К вопросу терапии сочетанных урогенитальных инфекций, передаваемых половым путём // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – № 2. – С. 76–79.

References

1. Avtandilov G.G. Diagnostic medical ploidometry. Moscow: Medicine 2006. 192 p.

2. Karapetyan T.E., Muravieva V.V., Ankirskaya A.S., Emelyanova A.I., Tyutyunnik V.L. Genital mycoplasmas and pregnancy outcomes. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2012; 3: pp. 88–93.

3. Kvetnoy I.M., Aylamazyan E.K., Lapina E.A., Kolobov A.V. Signal molecules – placenta maturity markers. Moscow: MEDpressinform, 2005. 96 p.

4. Kubanova A.A., Rakhmatulina M.R. Urinogenetal infectious diseases caused by genital mycoplasma. Clinical recommendations. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2009; 3: pp. 78–82.

5. Mustafina L.R., Khon E.V., Logvinov S.V., Yuryev S.Yu. Characteristic of immune cell and morphology of deciduas by different types of urogenital infection in the first term of pregnancy. *Arkhiv Patalogii*. 2012; 1: pp. 38–41.

6. Peretyatko O.V., Pulikov A.S. Decidual cells reaction on chlamydial damage of placenta. *In the world of scientific discoveries*. 2013; 3 (39): pp. 90–116.

7. Savicheva A.M., Prilepskaya V.N., Sokolovsky E.V., Kisina V.I., Guschin A.E., Zabirov K.I. The role of mycoplasmas in urogenital pathology of women and their sex partners. *Journal of obstetric and female diseases*. 2008; 1: pp. 11–22.

8. Stetsiouk O.U., Andreeva I.V. Emerging concepts in use of macrolides in pregnancy and lactation. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2010; 1: pp. 41–53.

9. Trunov A.N., Marinkin I.O., Obukhova O.O., Gorbenko O.M., Shvayk A.P., Karpovich L.A. at all. The risk of intrauterine infection of the fetus, the significance of immune disorders in the mother-placenta-fetus. *Allergology and Immunology*. 2011; 12 (3): pp. 259–262.

10. Khaldin A.A., Novoselov V.S, Novoselov A.V. To therapy for concurrent sexually-transmitted urogenital infections. *Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*. 2009; 2: pp. 76–79.

Рецензенты:

Поливанова Т.В., д.м.н., профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у детей, г. Красноярск;

Горбунов Н.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 24.02.2015.

УДК 616.532-053.2

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ 6 ТИПА У ДЕТЕЙ

Пятикова М.В., Кравченко Л.В., Левкович М.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: aibolit.marina@mail.ru

Герпетическая инфекция рассматривается как одна из ведущих причин мертворождаемости, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, заболеваемости новорожденных и младенческой смертности. Целью работы явилась необходимость представить наиболее полную картину клинического течения инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа, у детей от рождения до 3 месяцев жизни. В исследование были включены дети старше первых суток жизни с клиническими проявлениями инфекционного процесса. Выявлено, что клиническая картина герпетической инфекции 6 типа у детей первых трех месяцев жизни ассоциирована с формой заболевания. Характерными часто встречающимися клиническими симптомами при тяжелой форме герпетической инфекции 6 типа, в сравнении со среднетяжелой формой, явились гипотрофия, гепатолиенальный синдром, гипертермия, изменения паренхимы печени, а также проявления поражения центральной нервной системы: снижение мышечного тонуса, синдром угнетения, изменения при нейровизуализации в виде вентрикуломегалии и гематом головного мозга.

Ключевые слова: герпетическая инфекция 6 типа, дети, клиническое течение

CLINICAL CHARACYERISYICS OF HERPES INFECYION 6 TYPE OF CHILDREN

Pyatikova M.V., Kravchenko L.V., Levkovich M.A.

Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov-on-Don, e-mail: aibolit.marina@mail.ru

Herpes infection is considered as one of the leading causes of stillbirths, spontaneous abortions, premature births, neonatal morbidity and infant mortality. The aim of this work was the need to present the most complete picture of the clinical course of the infection caused by herpes virus type 6, children from birth to 3 months of life. The study included children over the first days of life with clinical manifestations of infection. It is revealed that the clinical picture of herpes type 6 infection in children during the first three months of life is associated with a form of the disease. A characteristic common clinical symptoms in severe herpetic infektsii type 6, in comparison with medium-heavy form was wasted, hepatolienal syndrome, hyperthermia, changes of the liver parenchyma, as well as manifestations of Central nervous system: reduced muscle tone, depression syndrome, changes in neuroimaging in the form of ventriculomegaly and bruising of the brain.

Keywords: Herpes infection type 6, the children, the clinical course

Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, пантропны, способны поражать все органы хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. Наименее изучена инфекция, вызываемая вирусом герпеса 6 типа (ВГЧ-6), которая способна поражать больных с иммунодефицитами различной природы [2]. Герпетическая инфекция – очень распространенное заболевание человека. Она занимает 2-е место (5,8 %) после гриппа (35,8 %) как причина смертности от вирусных заболеваний (по данным ВОЗ). Инфекция, вызванная вирусом герпеса 6 типа, занимает особое место в структуре инфекционных поражений герпесвирусной этиологии. К сожалению, на сегодняшний день в мире нет общепринятых методических рекомендаций по диагностике и лечению HHV-6 инфекции человека [3]. Не вызывает сомнения влияние герпетической инфекции на течение беременности и родов, патологию плода и новорожденного. Герпетическая инфекция рассматривается как одна из ведущих причин мертворождаемости, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, заболеваемости новорожденных и младенческой смертности. У большинства детей, умерших в детском возрасте по различным причинам, фоновым заболеванием была внутриутробная инфекция или связанное с ней иммунодефицитное состояние [1]. Все герпесвирусы, в том числе и вирус герпеса 6 типа (HHV-6), имеют выраженное иммуносупрессивное действие, подавляют клеточные и гуморальные реакции иммунитета. В настоящее время для выявления вируса герпеса 6 типа наряду с ПЦР применяют серодиагностику (определение специфических антител), которая позволяет отслеживать реактивацию вируса герпеса 6 типа и контролировать эффективность терапии [5, 4].

Цель – оценить особенности клинического течения инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа, у детей от рождения до 3 месяцев жизни.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 89 детей с герпетической инфекцией 6 типа, в том числе 53 (59,6%) ребенка мужского и 36 (40,4%) женского пола.

При обследовании пациентов проводился сбор жалоб, особенностей акушерского анамнеза матерей, изучение анамнеза заболевания, исследование соматического и неврологического статусов по общепринятым методам, динамическое ультразвуковое (нейросонография) обследование детей с учетом тяжести состояния. Ультразвуковое исследование головного мозга (нейросонография) проводилось с помощью аппаратов Aloca 1400 (Япония), Toshiba (Eccocee) SSA-340A (Япония), Combison 320-5 (Австрия) со сферическим датчиком 5 МГц, Vivid-3 Pro (General Electric, США) с датчиком 5 МГц.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинический осмотр детей осуществляли на первом месяце и в дальнейшем в 3 месяца. Всем наблюдавшимся детям в эти сроки проводили исследования ИФА крови, ПЦР мочи и крови на наличие ДНК вируса герпеса 6 типа, УЗИ головного мозга, УЗИ печени и почек, эхокардиографическое исследование. В исследование были включены дети старше первых суток жизни с клиническими проявлениями инфекционного процесса. Наиболее часто выявление инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа, встречалось в возрасте старше 1 месяца в обеих группах. Проведен анализ обследованных детей из I и II групп по различию массы тела при рождении (табл. 1).

Достоверно чаще ($p < 0,01$) масса тела менее 2500 г встречалась в группе I (тяжелая форма заболевания).

Тяжелое состояние детей при рождении достоверно чаще ($p < 0,001$) отмечалось в группе тяжелого течения заболевания (табл. 2).

У обследованных детей были выделены и проанализированы клинические симптомы. Иктеричность кожи и слизистых, лимфаденит, аллергическая сыпь с одинаковой частотой отмечались в группах I и II. Гепатомегалия и спленомегалия встречались достоверно в большем количестве случаев в группе тяжелого течения инфекции ($p < 0,008$ и $p < 0,05$ соответственно). Гипотрофия достоверно чаще ($p < 0,001$) отмечалась в группе I (тяжелое течение заболевания) – 46,5%. Гипертермия как один из симптомов инфекционного процесса достоверно ($p < 0,05$) чаще отмечалась в группе тяжелого течения заболевания (табл. 3).

При анализе клинических симптомов патологии центральной нервной системы в группах тяжелого и среднетяжелого течения с одинаковой частотой встречались симптомы сосудистой дезадаптации (акроцианоз, периоральный цианоз, «мраморный» рисунок кожи), синдром мышечной гипертонии, тремор, гипертензионно-гидроцефальный синдром. Снижение мышечного тонуса достоверно чаще отмечалось в группе тяжелого течения инфекции герпеса 6 типа ($p < 0,03$). Синдром угнетения, судорожный синдром отмечались в большем количестве случаев в группе тяжелого течения герпетической инфекции 6 типа, что, однако, не имело статистически достоверного подтверждения.

Таблица 1

Масса тела при рождении у детей обследованных групп

Масса тела в граммах	Герпетическая инфекция 6 типа, тяжелая форма, (I) *n* = 58		Герпетическая инфекция 6 типа, среднетяжелая форма, (II) *n* = 31		p
	n	%	*n*	%	
2000–2500	19*	32,6	3	9,7	$p < 0,01$
2500–3500	26	44,8	17	54,8	$p < 0,25$
Более 3500	13	22,4	11	35,5	$p < 0,14$

Примечание. * – достоверность различий массы тела при рождении в группе тяжелого течения по сравнению с группой среднетяжелого течения ($p < 0,05$).

Таблица 2

Степень тяжести состояния обследованных детей при рождении

Тяжесть состояния при рождении	Герпетическая инфекция 6 типа, тяжелая форма, (I) *n* = 58		Герпетическая инфекция 6 типа, среднетяжелая форма, (II) *n* = 31		p
	n	%	*n*	%	
Тяжелое состояние	27*	46,5	4	13	$p < 0,001$
Состояние средней степени тяжести	19	32,6	12	38,7	$p < 0,37$

Примечание. * – достоверность различий тяжести состояния при рождении в группе тяжелого течения по сравнению с группой среднетяжелого течения заболевания ($p < 0,05$).

Таблица 3

Клинические проявления соматических заболеваний в первые три месяца жизни

Клиническая симптоматика соматической патологии	Герпетическая инфекция 6 типа, тяжелая форма, (I) *n* = 58		Герпетическая инфекция 6 типа, среднетяжелая форма, (II) *n* = 31		p
	n	%	*n*	%	
Иктеричность кожи и слизистых	15	25,9	9	29	p < 0,47
Гипотрофия	27*	46,5	4	13	p < 0,001
Гепатомегалия	25*	43,1	5	16,1	p < 0,008
Спленомегалия	10*	17,2	1	3,2	p < 0,05
Гипертермия	10*	17,2	1	3,2	p < 0,05
Лимфаденит	2	3,4	2	6,5	p < 0,43
Аллергический дерматит	5	8,6	3	9,7	p < 0,57

Примечание. * – достоверность различий клинических симптомов в группе тяжелого течения по сравнению с группой среднетяжелого течения (p < 0,05).

Таблица 4

Данные ультразвукового исследования головного мозга в первые три месяца жизни

Результаты нейровизуализации	Герпетическая инфекция 6 типа, тяжелая форма, (I) *n* = 58		Герпетическая инфекция 6 типа, среднетяжелая форма, (II) *n* = 31		p
	n	%	*n*	%	
Вентрикуломегалия	16*	27,6	3	9,7	p < 0,04
Псевдокисты	28	48,2	14	45,2	p < 0,48
Гипоксически-ишемические изменения паренхимы головного мозга	58	100	31	100	p < 1
Гематомы	14*	24,1	2	6,5	p < 0,03
Увеличение межполушарной щели	10	17,2	5	16,1	p < 0,57

Примечание. * – достоверность различий клинических симптомов в группе тяжелого течения по сравнению с группой среднетяжелого течения (p < 0,05).

По данным ультразвукового исследования головного мозга (табл. 4) вентрикуломегалия достоверно чаще (p < 0,04) зарегистрирована у детей с тяжелым течением заболевания. Достоверно (p < 0,03) чаще при нейровизуализации выявлялись гематомы головного мозга (различной локализации) у детей с тяжелым течением герпетической инфекции 6 типа. Изменения паренхимы печени достоверно (p < 0,04) чаще наблюдались в группе тяжелого течения (27,6 %) герпетической инфекции 6 типа.

Полученные результаты, по-видимому, отражают состояние определенной «уязвимости» детей с тяжелой формой инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа, в аспекте возможного формирования более тяжелых вариантов перинатального поражения ЦНС, учитывая известные данные о некоторых патогенетических механизмах формирования хронического патологического процесса при инфицировании клеток ЦНС персистирующим в организме вирусом герпеса, выраженности неврологической симптоматики при инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа, что может быть связано с вторичной гибелью нейронов коры головного мозга.

При сравнении неврологической симптоматики в группах тяжелого и среднетяжелого течения у детей от 3 до 6 месяцев достоверных различий не найдено. При этом значительно чаще отмечались признаки сосудистой дезадаптации (57,1 %), тремор (71,4 %), синдром возбуждения (57,1 %) в группе среднетяжелого течения.

Выводы

Клиническая картина герпетической инфекции 6 типа у детей первых трех месяцев жизни ассоциирована с формой заболевания. Характерными часто встречающимися клиническими симптомами при тяжелой форме герпетической инфекциии 6 типа в сравнении со среднетяжелой формой

явились гипотрофия, гепатолиенальный синдром, гипертермия, изменения паренхимы печени.

Наиболее существенные проявления перинатального поражения центральной нервной системы также обнаружены при тяжелой форме герпетической инфекции 6 типа и характеризовались снижением мышечного тонуса, синдромом угнетения, а также изменениями при нейровизуализации в виде вентрикуломегалии и гематом головного мозга.

Список литературы

1. Агоронян Н.Г., Орджоникидзе Н.В. Анализ акушерских и перинатальных исходов при внутриутробной инфекции // Инфекции в акушерстве и перинатологии: мат. 1-го Международного семинара «». – М., апрель 2007. – С. 20–21.

2. Калугина М.Ю. Эпидемиологические характеристики инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа: автореф. дис. ... канд. биолог. наук – М., 2009. – 1 с.

3. Казмирчук Е.В., Мальцев Д.В. // Здоровье Украины. – 2011. – № 5. – С. 33–40.

4. Рабсон А., Ройт. А., Далвз П. Основы медицинской иммунологии. – М.: Бином, 2006.

5. Хаитов Р.М., Манько В.М. Физиологические особенности активации и торможения функций клеток иммунной системы. Рецепторные структуры и внутриклеточные сигнальные пути макрофагов и естественных клеток-киллеров // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2006. – Т. 92. – № 6. – С. 662–667.

References

1. Aharonian N. G., Ordzhonikidze N. In. Analysis of obstetric and perinatal outcome in intrauterine infection // Mat.the 1st International seminar on «Infections in obstetrics and gynecology». Moscow, April 2007. pp. 20–21.

2. Kalugina.Y. Epidemiological features of infections caused by herpes virus type 6: author. dis. Kida. biologist. Sciences Moscow, 2009. 1 c.

3. Kazmirchuk E. C. Maltsev D. C. Journal «Health of Ukraine», 2011, no. 5, pp. 33–40.

4. Rabson A., Rout. A., Dals P. fundamentals of medical immunology. M.: Binom, 2006.

5. Khaitov R.M R. M., Manko C. M. Physiological features of activation and inhibition functions of cells of the immune system. Receptor structure and intracellular signaling pathways of macrophages and natural killer cells // Russian physiological journal. I. M. Sechenov. 2006. So 92. no. 6. pp. 662–667.

Резенценты:

Афонин А.А., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Попова В.А., д.м.н., главный научный сотрудник педиатрического отдела, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 24.02.2015.

УДК 616.89-008.434-053.2:612.821

ПОКАЗАТЕЛИ КОГНИТИВНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У ДЕТЕЙ С РЕЧЕВЫМ ДИЗОНТОГЕНЕЗОМ

[1]Савельева Н.А., [2]Анисимов Г.В., [1]Калашникова Т.П.

[1]ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: rector@psma.ru;

[2]Первый медико-педагогический центр «Лингва Бона», Пермь, e-mail: lingva-bona@mail.ru

Проведен анализ компонентов когнитивных вызванных потенциалов у детей с моторной дисфазией в сравнении со здоровыми детьми. Регистрация когнитивных вызванных потенциалов проводилась на 16-канальном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр 4 /ВП». Всем детям проводилось 2 методики Р300 и MMN (mismatch negativity). Характерным для детей с моторной дисфазией стало значительное удлинение латентности Р300, что свидетельствует о нарушениях в процессах дифференцировки, запоминания и принятия решения. У 4 детей с моторной дисфазией полностью отсутствовал ответ в обоих полушариях, что может говорить об нарушениях процессов восприятия, опознавания и дальнейшей дифференцировки стимулов. Вклад гиппокампа в формирование Р 300 и его влияние на мнестические процессы может свидетельствовать о снижении объема оперативной памяти у детей с моторной дисфазией.

Ключевые слова: когнитивные вызванные потенциалы, моторная дисфазия

INDICATORS COGNITIVE EVOKED POTENTIALS CHILDREN WITH SPEECH DYSONTOGENESIS

[1]Saveleva N.A., [2]Anisimov G.V., [1]Kalashnikova T.P.

[1]Perm State Medical Academy n.a. E.A. Vagnera, Perm, e-mail: rector@psma.ru;

[2]The First Medical Pedagogical Centre «Lingva Bona», Perm, e-mail: lingva-bona@mail.ru

The analysis of the components of cognitive evoked potentials in children with motor dysphasia compared to healthy children was conducted. Cognitive evoked potentials registration was performed on a 16-channel electroencephalograph «Neuron-Spectrum 4/EP». All children underwent two methods of P300 and MMN (mismatch negativity). Main characteristic of children with motor dysphasia was a significant prolongation of P300 latency, which indicated impairments in the processes of differentiation, memorizing and decision making. In 4 children with motor dysphasia there was no response in both hemispheres, which may indicate impairments of the processes of perception, recognition and further stimuli differentiation. The hippocampus contribution in the formation of P300 and its effect on mnemonic processes may indicate decrease of the random access memory amount in children with motor dysphasia.

Keywords: cognitive evoked potentials, motor dysphasia

Проблема изучения речевых процессов в норме и патологии представляется одной из сложных, т.к. речевая функция тесно связана с мышлением, сознанием и памятью [7].

Речь относится к высшим психическим функциям, без становления которой невозможно дальнейшее развитие и коммуникация в обществе. Недоразвитие речи встречается с частотой до 10% в возрасте до 6 лет [3]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению патогенеза клинических вариантов речевого дизонтогенеза, остается ряд малоизученных вопросов. Для углубления понимания механизмов нарушения развития речи перспективным является метод когнитивных вызванных потенциалов (КВП).

Метод вызванных потенциалов (ВП) мозга позволяет получить информацию о состоянии различных сенсорных систем, причём о состоянии не только периферических звеньев, но и центрального, без активного участия пациента, что особенно важно в случае обследования маленьких детей [1]. Метод связан с выделением слабых и сверхслабых изменений электрической активности мозга в ответ на стимул, отражает эндогенные события, происходящие в мозге, связанные с распознаванием и запоминанием стимула [1]. Одно из важных преимуществ метода ВП – это возможность соотнести компоненты ВП со структурами мозга, что является существенным фактором для эффективного применения метода ВП в клинической практике [1].

В настоящее время методика Р300 включена в рекомендуемые методы обследования ВП для клинического использования Международной и Американской ассоциацией клинических нейрофизиологов [1].

Компоненты когнитивных вызванных потенциалов (КВП) обозначаются в соответствии с их полярностью: N – негативный и P – позитивный с последующей их нуме-

рацией P1, N1, P2, N2, P3, N3. Комплекс P1, N1, P2 или волна V – отражает процесс восприятия, а соответственно более поздняя волна N2, P3, N3 – это комплекс, ответственный за опознавание, дифференцировку, запоминание и принятие решения [1]. Начальная фаза N2 связывается с опознанием стимула в височной области и одновременным подключением ассоциативных теменных долей, пик P300 связан с участием лобных долей [1]. Таким образом, пик N2 определяет правильность опознания (извлечение из памяти), P 300 – принятие решения (счет), и амплитуда N2 / P3 – отвечает за объем оперативной памяти [8, 9].

Цель исследования. Изучить основные параметры когнитивных вызванных потенциалов у детей с моторной дисфазией.

Материалы и методы исследования

Нами обследовано 20 детей с моторной дисфазией в возрасте от 4–5 лет, которые вошли в основную группу наблюдения. Контрольная группа включила 7 здоровых детей того же возраста. Дисфазия развития – специфическое расстройство речи, связанное с развитием, «дисфазия» или «дисфазия развития» подразумевает, что способность ребенка использовать разговорный язык находится на уровне, более низком, чем соответствующий его возрасту при разной вариабельности понимания речи. Аномалии артикуляции при этом могут отсутствовать. Дисфазия – термин медицинский [4]. Верификация диагноза моторной дисфазии осуществлялась в соответствии с критериями МКБ-10. Из исследования были исключены дети, имеющие задержку интеллектуального развития, нарушения сенсорных функций, генетически детерминированные синдромы, эпилепсию и эпилептиформные изменения на электроэнцефалограмме.

Регистрация когнитивных вызванных потенциалов проводилась на 16-канальном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр 4/ВП» с использованием электродов C3 и C4, мастоидных электродов A1 и A2 и заземляющего электрода Fpz. Серии стимулов подавались бинаурально с частотой тона для значимого 2000 Гц, для незначимого – 1000 Гц. Соотношение количества незначимых стимулов к значимым 70/30.

Всем детям проводились 2 методики:

1) P300 – выделение вызванных потенциалов (ВП) на значимые опознаваемые события;

2) MMN (mismatch negativity) – выделение ВП на девиантные стимулы.

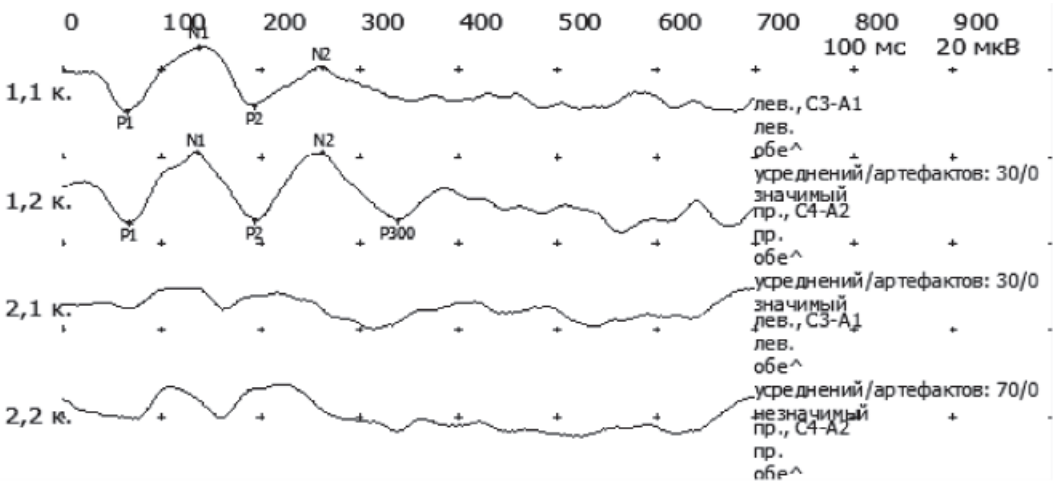
При методике P300 – дается инструкция, что один из стимулов будет значимым и его нужно опознать и подсчитать; при MMN пробе – обращается внимание на девиантные стимулы и она является методикой пассивного восприятия. Анализировались: латентность N2 (мс), латентность P300 (мс), амплитуда P300 (мкВ) (N2/P3). Презентация результатов обследования осуществлялась графически и в виде таблицы.

Результаты исследования и их обсуждение

Дети основной группы характеризовались поздним формированием фразовой речи (после 3,5–4 лет), бедностью словарного запаса. У них отмечалось нарушение слоговой структуры слова, нередко использовались «лепетные» слова. Имело место нарушение грамматического строя речи – отсутствие согласования слов в роде, падеже и числе, неправильное употребление предлогов, перестановка слогов и звуков в словах. Обращенную речь дети понимали. Вышеописанные симптомы явились основанием для постановки диагноза моторная дисфазия.

В анамнезе у 1/2 детей отмечалась задержка предречевого развития (позднее гуление, неактивный лепет, отсутствие слоговых цепочек до года).

Показатели КВП детей с моторной дисфазией и здоровых детей представлены в табл. 1, и их анализ выявил следующие особенности.



Пример графика регистрации когнитивных вызванных потенциалов

Таблица 1

Показатели КВП детей с моторной дисфазией и здоровых детей

Методика MMN / Коммуникация электродов	Параметры латентности (мс)	Дисфазия $N = 20$	Здоровые Дети $n = 7$	Степень достоверности
C3 – A1	N2	310,2 ± 25,07	267 ± 23,22	0,0013 *
	P3	433,33 ± 20,23	349,5 ± 19,44	0,001*
	N3	522 ± 24,92	412,2 ± 22,57	0,001*
C4 – A2	N1	220,54 ± 20,88	184,16 ± 21,66	0,001*
	P2	232,2 ± 23,31	232,66 ± 24,44	0,9
	N2	289,84 ± 21,96	283,16 ± 23,35	0,5
	P3	419,69 ± 22,15	351,66 ± 21,39	0,001*
	N3	494,28 ± 25,45	363,33 ± 19,34	0,001*
Методика P300				
C3 – A1	N1	209,71 ± 6,8	174,14 ± 19,48	0,0007*
	P2	286,37 ± 12,57	228,85 ± 21,77	0,001*
	N2	359,85 ± 13,95	287 ± 18,2	0,001*
	P3	451 ± 28,18	361,28 ± 17,94	0,001*
	N3	506 ± 45,9	400,85 ± 19,52	0,0049*
C4 – A2	N1	212,57 ± 8,5	174,42 ± 21,11	0,0008*
	P2	287,85 ± 9,86	236,42 ± 20,8	0,0001*
	N2	351,57 ± 14,63	290,57 ± 20,74	0,001*
	P3	433,5 ± 27,13	363,71 ± 15,02	0,0002*
	N3	516,66 ± 59,52	396,6 ± 16,05	0,01*

Примечание. * – достоверные различия между группами ($p \leq 0,05$).

У 4 детей с моторной дисфазией отсутствовал полностью ответ на стимул, в том числе пик P300 в обоих полушариях, что может говорить о выраженности нарушений процессов опознавания, дифференцировки, запоминания и принятия решения. Однако требуется повторное исследование в динамике для заключительного вывода.

При сравнении значения амплитуды P300 у детей основной группы и здоровых детей достоверных различий не получено.

Выявлено достоверное удлинение значений латентности пиков N1, P2, N2 в обоих полушариях у детей с моторной дисфазией. Параметры N1, P2, N2 отражают процессы восприятия информации и ее опознания. Увеличение латентности показателей свидетельствует об особенностях нейродинамических процессов у детей с моторной дисфазией. Так же зарегистрирована следующая особенность: при проведении методики MMN латентность N2 достоверно более удлинена в левом полушарии, чем в правом (310,2 ± 25,07 и 289,84 ± 21,96 соответственно). Поскольку начальная фаза N2 связана с опознанием стимула в височной области и одновременным подключением ассоциативных теменных долей, можно сделать сделать вывод о незрелости левой височной доли и, соответственно, о нарушении речевого слухового гнозиса. Можно предположить, что у таких детей хорошо развит неречевой гнозис, за счет более зрелой правой височной доли и запаздывает левополушарная латерализация, в связи с чем и страдает речевой слуховой гнозис. Показатели КВП детей с моторной дисфазией представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели КВП детей с моторной дисфазией

Методика	Параметры латентности (мс)	Дисфазия N = 20		Степень достоверности
		Коммуникация электродов		
MMN		C3 – A1	C4 – A2	
	N2	310,2 ± 25,07	289,84 ± 21,96	0,03*

Примечание. * – достоверные различия между группами ($p \leq 0,05$).

Важным является удлинение латентности Р300 у детей основной группы. В правом полушарии значение латентности Р 300 составило 433,5 ± 27,13 мс, в то время как у здоровых сверстников значение равнялось 363,71 ± 15,02 мс ($p \leq 0,05$), в левом полушарии латентность Р 300 равнялась 451 ± 28,18 и 361,28 ± 17,94 мс ($p \leq 0,05$) соответственно.

Заключение

Р300 характеризует процессы дифференцировки, запоминания и принятия решения. За генерацию Р300 ответственны гиппокамп, лобная доля, теменная область и подкорковые структуры [11]. Увеличение латентности Р300 свидетельствует о нарушении вышеописанных когнитивных процессов и о вероятной дисфункции зон мозга, влияющих на формирование пика Р300.

Вклад гиппокампа в формирование Р300 и его влияние на мнестические процессы может свидетельствовать о снижении объема оперативной памяти у детей с моторной дисфазией. Р300 отражает дисфункцию и лобной коры, которая включает центр моторной речи (центр Брока) и часть дугообразного пучка, которые являются частью мозгового субстрата формирования экспрессивной речи.

Удлинение латентности N2, возможно, связано с нарушениями процессов сенсорной интеграции, которые характерны для детей с нарушением формирования речи.

Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о многоуровневой дисфункции мозговых функций у детей с моторной дисфазией и отражать нарушение процессов сенсорной интеграции, дифференцировки стимулов, запоминания и принятия решения.

Список литературы

1. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – М.: «Медпресс – информ», 2003. – 264 с.

2. Дорошенко В.А., Полякова М.В. Метод регистрации вызванных потенциалов мозга // Методы исследований в психофизиологии / под ред. А.С. Батуев – СПб.: Изд-во С-Петербург. ун-та, 1994. – 144 с.

3. Заваденко Н.Н., Козлова Е.В. Дисфазия развития у детей: перспективы нейротрофической терапии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 5. Вып. 2. – С. 43–47.

4. Калашникова Т.П., Анисимов Г.В., Кравцов Ю.И., Визель Т.Г., Филатова И.А., Савельева Н.А. Дисфазия развития (методические рекомендации для врачей). – Пермь, 2015.

5. Ревенок Е.В., Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Калашникова JI.A. Р300 и когнитивный профиль у больных с когнитивными нарушениями и сосудистой деменцией // Физиология человека. – 2001. – Т. 3. – С. 42–53.

6. Трошина Е.М., Щекутьев Г.А. Вызванные потенциалы // Нейрофизиологические исследования в клинике. – М.: АНТИДОР, 2001. – С. 128–144.

7. Цицирошин М.Н., Шеповальников А.Н. Становление интегративной функции мозга. – М.: Наука, 2009. – 213.

8. Fabiani M., Karis D., Donchin E. P300 и память // EEG and clin. Neurophysiol., 1986. Suppl. 38. – P. 63–69.

9. McCarthy G., Donchin E. Метрика для мысли. Сравнение латентности Р 300 и времени реакции // Science. – 1981. – № 221. – P. 77–79.

10. Polish J., Kok A. Когнитивные и биологические детерминанты Р 300; интегративный обзор // Bioligical Phychology. – 1995. – № 41. – P. 103–106.

11. Polish J. and Squire L. R. P 300 у больных с амнезией при двухсторонних поражениях гиппокампа // EEG and clin. Neurophysiol. – 1993. – № 86. – P. 408–417.

References

1. Gnezdickij V. V. Vyzvannye potencialy mozga v klinicheskoj praktike. Moskva, «Medpress – inform», 2003, 264 p.

2. Doroshenko V.A., Poljakova M.V. Metod registracii vyzvannyh potencialov mozga. V kn.: Metody issledovanij v psihofiziologii / Pod red. A.S.Batuev. SPb.: Izd-vo S-Peterburg. un-ta, 1994. 144 p.

3. Zavadenko N.N., Kozlova E.V. Disfazija razvitija u detej: perspektivy nejrotroficheskoj terapii // Zhurn. nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2013. no. 5. Vypusk 2. pp. 43–47.

4. Kalashnikova T.P., Anisimov G.V., Kravcov Ju.I., Vizel T.G., Filatova I.A., Savel'eva N.A. Disfazija razvitija (metodicheskie rekomendacii dlja vrachej), Perm' 2015.

5. Revenok E.V., Gnezdickij V.V., Korepina O.S., Kalashnikova JI.A. R300 i kognitivnyj profil' u bol'nyh s kognitivnymi narushenijami i sosudistoj demenciej // Fiziologija cheloveka. 2001. T. Z. pp. 42–53.

6. Troshina E.M., Shhekut'ev G.A. Vyzvannye potencialy / V kn.: Nejrofiziologicheskie issledovanija v klinike. M.: ANTIDOR, 2001. pp. 128–144.

7. Ciciroshin M.N., Shepoval'nikov A. N. Stanovlenie integrativnoj funkcii mozga «Nauka» 2009; 213.

8. Fabiani M., Karis D., Donchin E. R300 i pamjat // EEG and clin. Neurophysiol., 1986. Suppl. 38. pp. 63–69.

9. McCarthy G., Donchin E. Metrika dlja mysli. Sravnenie latentnosti R 300 i vremeni reakcii // Science, 1981. 221. pp. 77–79.

10. Polish J., Kok A. Kognitivnye i biologicheskie determinanty R 300; integrativnyj obzor // Bioligical Phychology, 1995. 41. pp. 103–106.

11. Polish J. and Sjauire L. R. R 300 u bol'nyh s amneziej pri dvuhstoronnih porazhenijah gippokampa // EEG and clin. Neurophysiol, 1993. 86. pp. 408–417.

Рецензенты:

Каракулова Ю.В., д.м.н., профессор кафедры неврологии им. В.П. Первушина, ГБОУ ВПО «ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера», г. Пермь;

Малов А.Г., д.м.н., доцент кафедры неврологии им. В.П. Первушина, ГБОУ ВПО «ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 19.02.2015.

УДК 612.171.1-053.2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОСТОЯННОГО ФУНКЦИОНАЛЬНО-НОРМАТИВНОГО ЭХО-КАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ГЛОБАЛЬНОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

Сакович В.В., Валик О.В., Дробот Д.Б., Ганкин М.И.

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», Красноярск, e-mail: sakovichvitaly@gmail.com; ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск

Целью исследования являлось определение значений ЭХО-кардиографических показателей (MAPSE/TAPSE, LVs/RVs), единых для детей с анатомически здоровым сердцем. Всего в исследование был включен 51 ребенок в возрасте от 17 дней до 18 лет (ср. возраст 8,3 ± 5,5 лет). В каждом случае было проведено ЭХО-кардиографическое исследование с вычислением и анализом размерных показателей желудочков сердца и показателей их систолической функции, полученных с использованием тканевого режима импульсного доплера. Были вычислены значения относительных показателей (MAPSE/TAPSE, LVs/RVs). Оценивалась зависимость полученных показателей от возраста, пола и BSA исследуемых. Левожелудочковое/правожелудочковое систолическое соотношение, вычисляемое как соотношения MAPSE/TAPSE и LVs/RVs, равнялось 0,69 ± 0,12 и 0,74 ± 0,14 соответственно. В зависимости от гендерной принадлежности достоверных различий относительных показателей MAPSE\TAPSE и LVs/RVs найдено не было. Таким образом, нами было доказано, что данные показатели являются постоянными и неизменными у здоровых лиц детского возраста относительно различных значений возраста, пола, веса, роста и BSA, что делает их адекватными параметрами для оценки лево- и правожелудочковых систолических взаимозависимостей.

Ключевые слова: функциональная диагностика, межжелудочковое взаимодействие, глобальная систолическая функция сердца

THE DETERMINATION OF CONSTANT FUNCTIONALLY NORMAL ECHOCARDIOGRAPHIC INDEX OF GLOBAL HEART VENTRICLE SYSTOLIC FUNCTION IN CHILDREN

Sakovich V.V., Valik O.V., Drobot D.B., Gankin M.I.

Federal Center of Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, e-mail: sakovichvitaly@gmail.com; Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health Service of the Russian Federation, Krasnoyarsk

The purpose of the research was to determine the echocardiographic values (MAPSE/TAPSE, LVs/RVs), identical for children with anatomically healthy heart. The investigation included 51 children aged 17 days to 18 years (mean 8,3 ± 5,5 years). Each child had gone through echocardiographic examination with the measurement of heart ventricles sizes and their systolic function indices which were received with the help of tissue regime of impulse Doppler. The values of relative indices (MAPSE/TAPSE, LVs/RVs) were calculated. The relationship of the received indices with age, sex and patients' BSA was assessed. Left ventricle/right ventricle systolic ratio calculated as ratio MAPSE/TAPSE and LVs/RVs, equaled 0,69 ± 0,12 and 0,74 ± 0,14, respectively. There were no significant differences in relative indices depending on the patients' sex. Thus, we proved that these values are constant in healthy children; they don't depend on age, sex, weight, height, and BSA, which makes them adequate parameters of the assessment left/right ventricle systolic interdependencies.

Keywords: functional diagnostics, interventricular interaction, global systolic function of the heart

В детской ЭХО-кардиографической практике в связи с постоянным изменением антропометрических параметров пациентов в процессе роста и формирования организма не существует постоянных нормативных величин. В каждом конкретном случае необходимо сравнивать полученные данные с остальными конституциональными параметрами (рост, вес, площадь поверхности тела (BSA)) индивидуально для каждого пациента.

Существует много общепринятых и стандартизированных параметров оценки систолической функции ЛЖ [4, 6, 7, 9, 10]. В то же время геометрически сложная форма правого желудочка делает оценку его функционирования гораздо более сложной задачей. Несмотря на внедрение в практику новых методов исследования, таких как трехмерная эхокардиография и компьютерная томография, высокая стоимость этих методик и требование высокой квалификации выполняющих их специалистов, делают их мало и медленно внедряемыми в широкую практику, а также диктуют необходимость развития иных альтернативных

методов исследования. Например, определение амплитуды движения латерального сегмента кольца трикуспидального клапана в М-режиме, также известное как TAPSE – простой и широко используемый метод для ЭХО-КГ оценки систолической функции ПЖ [2, 10].

В своем исследовании мы предлагаем определять единый постоянный цифровой показатель, не зависящий от морфометрических данных. Одним из таких показателей является MAPSE/TAPSE, рассчитываемый как отношение амплитуды движения латеральных сегментов митрального клапана (MAPSE) к амплитуде движения латеральных сегментов трикуспидального клапана (TAPSE). Следующим постоянным показателем мы рассматривали LVs/RVs, вычисляемый как отношение скоростей движения базальных сегментов свободных стенок левого желудочка (LVs) к правому желудочку (RVs) сердца.

Целью данного исследования являлось определение значений относительных показателей (MAPSE/TAPSE, LVs/RVs), вычисленных по результатам трансторакальной 2D ЭХО-КГ у детей с анатомически здоровым сердцем, возможность применения этих показателей в качестве постоянных и нормативных для характеристики глобальной систолической функции сердца.

Материалы и методы исследования

Всего в исследование был включен 51 ребенок в возрасте от 17 дней до 18 лет (ср. возраст 8,3 ± 5,5 лет). В каждом случае было проведено двухмерное ЭХО-кардиографическое (2D ЭХО-КГ) исследование. Были вычислены и проанализированы плоскостные показатели желудочков сердца (конечный диастолический объем (КДО) левого желудочка (ЛЖ) и конечный систолический объем (КСО) ЛЖ методом дисков; конечная диастолическая площадь (КД S) правого желудочка (ПЖ) и конечная систолическая площадь (КС S) ПЖ, показатели систолической функции желудочков сердца (фракция выброса (ФВ) ЛЖ и MAPSE, фракция изменения площади поперечного сечения (ФИ S) ПЖ и TAPSE по общепринятой методике. Полученные данные приведены в табл. 1.

Таблица 1

Средние значения плоскостных показателей и показателей систолической функции желудочков сердца

КДО ЛЖ	КСО ЛЖ	КД S ПЖ	КС S ПЖ	ФВ ЛЖ	MAPSE	ФИ S ПЖ	TAPSE
54,9 (± 15,5)	17,9 (± 5,9)	13,3 (± 3,2)	7,1 (± 2,2)	67,7 (± 2,1)	12,2 (± 2,54)	46,7 (± 7,7)	10,9 (± 1,6)

Были вычислены значения относительных показателей (MAPSE/TAPSE, LVs/RVs). Оценивалась зависимость полученных показателей от возраста, пола и BSA исследуемых. Все исследования были проведены в соответствии с рекомендациями American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography [4, 8]. Работа осуществлялась на лицензированном оборудовании: эхокардиографы GE Vivid 7 MD и Philllips iE 33. Полученные данные с целью дальнейшего анализа, были сохранены в цифровом формате (EchoPac, Version 3.1, GE). Учитывая анамнестические параметры пациентов, позволяющие включать их в группу «с анатомически здоровым сердцем», из исследования исключались субъекты с несинусовым ритмом, с легочной гипертензией в анамнезе, с фибрилляцией предсердий (ФП), с полной блокадой левой либо правой ножек пучка Гисса, с имплантированным кардиостимулятором/дефибриллятором, с пороками клапанов сердца. Были также исключены пациенты, имеющие в анамнезе: персистирующую сердечную недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, кардиохирургическое вмешательство, ФВ ЛЖ < 55 %, индекс объема ЛП > 28 мл/м^2, гипертрофические изменения ЛЖ/ПЖ, дилатацию ЛЖ/ПЖ. Принимаемыми во внимание антропометрическими данными являлись возраст, пол, рост, вес, BSA. Контингент исследуемых лиц был разнесен в 4 возрастные группы: до 3 лет (10 человек), 3–5 лет (7 человек), 5–12 лет (19 человек), 12–18 лет (15 человек).

Значения BSA исследуемых приведены в табл. 2. В различных возрастных группах эти данные достоверно отличались (U-критерий Манна – Уитни в сравниваемых группах 0–3 и 3–5; 5–12 и 12–18 находился в зоне значимости). Для получения 2D ЭХО-КГ данных использовалась 4-камерная позиция сердца, были вычислены амплитуды вертикальных движений латеральных сегментов МК и ТК (MAPSE, TAPSE) при помощи М-режима [1, 10]. Используя импульсно-волновой режим тканевого допплера (TDI), были получены значения пиковых скоростей движения базальных сегментов свободных стенок ЛЖ и ПЖ [9].

Нами был выполнен анализ с целью установления зависимости полученных ЭХО-КГ, допплер-КГ данных с морфометрическими и возрастными характеристиками, анализ показателей MAPSE/TAPSE, LVs/RVs в отношении значений возраста и BSA.

Различия между правым и левым желудочками заключаются не только в различии форм, архитектоники камер сердца и толщине кардиальных стенок. Также важным является различие в концентрации миофибрилл на единицу объема ткани и ориентации волокон относительно друг друга. Все эти факторы приводят к многообразным и сложным взаимодействиям в процессе систолического изгнания крови из желудочков [7]. Однако, несмотря на эти различия, согласно уравнению непрерывности потока, объем крови, изгоняющийся из одной камеры, должен равняться объему крови, поступающей в следующую по току крови камеру замкнутой гемодинамической системы, в случае отсутствия аномального шунтирования. В кардиологии к этому принципу наиболее часто

относятся вычисления трансклапанных потоков, но так как этот принцип получен из закона сохранения масс, это также относится и к кровотоку между правым и левым желудочками сердца.

В случае дисфункции одного или обоих желудочков это неустойчивое равновесие может быть нарушено, возникает шунтирование крови, проявляющееся системными отеками и/или отеком легких. Нормальная морфофизиология здорового организма лежит в основе сбалансированности и равности объемов крови между системами левого и правого желудочков. В то же время проявления дисбаланса могут говорить об аномалиях устройства самой системы либо о дефектах ее функционирования [3].

Нами было охарактеризовано состояние межсистемного баланса при помощи количественных параметров, полученных в результате проведения стандартных и общедоступных методов трансторакального 2D ЭХО-КГ исследования. Данные параметры могут быть использованы для характеристики нормальной межсистемной сбалансированности работы сердца, а также для определения дисбаланса этих параметров, говорящих о патологии межжелудочкового взаимодействия.

Для выполнения поставленных задач мы использовали простые и точные ЭХОКГ методы, позволяющие изолированно производить оценку систолических функций правого и левого желудочков и делать оценку их функционирования относительно друг друга.

В многоцентровых исследованиях была показана высокая корреляционная зависимость между пиковыми скоростями движения базальных сегментов ЛЖ и ПЖ, измеренными в импульсно-волновом режиме тканевого допплера, и ФВ желудочков [9, 12]. Эта корреляция сохранялась независимо от давления в легочной артерии и даже независимо от плохой экспозиции изображения.

Основываясь на простоте получения и воспроизводимости приводимых выше числовых показателей систолической функции, мы выбрали систолическое движение в продольном направлении латеральных сегментов AV-клапанов (путем измерения TAPSE и MAPSE) а также измерение пиковых скоростей систолического движения базальных сегментов свободных стенок обоих желудочков с использованием импульсно-волнового режима тканевого допплера.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди детей с возрастом наблюдалось увеличение показателей как MAPSE, так и TAPSE. При этом с изменением возраста изучаемое соотношение MAPSE\TAPSE достоверно не отличалось (U-критерий Манна – Уитни в сравниваемых группах 0–3 и 3–5; 3–5 и 5–12; 5–12 и 12–18 находился в зоне незначимости). При рассмотрении относительного показателя MAPSE/TAPSE в зависимости от половой принадлежности, достоверных различий также найдено не было (значения критерия Манна – Уитни в группах пациентов мужского и женского пола находятся в зоне незначимости). Средние значения TAPSE составили 18,2 ± 3,3 мм, что сопоставимо с литературными данными [1, 10]. В нашем исследовании эти показатели отличались на 32,5 % (18,2 ± 3,3 и 12,3 ± 2,5 мм соответственно). Значение RVs (10,9 ± 1,6 см/с) было на 24,8 % больше значения LVs (8,2 ± 1,6 см/с), как и в ряде других исследований [8, 9]. Различия же в значениях относительного показателя LVs/RVs между возрастными группами вновь являлись недостоверными (U-критерий Манна – Уитни в сравниваемых группах 0–3 и 3–5; 3–5 и 5–12; 5–12 и 12–18 находился в зоне незначимости).

Левожелудочковое/правожелудочковое систолическое соотношение, вычисляемое как соотношение MAPSE/TAPSE и LVs/RVs, равнялось 0,7 ± 0,1 и 0,7 ± 0,1 соответственно. Практически идентичные результаты были получены в исследовании S.R. Bruhl с соавт. (2011), где отношения равнялись 0,6 ± 0,1 и 0,8 ± 0,2. Показатели TAPSE, MAPSE, RVs, LVs, MAPSE/TAPSE, LVs/RVs с градациями по возрасту представлены в табл. 2, по полу – в табл. 3

Таким образом, значения MAPSE/TAPSE и LVs/RVs не имели существенных изменений в зависимости от возраста и пола, а также от площади поверхности тела пациентов, что соответствует литературным данным [6]. При этом нами было отмечено преобладание значений TAPSE и RVs над значениями MAPSE и LVs на 32,5 и 24,8 % соответственно.

В исследовании были получены ЭХОКГ и допплер-КГ данные, была произведена их дифференцировка относительно морфометрических показателей исследуемых лиц. Показатель TAPSE был стандартизирован как адекватный аналог показателя функции ПЖ в многократно проведенных МРТ и 3D ЭХО-КГ исследованиях, включая недавнее исследование Dirk L. с соавт. (2008), которыми была показана достоверная зависимость между TAPSE и ФВ ПЖ. Указанное выше исследование Dirk L. с соавт. (2008), а также исследование Carlsson M. с соавт. (2007) показали, что амплитуда движения латерального сегмента МК (MAPSE) также адекватно коррелирует с систолической функцией ЛЖ [7]. Значение TAPSE (18,2 ± 3,3 мм) было на 32,5 % больше значения MAPSE (12,3 ± 2,5 мм) [1]. Левожелудочковое/правожелудочковое систолическое соотношение вычислялось как соотношения MAPSE/TAPSE и составило 0,7 ± 0,1. Различие рассматриваемых параметров в разных возрастных группах отсутствовало (U-критерий Манна – Уитни в сравниваемых группах 0–3 и 3–5; 3–5 и 5–12; 5–12 и 12–18 находился в зоне незначимости).

Таблица 2

Возрастная градация показателей TAPSE, MAPSE, RVs, LVs, MAPSE/TAPSE, LVs/RVs

Возраст	BSA	TAPSE	MAPSE	RVs	LVs	MAPSE/ TAPSE	LVs/RVs
0–3 года (n = 10)	0,4 (± 0,1)	12,9 (± 2,5)	8,6 (± 1,7)	9,2 (± 1,2)	7,3 (± 1,7)	0,7 (± 0,1)	0,8 (± 0,1)
3–5 лет (n = 7)	0,7 (± 0,1)	17,8 (± 1,5)	11,6 (± 0,6)	11,2 (± 0,1)	8,2 (± 0,8)	0,7 (± 0,1)	0,7 (± 0,1)
5–12 лет (n = 19)	1,1 (± 0,1)	18,9 (± 3,2)	12,6 (± 2,1)	11,3 (± 1,4)	7,9 (± 1,5)	0,7 (± 0,1)	0,9 (± 0,2)
12–18 лет (n = 15)	1,6 (± 0,1)	20,6 (± 1,7)	14,4 (± 2,2)	11,3 (± 1,9)	9,2 (± 1,7)	0,7 (± 0,1)	0,8 (± 0,2)
0–18 лет (n = 51)	1,1 (± 0,2)	18,8 (± 3,3)	12,3 (± 2,5)	10,9 (± 1,6)	8,2 (± 1,6)	0,7 (± 0,12)	0,7 (± 0,1)

Таблица 3

Градация по полу показателей TAPSE, MAPSE, RVs, LVs, MAPSE/TAPSE, LVs/RVs

Пол	BSA	TAPSE	MAPSE	RVs	LVs	MAPSE/ TAPSE	LVs/RVs
М	1,1 (± 0,2)	17,9 (± 3,7)	11,4 (± 2,1)	11,2 (± 1,7)	8,5 (± 1,5)	0,6 (± 0,1)	0,8 (± 0,2)
Ж	1,1 (± 0,3)	18,4 (± 2,9)	12,8 (± 2,7)	10,7 (± 1,6)	8,1 (± 1,7)	0,7 (± 0,1)	0,7 (± 0,1)

Следующим шагом являлся анализ данных, полученных путем использования импульсно-волнового допплера. Исследованием пиковых скоростей движения базальных сегментов свободных стенок ЛЖ и ПЖ были получены значения RVs, которые были на 24,8 % больше значения LVs [1, 9]. В этом случае межжелудочковое соотношение LVs/RVs находилось в пределах (0,7 ± 0,1). U-критерий Манна – Уитни в сравниваемых группах 0–3 и 3–5; 3–5 и 5–12; 5–12 и 12–18 находился в зоне незначимости. Анализируя полученные данные, нам также удалось исключить зависимость относительных величин MAPSE/TAPSE и LVs/RVs от пола, возраста, BSA. Значение относительных показателей не различалось между возрастными группами и сохранялось постоянным. U-критерий Манна – Уитни определялся между показателями MAPSE, TAPSE, LVs, RVs в разных возрастных, гендерных группах и группах исследуемых с разной BSA.

Отношения MAPSE/TAPSE и LVs/RVs в нашем исследовании оказались постоянными при любых морфометрических показателях у исследуемых, независимо от возраста растущего и изменяющегося в процессе формирования детского организма. Исследования со сходными рассматриваемыми параметрами были проведены группой ученых во главе с Bruhl S.R. с соавт. (2011) из University of Toledo Medical Center. Однако группа обследованных ими здоровых людей включала контингент в возрасте 41 ± 17 лет, то есть уже взрослых пациентов при отсутствии роста и формирования организма. Мы согласны с вышеуказанными коллегами относительно критериев включения пациентов в исследование. Нам удалось показать уникальное постоянство относительных параметров MAPSE/TAPSE и LVs/RVs, сохраняющихся неизменными в процессе роста, формирования и развития ребенка и изменения его морфометрических параметров. Также результаты проведенных исследований дают возможность использования описанных выше величин в качестве аналогов параметров, характеризующих систолическую взаимозависимость желудочков сердца. В то время как ранее проделанные работы демонстрировали возможности применения иных параметров, но лишь для оценки функций желудочков изолированно друг от друга [3, 4, 5, 8, 9, 13].

Результатом проведенного исследования является обнаружение ряда своеобразных свойств левожелудочкового и правожелудочкового систолического взаимодействия. Во-первых, значения амплитуд движения в базально-апикальном направлении латеральных сегментов ТК и пиковые скорости движения базальных сегментов свободной стенки ПЖ были всегда больше аналогичных параметров МК и ЛЖ соответственно [2, 7]. В среднем значения TAPSE были более чем на 32,4 % больше значений MAPSE, числовые показатели RVs более чем на 24,7 % превышали показатели LVs.

В подобном исследовании нашими коллегами из University of Toledo Medical Center

было также продемонстрировано преобладание значений TAPSE над значениями MAPSE и показателей RVs по отношению к LVs [2]. Мы считаем результаты наших исследований сопоставимыми, несмотря на разницу морфометрических показателей контингента изучаемых групп.

Физиология данных различий между показателями левых и правых системных камер сердца на данный момент является крайне мало изученной и должна стать темой дальнейших перспективных научных изысканий. В то же время можно предполагать, что способность латеральных сегментов ТК относительно МК к движениям большей амплитуды в верхушечно-базальном направлении и большие тканевые скорости этих движений (несмотря на гораздо меньший объем тканей ПЖ относительно ЛЖ) связаны с меньшим сосудистым сопротивлением малого круга кровообращения относительно большого круга. Аналогичных взглядов на данный аспект придерживаются Bruhl S.R. с коллегами [6]. Нами также рассматривался еще один механизм, который мог лежать в основе вышеописанных различий. Относительно этой идеи в 2007 г. высказались Carlsson M. с соавт. [7]. Основная часть систолического движения ПЖ происходит в апикальном сегменте в верхушечно- базальном направлении. Систолическое движение ЛЖ, включая движение в верхушечно-базальных сегментах, в основном складывается из движений в других сегментах в других направлениях. В исследовании было показано, что систолическое движение в апикальном сегменте в верхушечно-базальном направлении обуславливает 80 % ударный объем (УО) ПЖ и лишь 60 % УО ЛЖ [7].

Также на основании проделанной работы нами было дано заключение о закономерном распределении исследуемых величин TAPSE (18,2 ± 3,3 мм), MAPSE (12,3 ± 2,5мм), RVs (10,9 ± 1,6 см/с) и LVs (8,2 ± 1,6 см/с). Кроме того, при сопоставлении соотносимых показателей ЛЖ и ПЖ были получены довольно постоянные числовые значения систолического межжелудочкового соотношения независимо от возраста, пола и BSA исследуемых. Полученные нами данные в обследованной группе пациентов не противоречили результатам, полученным Carlsson M. с соавт. (2007), говоривших об относительном постоянстве доли участия каждого желудочка в формировании общего сердечного выброса даже при сравнении групп здоровых взрослых, спортсменов и пациентов со сниженной ФВ ЛЖ.

Данное исследование включало относительно малую группу здоровых обследуемых. Тем не менее полученные результаты позволяют судить об уникальности параметров TAPSE/MAPSE и LVs/RVs, являющихся корректными одномоментно определяемыми и достоверными в плане динамических наблюдений показателями систолических взаимоотношений ЛЖ и ПЖ. Уникальность данных относительных показателей заключается в их неизменности (постоянности) среди групп детей любых возрастных категорий и разнообразных морфометрических данных. Также в случае подтверждения адекватности показателей TAPSE/MAPSE и LVs/RVs в больших рандомизированных исследованиях, эти параметры могут быть использованы с целью скрининговых исследований и для динамического наблюдения применительно к пациентам с изолированной право- либо левожелудочковой дисфункцией. Мы считаем, что в качестве примера изолированной правожелудочковой дисфункции может быть подвергнута изучению группа пациентов с констриктивным перикардитом или пациенты с ТЭЛА. В этих группах функция ПЖ будет скомпрометирована больше, нежели функция ЛЖ, что должно приводить к достоверному увеличению отношений MAPSE/TAPSE и LVs/RVs. С другой стороны, подвергнув изучению группы больных с изолированной дисфункцией ЛЖ, например с аортальным стенозом, либо с острым инфарктом миокарда левожелудочковой локализации, должны быть получены сниженные показатели MAPSE/TAPSE и LVs/RVs [6]. В случае подтверждения данных предположений приводимые нами показатели могли бы стать основой для идентификации начальных стадий межжелудочкового систолического дисбаланса. Также эти параметры могут быть использованы для оценки динамических изменений глобальной систолической функции сердца пациентов в ответ на действие различных методов лечения.

Результатом данного исследования явилось определение значений нормальных величин относительных показателей (MAPSE/TAPSE и LVs/RVs), вычисленных по результатам трансторакальной ЭХО-КГ детей с анатомически здоровым сердцем. Мы выяснили выполнимость, доступность и воспроизводимость данного метода, оценили способность данных показателей характеризовать глобальную систолическую функцию сердца. Несмотря на относительную малочисленность группы, включенных в исследование, а также включение в данную группу здоровых с точки зрения анатомии сердца детей, мы считаем достигнутыми цели данного исследования и надеемся на дальнейшее изучение этого вопроса у па-

циентов с изолированной лево-/правожелудочковой дисфункцией в рамках полноценного рандомизированого исследования.

Выводы

Отношение MAPSE/TAPSE и отношение LVs/RVs воспроизводимы, легки в получении и являются постоянными показателями относительно различных значений возраста, пола, веса, роста и BSA, что делает их адекватными параметрами для оценки лево- и правожелудочковых систолических взаимозависимостей. Приводимые значения, являясь подтвержденными, могли бы помочь в проведении диагностики или в осуществлении динамической курации пациентов с измененными межжелудочковыми соотношениями при их систолической дисфункции в результате различных острых или хронических патологических процессов.

Список литературы/References

1. Alam M., Andersson E., Wardell J. et al. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects // J. Am. Soc. Echocardiogr. 1999. Vol. 12. pp. 618–628.

2. Alam M., Hoglund C., Thorstrand C. Longitudinal systolic shortening of the left ventricle: an echocardiographic study in subjects with and without preserved global function // Clin. Physiol. 1992. № 12. pp. 443–452.

3. Bakala J., Meluzin J., Spinarova L. et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function // Eur. Heart J. 2001. Vol. 22. pp. 340–348.

4. Bednarz J., Devereux R., Gardin J. et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2004. Vol. 17. pp. 1086–1119.

5. Benjamin E.J., Larson M.G., Vasan R.S. et al. Interpretation of echocardiographic measurements: a call for standardization // Am. Heart J. 2000. Vol. 139. pp. 412–422.

6. Bruhl S.R., Mangeet C., Samer J. Khouri A Novel Approach to Standard Techniques in the Assessment and Quantification of the Interventricular Systolic Relationship // Cardiovascular Ultrasound. 2011. Vol. pp. 42.

7. Carlsson M., Heiberg E., Ugander M. et al. The quantitative relationship between longitudinal and radial function in left, right, and total heart pumping in humans // Am. J. Physiol Heart Circ Physiol. 2007. Vol. 293. pp. 636–644.

8. Dirk L., Henning S., Stephanie L. et al. MAPSE and TAPSE measured by MRI correlate with left and right ventricular ejection fraction and NTproBNP in patients with in dilated cardiomyopathy // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2008. № 10. pp. 238.

9. Edelman K., Rajagopalan N., Saxena N. et al. Tricuspid annular systolic velocity: a useful measurement in determining right ventricular systolic function regardless of pulmonary artery pressures // Echocardiography. 2006. № 23. pp. 750–755.

10. Everett A.D., Koestenberger M., Ravekes W. et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2009. Vol. 22. pp. 715–719.

11. Gay J.A., Gottdiener J.S., Maron B.J. et al. Increased right ventricular wall thickness in left ventricular pressure overload: echocardiographic determination of hypertrophic response of the "nonstressed" ventricle // J. Am. Coll. Cardiol. 1985. № 6. pp. 550–555.

12. Kursat T., Hicaz Z., Emre G. et al. Usefulness of Isovolumic Acceleration and Tissue Doppler Echocardiographic Parameters for Predicting Postoperative Functional Recovery After Heart Valve Surgery // Rev. Esp. Cardiol. 2010. Vol. 63. pp. 430.

13. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2005. № 18. pp. 1440–1463.

Рецензенты:

Матюшин Г.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИПО, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск;

Жестовская С.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики ИПО, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 19.02.2015.

УДК 616.311.2/.3-085.2:615.212.242.275

ВЛИЯНИЕ МЕЛОКСИКАМА НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ИЛ-1В И ФНО-А В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ

[1]Самигуллина Л.И., [2]Таминдарова Р.Р.

[1]Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: liana_sam@inbox.ru;
[2]НИИ пересадки зубов «Витадент», Уфа, e-mail: alstase@rambler.ru

Целью настоящей работы явилось изучение влияния нестероидного противовоспалительного препарата мелоксикам на содержание в ротовой жидкости провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α при назначении пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) в стадии обострения. В исследовании приняли участие 56 человек, из которых 38 составили пациенты с ХГП, 18 – лица с интактным пародонтом. 20 пациентов получали традиционную пародонтальную терапию, остальные 18 – с момента ее начала принимали мелоксикам по 7,5 мг перорально в течение 14 дней. Определение уровня цитокинов в РЖ проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. Было показано, что включение мелоксикама в комплексную терапию обострения ХГП легкой и средней степеней тяжести способствует динамичному снижению в РЖ повышенной концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-а, достигая пика к 14-м суткам.

Ключевые слова: мелоксикам, провоспалительные цитокины, хронический пародонтит

THE EFFECT OF MELOXICAM ON THE CONTENT OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IL-1B AND TNF-A IN ORAL FLUID OF PATIENTS WITH EXACERBATION OF CHRONIC PERIODONTITIS

[1]Samigullina L.I., [2]Tamindarova R.R.

[1]Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: liana_sam@inbox.ru;
[2] SRI «Vitadent», Ufa, e-mail: alstase@rambler.ru

The purpose of the present study was to assess the effect of non-steroidal anti-inflammatory drug meloxicam on the content of pro-inflammatory cytokines IL-1β and TNF-α in oral fluid of patients with exacerbation of chronic periodontitis. The study involved 56 people, 38 of which included patients with CGP, 18 persons with intact periodontium. 20 patients received traditional periodontal therapy, and the remaining 18 since its inception took meloxicam 7,5 mg orally for 14 days. Determination of cytokine levels in oral fluid was performed by ELISA. It was shown that the addition of meloxicam for the treatment of chronic periodontitis mild and moderate severity in the acute stage promotes dynamic reduction in oral fluid elevated concentrations of proinflammatory cytokines IL-1β and TNF-a, reaching a peak of 14-th day.

Keywords: meloxicam, pro-inflammatory cytokines, chronic periodontitis

В последние годы важную роль в патогенезе хронического генерализованного пародонтита (ХГП) многие исследователи отводят цитокинам. Они являются ведущими медиаторами воспаления, контролирующими его на всех этапах иммунного ответа хозяина, начиная от инвазии пародонта микроорганизмами и заканчивая деструкцией альвеолярной кости.

При ХГП в пораженных тканях продуцируется избыточное количество провоспалительных цитокинов, среди которых особого внимания заслуживают интерлейкин-1 бета (ИЛ-1b) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) [1, 6, 9]. Эти медиаторы вовлечены в различные патогенетические звенья деструкции костной ткани: с одной стороны, активируя деятельность остеокластов, с другой – подавляя выживаемость и функциональную активность остеобластов. Считается, что преимущественно ФНО-а и ИЛ-1β ответственны за резорбцию твердых и мягких структур пародонта [7, 8, 5].

Литературные данные о роли указанных цитокинов в патогенезе ХГП обобщены нами в обзорной статье [2].

В наших предыдущих исследованиях мы показали клинико-рентгенологическую эффективность применения в составе комплексной терапии пациентов с ХГП легкой и средней степеней тяжести в стадии обострения нестероидного противовоспалительного препарата мелоксикам [3, 4].

Цель данной работы заключалась в изучении влияния мелоксикама на динамику уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-а в ротовой жидкости пациентов с обострением ХГП легкой и средней степеней тяжести.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 56 человек, из которых 38 составили пациенты, 18 – лица с интактным пародонтом.

Критерии включения пациентов: лица обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет с ХГП легкой и средней степеней тяжести в стадии обострения, минимум 18 сохранившихся зубов за исключением 3-х моляров, отсутствие общесоматической патологии, беременности и лактации; отсутствие пародонтальной, а также системной антибактериальной и противовоспалительной терапии в течение последних 6 месяцев, информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Для проведения наблюдений пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: пациенты с ХГПЛС и ХГПСС. В свою очередь, участники каждой из этих групп были разбиты на 2 подгруппы, в одной из которых пациенты получали традиционную пародонтальную терапию, в другой – дополнительно к ней принимали мелоксикам (по 7,5 мг 1 раз в день) в течение 14 дней (начиная со дня вмешательства).

Забор ротовой жидкости (РЖ) у всех участников исследования осуществлялся в первой половине дня без стимуляции слюноотделения через 10 минут после полоскания рта 0,9 %-м раствором натрия хлорида. Перед процедурой рекомендовалось воздержаться от приема пищи, курения и гигиены ротовой полости. Материал собирали в 1,5-миллилитровые микропробирки «Эппендорф». Полученные образцы РЖ немедленно замораживались и хранились до момента исследования не более 4-х месяцев.

Определение уровня ИЛ-1β и ФНО-а в РЖ проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета лицензионных программ «Statistica 10.0». Для оценки достоверности различий между средними величинами использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из табл. 1, содержание провоспалительного цитокина ИЛ-1ß в ротовой жидкости пациентов с ХГПЛС в стадии обострения изначально было выше такового у лиц с интактным пародонтом (в 2,6 раза).

Традиционная терапия ХГПЛС сопровождалась статистически значимым ростом концентрации ИЛ-1β к 7-му дню наблюдения с последующим снижением до исходных значений к 14-му дню и сохранением на данном уровне к 28-му дню. К концу лечения, таким образом, содержание данного цитокина в ротовой жидкости было сопоставимо с параметрами до его начала и оставалось выше соответствующего показателя участников исследования без патологии пародонта. Увеличение содержания ИЛ-1β к 7-му дню наблюдения указывает на то, что манипуляции на пародонте, ввиду травматизации тканей, сами сопровождаются флогогенными явлениями, которые могут усугублять деструктивные эффекты уже имеющегося воспалительного процесса, тормозя тем самым процесс репаративной регенерации поврежденных структур.

В группе пациентов, которые после традиционного пародонтального лечения в течение 14 дней принимали мелоксикам, уровни ИЛ-1β в ротовой жидкости в различные сроки наблюдения были статистически значимо ниже исходной концентрации. На 7-й день его содержание было ниже первоначального в 1,4 раза, на 14-й – в 2,5 раза, оставаясь таковым к 28-му дню. То есть включение мелоксикама в комплекс лечебных мероприятий при обострении ХГПЛС способствовало снижению повышенного уровня ИЛ-1β, достигая пика к 14-му дню. Также можно заключить, что мелоксикам оказывал превентивное действие в отношении воспаления, индуцируемого пародонтальной терапией. Примечательно, что к концу наблюдения (14-й и 28-й дни) уровни исследуемого цитокина в группе лиц с ХГПЛС и интактным пародонтом статистически значимо не отличались (рис. 1).

Аналогичная закономерность была зарегистрирована в группах пациентов с ХГПСС. Исходный уровень ИЛ-1ß в их ротовой жидкости был выше соответствующего показателя у лиц без патологии пародонта (в 3,6–3,8 раза).

На фоне традиционного пародонтального лечения ХГПСС к 7-му дню наблюдения отмечался рост концентрации ИЛ-1β, которая к 14-му дню возвращалась к первоначальным цифрам и оставалась таковой к 28-му дню.

В группе пациентов, получавших адъювантную терапию мелоксикамом, содержание ИЛ-1β в ротовой жидкости в различные сроки наблюдения было статистически значимо ниже исходного. Так, на 7-й день его содержание было ниже первоначального в 1,4 раза, на 14-й – в 2,9 раза, оставаясь на данном уровне к 28-му дню. То есть, как и в случае добавления мелоксикама к стандартной терапии ХГПЛС, использование его в лечении ХГПСС сопровождалось снижением повышенного уровня ИЛ-1β, пик которого достигался к 14-му дню. К концу наблюдения (14 и 28-й дни) содержание исследуемого цитокина в группе лиц с ХГПСС и интактным пародонтом статистически значимо не отличалось.

При изучении динамики уровня ФНО-α в ротовой жидкости пациентов, получающих терапию ХГП легкой и средней степеней тяжести в стадии обострения, также был выявлен ряд закономерностей.

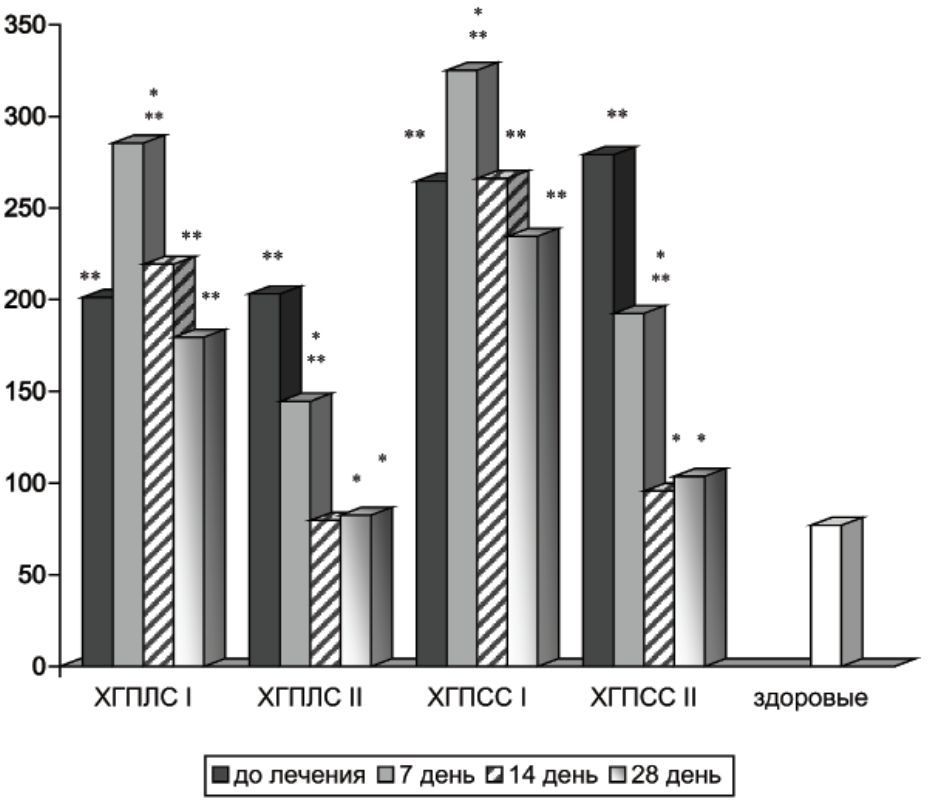


Рис. 1. Динамика ИЛ-1β (пг/мл) в ротовой жидкости пациентов с ХГП в зависимости от метода терапии:
I – пациенты с ХГПЛС и ХГПСС, получавшие традиционную пародонтальную терапию;
II – пациенты с ХГПЛС и ХГПСС, которые помимо традиционной пародонтальной терапии принимали мелоксикам (7,5 мг перорально в течение 14 дней);
** – различие достоверно (p<0,05) по отношению к показателям до лечения;*
*** – различие достоверно (p<0,05) по отношению к показателям здоровых лиц*

Изначальная концентрация данного цитокина у всех пациентов была выше по сравнению с таковой у здоровых участников исследования.

На фоне традиционной терапии у пациентов с ХГПЛС содержание ФНО-α в ротовой жидкости к 7-му дню по сравнению с исходным уровнем не менялось (хотя имело тенденцию к снижению), к 14-м суткам уменьшалось относительно него в 1,79 раза и сохранялось таковым к 28-м суткам (рис. 2).

В группе пациентов, которые после традиционного пародонтального лечения в течение 14 дней принимали мелоксикам, концентрация ФНО-α в ротовой жидкости к 7-му дню по сравнению с изначальными величинами статистически значимо была меньше в 1,6 раза; к 14-му – в 2,7 раза, оставаясь на этом уровне к 28-му дню.

То есть, согласно полученным результатам, проведенная пародонтальная терапия в обеих исследуемых группах пациентов с ХГПЛС в стадии обострения способствовала снижению уровня ФНО-α в ротовой жидкости. Однако на фоне мелоксикама этот эффект достигался в более ранние сроки (к 7-му дню) и статистически значимо был сильнее относительно группы контроля (как на 14-й, так и 28-й дни наблюдения). Следует заметить, что у всех пациентов к окончанию наблюдения содержание ФНО-α в ротовой жидкости хоть и уменьшалось по сравнению с исходными параметрами, тем не менее превышало показатели здоровых лиц.

Аналогичные данные были получены в ходе лечения пациентов с ХГПСС.

После традиционной терапии у пациентов с ХГПСС концентрация ФНО-α в ротовой жидкости к 7-му дню по сравнению с исходным уровнем не менялась (хотя имела тенденцию к снижению), к 14-м суткам уменьшалась относительно него в 2,4 раза и сохранялось таковой к 28-м суткам.

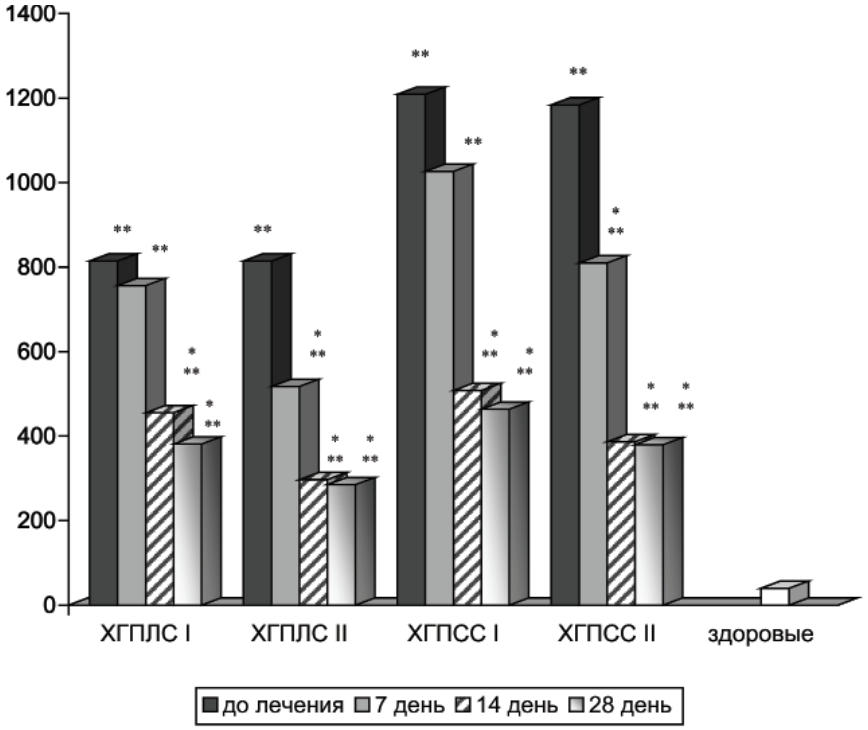


Рис. 2. Динамика ФНО-а (пг/мл) в ротовой жидкости пациентов с ХГП в зависимости от метода терапии:
I – пациенты с ХГПЛС и ХГПСС, получавшие традиционную пародонтальную терапию;
II – пациенты с ХГПЛС и ХГПСС, которые помимо традиционной пародонтальной терапии принимали мелоксикам (7,5 мг перорально в течение 14 дней);
** – различие достоверно ($p < 0,05$) по отношению к показателям до лечения;*
*** – различие достоверно ($p < 0,05$) по отношению к показателям здоровых лиц*

У пациентов, которые после традиционного пародонтального лечения в течение 14 дней принимали мелоксикам содержание ФНО-α в ротовой жидкости к 7-му дню по сравнению с изначальными показателями статистически значимо было меньше в 1,5 раза; к 14-му – в 3,1 раза, оставаясь на этом уровне к 28-му дню. То есть, как и в случае применения мелоксикама в терапии ХГПЛС, использование его при ХГПСС выявило преимущества перед общепринятым лечением: снижение концентрации ФНО-α в ротовой жидкости происходило быстрее, чем в группе контроля (к 7-му дню), и было более интенсивным относительно нее (как на 14-й, так и 28-й дни наблюдения).

Таким образом, проведенные исследования показали, что включение мелоксикама в комплексную терапию обострения ХГП легкой и средней степеней тяжести не только превентирует на ранних сроках явления воспаления, индуцируемые манипуляциями на пародонте, но и способствует динамичному снижению в ротовой жидкости повышенной концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-а, достигая пика к 14-м суткам. Данный механизм может лежать в основе клинико-рентгенологической эффективности мелоксикама в лечении ХГП, о которой нами сообщалось ранее.

Список литературы

1. Зайцева Е.М. Клинико-микробиологические параллели и цитокиновый профиль у больных пародонтитом на фоне комплексного лечения с использованием линимента циклоферона: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Саратов, 2007. – 24 с.

2. Самигуллина Л.И., Таминдарова Р.Р. Провоспалительные цитокины ФНО-α и ИЛ-1β в регуляции метаболизма костной ткани и их роль в патогенезе хронического пародонтита // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. URL: www.science-education.ru/117-13354 (дата обращения: 26.02.2015).

3. Самигуллина Л.И., Таминдарова Р.Р. Влияние мелоксикама на состояние альвеолярной костной ткани пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в стадии обострения // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4–2. – С. 347–349.

4. Таминдарова Р.Р., Самигуллина Л.И. Клиническая эффективность применения мелоксикама в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения // Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 27–29.

5. Deo V., Bhongade M. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response // Dent Today. – 2010. – Vol. 29, № 9. – P. 60–62.

6. Ertugrul A., Sahin H., Dikilitas A. et al. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1β and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis // J.Periodontal Res. – 2013. – Vol. 48, № 1. – P. 44–51.

7. Graves D., Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction // J. Periodontol. – 2003. – Vol.74, № 3. – P. 391–401.

8. Polak D., Wilensky A., Shapira L. et al. Mouse model of experimental periodontitis induced by Porphyromonas gingivalis / Fusobacterium nucleatum infection: bone loss and host response // J. Clin. Periodontol. – 2009. – Vol. 36, № 5. – P. 406–410.

9. Yin L., Li L., Pan Y. et al. IL-1 beta mRNA and TNF-alpha mRNA expression in gingival tissues of patients with adult periodontitis // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2001. – Vol. 19, № 5. – P. 318–321.

References

1. Zaytseva E.M. *Kliniko-mikrobiologicheskie paralleli I tsitokinovyy profil u bolnykh parodontitom na fone kompleksnogo lecheniya s ispolzovaniem linimenta tsikloferona* (Clinical and microbiological parallel and cytokine profile in patients with periodontal disease on the background of complex treatment with the use of cycloferon liniment).Saratov, 2007. 24 p.

2. Samigullina L.I., Tamindarova R.R. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya,* 2014, no.3. URL: www.science-education.ru/117-13354 (data obrascheniya: 26.02.2015).

3. Samigullina L.I., Tamindarova R.R. *Fundamentalnye issledovaniya,* 2014, no. 4–2. pp. 347–349.

4. Tamindarova R.R., Samigullina L.I. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal,* 2015, no. 1. pp. 27–29.

5. Deo V., Bhongade M. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response // Dent Today. 2010. Vol. 29, no. 9. pp. 60–62.

6. Ertugrul A., Sahin H., Dikilitas A. et al. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1β and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis // J.Periodontal Res. 2013. Vol. 48, no. 1. pp. 44–51.

7. Graves D., Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction // J. Periodontol. 2003. Vol.74, no. 3. pp. 391–401.

8. Polak D., Wilensky A., Shapira L. et al. Mouse model of experimental periodontitis induced by Porphyromonas gingivalis / Fusobacterium nucleatum infection: bone loss and host response // J. Clin. Periodontol. 2009. Vol. 36, no. 5. pp. 406–410.

9. Yin L., Li L., Pan Y. et al. IL-1 beta mRNA and TNF-alpha mRNA expression in gingival tissues of patients with adult periodontitis // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2001. Vol. 19, no. 5. pp. 318–321.

Рецензенты:

Хасанов Р.А., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФНО, ДПО «БМИ», г. Уфа;

Аглетдинов Э.Ф., д.м.н., ведущий научный сотрудник ЦНИЛ, ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.

УДК 616.31-006.6-02:616.98:612.017.1

НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ РАКА ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА

Светицкий П.В., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Зыкова Т.А., Нистратов Г.П., Аединова И.В., Волкова В.Л., Баужадзе М.В., Ульянова Е.П., Богомолова О.А., Закора Г.И.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: svetitskiy.p@gmail.com

Проведенные исследования показали, что у больных раком органов полости рта с регионарными метастазами и рецидивами выявление ВЭБ-ассоциированного рака составило 70,8%, в то время как у больных без метастазов – 45,8%. При ВПЧ-ассоциированном раке органов полости рта большая доля приходилась на группу без метастазов (33,3%), в отличие от других двух групп (25 и 1,4%), таким образом, инфицирование вирусами группы герпеса ткани опухоли можно рассматривать как неблагоприятный прогностический признак, а наличие вируса папилломы человека дает благоприятный прогноз течения заболевания. Анализ тканевого цитокинового состава между больными раком органов полости рта без регионарных метастазов, с регионарными метастазами и при рецидивах показал различия их уровня между тканью опухоли и перитуморальной области с преобладанием содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1ß, ИЛ-6, ИЛ-8 в опухолевой ткани. Проведенные иммуногистохимические исследования выявили наличие сосудов крупного диаметра с утолщенной стенкой у групп больных с регионарными метастазами и рецидивами, что является неблагоприятным прогностическим фактором.

Ключевые слова: рак органов полости рта, регионарные метастазы, рецидивы, вирус папилломы человека, вирус Эпштейнна – Барр, цитокины, микрососудистая инвазия

SOME FACTORS OF PROGNOSIS OF CANCER OF THE MOUTH

Svetitskiy P.V., Novikova I.A., Zlatnik E.Y., Zykova T.A., Nistratov G.P., Aedinova I.V., Volkova V.L., Bauzhadze M.V., Ulyanova E.P., Bogomolova O.A., Zakora G.I.

Rostov Research Oncologic Institute of Ministry of Health the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: svetitskiy.p@gmail.com

Studies have shown that patients with cancer of the oral cavity with regional metastases and recurrence detection of EBV-associated cancers was 70,8%, whereas in patients without metastases (45,8%). When HPV-associated cancers of the oral cavity opposite accounted for a large proportion of the group without metastases (33,3%), unlike the other two groups (25% and 1,4%), therefore, the herpes group virus infection of the tumor tissue can be treated as an unfavorable prognostic sign, and the presence of human papillomavirus gives a favorable prognosis of the disease. Analysis of tissue cytokine composition between patients with cancer of the oral cavity without regional metastases, with regional metastases and recurrences showed differences in their levels between tumor tissue and peritumoral area dominated by pro-inflammatory cytokines IL content-1ß, IL-6, IL-8 in tumor tissue. Immunohistochemical studies revealed the presence of large diameter vessels with thickened wall of the groups of patients with regional metastases and recurrence, which is a negative prognostic factor.

Keywords: cancer of the oral cavity, regional metastases, recurrence, human papilloma virus, Epstein-Barr virus, cytokines, microvascular invasion

Заболеваемость и смертность раком органов полости рта (РОПР) в последние годы имеет тенденцию к росту во всем мире и в структуре онкопатологии, составляя 2,3%. Ежегодно у 90 тысяч человек в мире впервые диагностируются опухоли данной локализации [9].

Стандартизированный показатель заболеваемости в Европе равен 1,6 на 100 тысяч населения, а в мире этот показатель составляет 1,15 [7, 9].

В России в структуре онкологической заболеваемости населения в 2013 году рак слизистой оболочки полости рта составляет около 5,5% [4]. Среди опухолей головы и шеи данная патология занимает второе место, после рака гортани [6].

Рост данной патологии связывается с курением, употреблением крепких алкогольных напитков, плохой гигиеной полости рта, неполноценным питанием, неудовлетворительными результатами лечения предраковых заболеваний [5].

Рак орофарингеальной зоны среди причин летальности стоит на 4-м месте, после рака легкого, желудка и колоректальной зоны [6].

Несмотря на появление различных современных методик лечения, смертность от рака органов полости рта в Российской

Федерации у мужчин занимает 7 место, у женщин – 16-е и в 2007 году составила 8,1 и 1,1 на 100 тысяч населения [6], эти данные указывают на необходимость продолжения изучения онкогенеза с других сторон.

В последние годы появилось много исследований, посвященных связи онкопатологии и вирусных инфекций, изучающих так называемый вирус-ассоциированный онкогенез. Было доказано, что более чем в 15% этиологическими агентами новообразований являются вирусы [10].

Из всех вирусов наибольший интерес исследователей вызывают вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) и вирус папилломы человека (ВПЧ), им посвящено большое количество научных работ [3].

По данным зарубежных авторов, доказательствами связи вируса Эпштейна – Барр и развития новообразований являются: моноклональность ДНК ВЭБ в опухолевых клетках, высокий уровень свободной вирусной ДНК в плазме крови пациентов, наличие корреляции между титром антивирусных антител, уровнем свободной вирусной ДНК в плазме пациента и тяжестью заболевания, также повышенный титр антивирусных антител часто предшествует появлению новообразования и остается высоким на момент постановки диагноза [8].

Перерождение же папилломы в злокачественное новообразование прямо пропорционально связи между онкогенным белком и опухолевым супрессорным белком, например Е6 связывается с p53, Е7 с Rb. Папилломавирусы – единственная группа вирусов, для которых доказано, что они индуцируют образование опухолей у человека в естественных условиях. Онкопротеин Е6 экспрессирует телемеразу, ответственную за активацию пролиферации клеток. Онкобелок Е7 в сочетании с метаболизированием эстрадиола и как следствие образования 16а-гидроксистерона (16а-OHE1), активирующего экспрессию гена Е7, является патогенетической основой вирус-индуцированного онкогенеза. Все это обеспечивает пролиферацию опухолевых клеток и подавляет иммунный ответ [2]. Наличие Е7 (Е6) в цервикальных пробах свидетельствует о процессе малигнизации эпителиальных клеток. Так, для выявления онкопротеина Е7 были созданы тест-системы, для ИФА [2].

Оценка локального уровня некоторых цитокинов при данных процессах представляет отдельный интерес, поскольку воспалительный процесс вызывает их гиперпродукцию иммунокомпетентными клетками, и некоторые из них могут быть факторами роста и распространения опухоли [1].

Исследование микрососудистой инвазии опухолевых клеток в эндотелиальный слой сосудов вызывает интерес как предиктор высокой стадии, степени и распространённости опухоли и, как следствие, возможность ее использования с прогностической целью для оценки течения и прогноза заболевания.

Таким образом, с учетом мониторинга совокупности факторов, ассоциированных с онкогенезом, представляется целесообразным уточнение их прогностической значимости для оценки прогрессирования процесса при раке органов полости рта.

Цель исследования – оценить роль вирусов Эпштейна – Барр и папилломы человека, микрососудистой инвазии и локального уровня цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1β, ИЛ1RA, ИНФ-α, ИНФ-γ, ФНО-α) на течение РОПР.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были 72 больных РОПР, которые были разделены на 3 группы по 24 человека, первая группа с наличием регионарных метастазов, вторая – без метастазов, третья – с рецидивами, проходивших лечение в отделении опухолей головы и шеи ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ в 2004–2012 гг.

Мужчин было 56, женщин – 16. Возраст больных составлял 34–73 года. По распространенности процесса: со II стадией (T2N0M0) было 13 человек, III – 30 (T2N1M0 – 4, T3N0M0 – 18, T3N1M0 – 8), IV – 29 (T3N2M0 – 4, T4N0M0 – 15, T4N1M0 – 10).

У 59 (81,9%) больных опухолевым процессом был поражен язык, у 13 (18,1%) – слизистая дна полости рта. На языке опухоль располагалась чаще на боковой поверхности (52,8%).

У всех больных был плоскоклеточный рак. Высокая степень дифференцировки (G1) имела место у 22 больных, средняя степень (G2) – 35 и низкая степень (G3) – 15.

Материалом для исследования служили фиксированные в формалине и парафине (FFPE ткани) интраоперационно взятые образцы ткани опухоли и перитуморальной зоны.

Из FFPE ткани экстракцию вирусной ДНК проводили в ручном режиме методом сорбции на колонках с использованием набора реагентов «QIAamp DNA FFPE Tissue Kit» (QIAGEN, Германия).

Из гомогената ткани опухоли, взятой интраоперационно, ДНК вируса выделяли методом сорбции на магнитных частицах в автоматическом режиме на приборе MagNa Pure Compact с использованием набора реагентов MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I-Large Volume на приборе MagNa Pure Compact (Roche, Швейцария). Амплификацию с последующей детекцией ДНК осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени на термоциклере RotorGene 6000 (QIAGEN, Германия).

Выявление ДНК вируса ВЭБ, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ) и вируса папилломы человека (ВПЧ) проводили методом мультиплексной ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» на термоциклере Rotor Gene 6000 (QIAGEN, Германия).

Для определения ДНК, генотипа (ВПЧ) и концентрации вируса в образцах использовали наборы реагентов производства ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Методом ELISA определяли локальные уровни интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1β, ИЛ1RA, ИНФ-α, ИНФ-γ, ФНО-α) в гомогенатах фрагментов ткани опухоли и пограничной с опухолью макроскопически неизмененной ткани, взятые интраоперационно. Рассчитывали удельное содержание цитокинов (пг/мл на 1 г белка).

Иммуногистохимическое исследование проводили на срезах с парафиновых блоков, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. «Демаскировку» антигенов проводили в PT-Link Thermo. Протокол включал в себя предварительный нагрев до 65 °С, восстановление антигена в течение 20 минут при температуре 97 °С и дальнейшее охлаждение до 65 °С. Затем стекла промывались в течение 1–3 минут TBS-буфером (Dako) и помещались в автостейнер Thermo Scientific для окрашивания в автоматическом режиме. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали систему детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection System. Срезы докрашивали гематоксилином Майера, для заключения использовали бальзам Bio-Mount. Оценку экспрессии маркеров изучали как минимум на 10 случайно выбранных полях с применением светового микроскопа «Leica» (Германия) под увеличением x10, x20, x40.

Для оценки ангиогенеза в опухолях применяли окрашивание микрососудов антителом CD34. Количество сосудов определяли в каждом поле зрения препарата при использовании объектива x40.

Для оценки пролиферативной активности опухоли подсчитывали количество ki-67-положительных опухолевых клеток, приходящихся на 200–300 опухолевых клеток, использовали антиген ki-67. Также определяли нормальный и мутантный тип p53.

Статистическая обработка осуществлялась программой Statistica 6,0.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные молекулярно-биологических исследований показали, что уровень инфицирования ткани опухоли вирусами папилломы человека составил 20,8 %, в том числе низкого онкогенного риска 5,4 %, высокого 15,3 % Чаще других были выявлены 16 тип (11,1 %) и 11 тип ВПЧ (4,2 %). Частота инфицирования пациентов в зависимости от группы представлена на рис. 1.

Установлена зависимость частоты метастазирования и рецидивирования опухоли от группы вируса. ВПЧ низкого и высокого онкогенного риска чаще были обнаружены в образцах без метастазов.

Частота инфицирования ткани опухоли вирусами группы герпеса составила 68,1 %, в т.ч. вируса простого герпеса 1 типа (ВПГ 1 типа) 5,5 %, цитомегаловируса (ЦМВ) 11,1 %, вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) 62,5 %, вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ 6 типа) 16,7 %. На рис. 2 представлено распределение инфицированности вирусами группы герпеса в зависимости от группы больных.

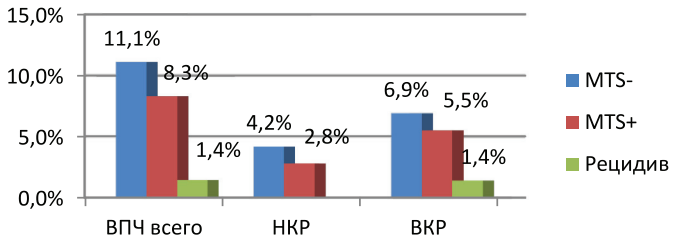


Рис. 1. Частота инфицирования FFPE ткани у пациентов с метастазами, без метастазов, с рецидивами

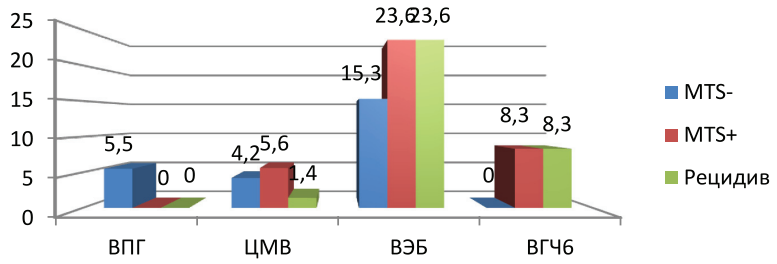


Рис. 2. Частота инфицирования ткани опухоли вирусами группы герпеса у пациентов с метастазами, без метастазов и с рецидивами

С увеличением распространенности опухолевого процесса было отмечено увеличение частоты инфицирования ткани опухоли вирусами группы герпеса. В большей степени это положение характерно для ВЭБ, ВГЧ 6 типа. Так, суммарная частота инфицирования всеми представителями этой группы для стадии Т2 составила 70,6%, Т3 – 80%, Т4 – 84%. Для цитомегаловируса эти показатели составили 5,9; 12,5 и 16%, для вируса Эпштейна – Барр – 64,7; 80 и 80%, для вируса герпеса 6 типа 11,7; 16,7 и 20% соответственно.

При анализе клинических данных в сопоставлении с полученными лабораторными было установлено, что у больных с регионарными метастазами ВЭБ встречался в 17 случаях (70,8%) от общего числа больных данной группы), в то время как ВПЧ – в одном (25%). У больных без метастазов ВЭБ был выявлен в 11 случаях (45,8%), в то время как ВПЧ – у 8 (33,3%). Для больных с рецидивами ВЭБ составил – 17 случаев (70,8%), а ВПЧ – 1 (1,4%). Таким образом, у больных с метастазами и рецидивами выявление ВЭБ-ассоциированного рака было выше (70,8%), чем у больных без метастазов (45,8%), в то время как ВПЧ-позитивные больные встречались чаще в группе без метастазов (33,3%), в отличие от других групп (25 и 1,4%).

При изучении локальных уровней цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1β, ИЛ1RA, ИНФ-α, ИНФ-γ, ФНО-α) отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) более высокое содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1ß, ИЛ-6, ИЛ-8 в группе больных без регионарных метастазов; у больных с регионарными метастазами наблюдались сходные различия, статистически значимые по ИЛ-1ß и ИЛ-8. При рецидивах подобная разница отмечена только по уровню ИЛ-6. Следует отметить, что при рецидивах в тканевых образцах перифокальной зоны и опухоли утрачиваются различия по ИЛ-1ß и ИЛ-8, выраженные в двух других группах, что говорит о приближении иммунологических характеристик визуально не малигнизированной ткани к опухолевой и может косвенно свидетельствовать об утрате ею свойств, ограничивающих пролиферативный потенциал опухоли.

В ткани опухоли не найдено статистически достоверных различий цитокинового состава в зависимости от наличия рецидива или метастазов; в перифокальной, зоне обнаружено 2 различия: при рецидивах опухоли выше, чем при первичной оказались уровни ФНО-α и ИЛ-1ß. Однако, с учетом наличия во многих случаях воспаления, роль цитокинов представляется неспецифической для опухолевого процесса, и вклад найденных различий в развитие рецидивирования или метастазирования остается неясным.

При оценке внутриопухолевой микрососудистой плотности с использованием CD34 выявлено в каждой из исследуемых групп преобладание мелких тонкостенных сосудов. В группе с метастазами и рецидивами также отмечено наличие сосудов и более крупного диаметра с утолщенной стенкой.

Среднее количество сосудов в 1 поле зрения: в группе без метастазов составило 6,4 ± 0,7; в группе с метастазами 8,8 ± 0,9*; в группе с рецидивами 9,7 ± 0,8* (* – отличия показателей статистически достоверны по отношению к группе без метастазов ($P \leq 0,05$)).

Проведение иммуногистохимического исследования выявило наличие достоверных различий экспрессии опухолевыми клетками Ki-67 и P53

	Группа без метастазов	Группа с метастазами	Группа с рецидивами
Ki-67	24,3 ± 2,6	46,7 ± 4,1*	27,5 ± 2,9 º
P53	21,2 ± 3,9	60,1 ± 3,7*	33,5 ± 3,6* º

Примечания:

* – отличия показателей статистически достоверны по отношению к группе без метастазов ($P \leq 0,05$);

º – отличия показателей статистически достоверны по отношению к группе с метастазами ($P \leq 0,05$).

Нами также отмечено снижение частоты встречаемости положительных случаев по p53 в группе рецидивов, что может свидетельствовать не только о присутствии в клетках функционального («дикого типа») p53, но и о наличии мутантного p53 с «нулевым» фенотипом (отсутствием транскрипции белка) – так называемые ложноотрицательные случаи.

Заключение

1. Инфицированность вирусами папилломы человека ткани опухоли можно рассматривать как благоприятный прогностический признак в отношении развития метастазов у больных с раком органов полости рта (в группе без метастазов (33,3%), в отличие от других групп (25 и 1,4%)). Инфицирование вирусами группы герпеса ткани опухоли можно рассматривать как неблагоприятный прогностический признак (выявление ВЭБ-ассоциированного рака – 70,8% у больных с метастазами и рецидивами, у больных без метастазов 45,8%).

2. Различия тканевого цитокинового состава между больными раком языка и полости рта без регионарных метастазов, с регионарными метастазами и при рецидивах статистически не значимы. При этом показаны различия их уровня между тканью опухоли и перитуморальной области с преобладанием содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1ß, ИЛ-6, ИЛ-8 в опухолевой ткани. Вероятно, избыток провоспалительных цитокинов, у которых описаны ростостимулирующие свойства, наблюдается за счет их продукции опухолевыми клетками, а также присутствующими в очаге активированными макрофагами, что способствует росту и распространению опухоли.

3. Преобладание сосудов крупного диаметра с утолщенной стенкой может коррелировать с наличием или возможным развитием метастазов и рецидивов, таким образом, иметь неблагоприятный прогностический характер.

Перечень сокращений:

ВГЧ – вирус герпеса человека,

ВПГ 1 типа – вирус простого герпеса 1 типа,

ВГЧ 6 типа – вирус герпеса человека 6 типа,

ВПЧ – вирус папилломы человека,

ВПЧ 16 типа – вирус папилломы человека 16 типа,

ВПЧ ВКР – вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска,

ВПЧ НКР – вирусы папиллом человека низкого канцерогенного риска,

ВЭБ – вирус Эпштейна – Барр,

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота,

ИЛ-2 – Интерлейкин-2,

ИЛ-6 – Интерлейкин-6,

ИЛ-8 – Интерлейкин-8,

ИЛ-10 – Интерлейкин-10,

ИЛ-1β – Интерлейкин – 1β,

ИЛ1RA – Интерлейкин 1RA,

ИНФ-α – Интерферон-α,

ИНФ-γ – Интерферон-γ,

ИФА – Иммуноферментный анализ,

ПЦР – полимеразная цепная реакция,

РОПР – рак органов полости рта,

ЦМВ – цитомегаловирус,

ФНО-α – Фактор некроза опухоли – α.

Список литературы

1. Бережная Н.М., Чехун В.М. Иммунология злокачественного роста. – Киев: Наукова Думка, 2005. – 791 с.

2. Димтриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция. М.: Медицинская книга. 2006. – 76 с.

3. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека. – К.: Феникс, 2009. – 248 с.

4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). – М., 2015. – С. 250.

5. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи // Медицина. – М., 2001.

6. Чиссов В.И. и соавторы. Основные показатели состояния специализированной онкологической помощи населению России в 2009 году. – М., 2010. – С. 168.

7. Ang K.K. Fractionation Effects in Clinical Practice // Textbook of Radiation oncology. – Philadelphia: W.B. Saunders company. – 2005. – P. 26–41.

8. Ann Arvin, Gabriella Campadelli-Fiume, Edward Mocarski, Patrick S. Moore, Bernard Roizman, Richard Whitley, and Koichi Yamanishi // Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. – Cambridge: Cambridge University Press, 2007. – 1432 P. 929–932.

9. Holmes J.D., Martin R.A., Gutta R. Characteristics of head and neck cancer patients referred to an oral and maxillofacial surgeon in the United States for management // J Oral Maxillofac Surg. – 2010 Mar. – № 68(3). – P. 555–61.

10. zur Hausen H. Viruses in human cancer // European Journal of Cancer. – 1999. – Vol. 35. – P. 1878–1885.

References

1. Berezhnaya N.M., Chehun V.M. *Immunologiya zlokachestvennogo pocta Kiev: Naukova Dumka*, 2005, pp. 791.

2. Dmitriev G.A., Bitkina O.A. *Papillomovirusnaya infektsiya – Moskva: Meditsinskaya kniga*, 2006, pp. 76.

3. Kazmirchuk V.E., Maltsev D.V. *Klinika, diagnostika I lechenie gerpesvirusnyh infektsiy – Kiev: Feniks*, 2009, pp. 248.

4. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost i smertnost) – Moskva*, 2015, pp. 250.

5. Paches A.I. *Opuholi golovy I shei – Meditsina, Moskva*, 2001,

6. Chissov V.I. I soavtory. *Osnovnye pokazateli sostoyaniya spetsializirovannoy onkologicheskoy pomoschi naseleniu Rossii v 2009 godu – Moskva*, 2010, pp. 168.

7. Ang K.K. *Fractionation Effects in Clinical Practice – Textbook of Radiation oncology. Philadelphia: W.B. Saunders company*, 2005, pp. 26–41.

8. Ann Arvin, Gabriella Campadelli-Fiume, Edward Mocarski, Patrick S. Moore, Bernard Roizman, Richard Whitley, and Koichi Yamanishi. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis – Cambridge: Cambridge University Press*, 2007, 1432, pp. 929–932.

9. Holmes JD, Martin RA, Gutta R. *Characteristics of head and neck cancer patients referred to an oral and maxillofacial surgeon in the United States for management. – J Oral Maxillofac Surg*, 2010, no. 68(3):555, pp. 61.

10. zur Hausen H. *Viruses in human cancer – European Journal of Cancer*, 1999, Vol. 35, pp. 1878–1885.

Рецензенты:

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону;

Шихлярова А.И., д.б.н., профессор, руководитель лаборатории изыскания новых противоопухолевых средств и изучение механизма их действия, ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.

УДК 616-089:616-08

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВАКУУМ-ТЕРАПИИ В НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИИ ОСТРОГО ПАРАПРОКТИТА

[1]Сергацкий К.И., [1]Никольский В.И., [1]Герасимов А.В., [2]Просточенко О.В., [1]Десятова А.В.

[1]Пензенский государственный университет, Пенза;

[2]Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко, Пенза, e-mail: sergatsky@bk.ru

Актуальность проблемы лечения больных острым парапроктитом обоснована тем, что данная патология является самой частой в практике неотложной хирургической проктологии, и составляет значительную долю в структуре хирургических инфекций в целом. Особую значимость данной проблеме придает и тот факт, что острый парапроктит охватывает преимущественно лиц трудоспособного возраста. Эти моменты отразили необходимость разработки и внедрения принципиально новой и более совершенной хирургической тактики и предполагают сокращение летальности и сроков нетрудоспособности путем оптимизации ведения послеоперационного периода. Наблюдения за больными с тяжелыми формами острого парапроктита на госпитальном этапе, объемная работа по анализу этиологии и особенностей течения парапроктита побудили авторский коллектив пересмотреть принципы применения стандартизированных подходов к лечению данной патологии. В этой связи была организована клиническая апробация метода лечения глубоких гнойных ран на фоне острого парапроктита отрицательным давлением. Использование метода наиболее обосновано в случае острых парапроктитов при наличии массивных, глубоких ран.

Ключевые слова: острый парапроктит, аэробная и анаэробная микрофлора, вакуум-терапия

POSSIBILITY AND PERSPECTIVE OF VACUUM-THERAPY APPLICATION IN EMERGENCY SURGERY OF ACUTE PARAPROCTITIS

[1]Sergatskiy K.I., [1]Nikolskiy V.I., [1]Gerasimov A.V., [2]Prostochenko O.V., [1]Desyatova A.V.

[1]Penza State University, Penza;

[2]Penza Regional Clinical Hospital n.a. N.N. Burdenko, Penza, e-mail: sergatsky@bk.ru

Actuality of treatment problem of patient with acute paraproctitis is due to this pathology is the most common in emergency coloproctology surgical practice, and is the main part in the range of surgical infections generally. Acute paraproctitis covers predominantly the patients of working age which attaches the special significance to this problem. These moments reflected the necessity of developing and implementation the principally new and more complete surgical tactic, and suggest the decrease of mortality and terms of disability by optimizing the management of postoperative period. Observation of the patients with severe form of acute paraproctitis in hospital, a huge work for analysis of etiology and features of paraproctitis process prompted the authors to review the principles of using the standard approach to this problem management. In this connection the clinical approbation of treatment method of profound purulent wounds against the background of acute paraproctitis by negative pressure has been organized. Application of this method is most justified in case of acute paraproctitis in the presence of massive, profound wounds.

Keywords: acute paraproctitis, aerobic and anaerobic microflora, vacuum therapy

На протяжении всей истории медицины различные аспекты лечения пациентов с гнойной инфекцией оставались актуальными [6]. Так, острый парапроктит (ОП) является самым распространенным заболеванием в практике неотложной хирургической проктологии [1, 3, 5]. В числе острых гнойных поражений аноректальной зоны частота ОП достигает 48% [2, 5]. Вопросы лечения ОП, несмотря на свою большую историю, постоянно обсуждаются в отечественной и иностранной литературе и по-прежнему остаются чрезвычайно актуальными [2, 3, 7, 8]. Заболевание ОП охватывает в основном лиц трудоспособного возраста. Запоздалое обращение больных с запущенными формами ОП за медицинской помощью и нередко неверно выбранная хирургическая тактика зачастую приводят к длительным срокам нетрудоспособности и инвалидности, что диктует необходимость обращения на проблему пристального внимания [4]. ОП, вызванный анаэробной бактериальной флорой, относится к числу жизнеугрожающих состояний. Уровень летальности при анаэробном парапроктите составляет 15–40%, а при генерализации процесса достигает 80% [3, 9, 10]. Несмотря на несомненные успехи в лечении больных ОП, еще многие вопросы, касающиеся ведения данной категории больных, остаются не до конца решенными, что диктует необходимость продолжения исследований по разработке новых высокоэффективных и малотравматичных методов лечения указанной патологии [2, 11].

Цель исследования – клиническая апробация метода лечения глубоких гнойных ран на фоне острого парапроктита отрицательным давлением.

Материалы и методы исследования

На лечении в отделении колопроктологии Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко под нашим наблюдением находилось 489 больных с диагнозом ОП. Из общего количества мужчин было 367 (75%), женщин – 122 (25%). Возраст пациентов колебался от 14 до 83 лет. При этом преобладали пациенты трудоспособного возраста – 84% ($n = 410$). По характеру возбудителя ОП были распределены следующим образом: аэробная флора была причиной развития в 466 (95,3%) случаях ОП; у оставшихся 23 (4,7%) больных причиной ОП были анаэробные микроорганизмы (неклостридиальные).

Традиционно все виды ОП, кроме подкожного и подслизистого, считаем глубокими. Хирургическая тактика при ОП традиционно двухэтапная: первый этап – вскрытие и дренирование гнойника (в экстренном порядке), второй этап – после формирования параректального свища, его иссечение вместе с вовлеченной в процесс криптой (внутренним отверстием свища).

Количество хирургических вмешательств у больных ОП было следующим: 1 хирургическое вмешательство понадобилось большинству больных – 462 (94,5%) случая; 2 оперативных вмешательства выполнено 18 (3,7%) пациентам; 3 хирургических операции проведено 3 (0,6%) больным. Еще в 6 (1,2%) наблюдениях экстренные оперативные вмешательства не проводились в случаях самостоятельного вскрытия параректальной гнойной полости в просвет прямой кишки или на перианальную область на догоспитальном этапе при подкожной или подслизистой локализации перианального абсцесса. В ряде случаев после вскрытия глубоких ОП в послеоперационном периоде первого этапа хирургического лечения (вскрытия и дренирования перианального абсцесса) применен переносной прибор постоянной вакуумной аспирации VivanoTec (Paul Hartman), который состоит из самого аспирационного устройства, контейнера для аспирируемой жидкости из гнойной полости с системой трубок и стерильных расходных материалов. Принцип работы устройства состоит в том, что оно создает контролируемое отрицательное давление в диапазоне от 40 до 150 мм рт.ст., применяемое на раневую поверхность в постоянном и прерывистом режимах.

По принятой стратегии с включением в комплекс лечения промежностных ран после вскрытия ОП глубокой локализации метода вакуум-аспирации пролечено 7 (1,4%) пациентов. В 4 случаях вакуум-терапия использована при ишиоректальной локализации перианального абсцесса и в 3 наблюдениях при пельвиоректальном ОП. Необходимо отметить, что во всех случаях вакуум-аспирация была применена при наличии ОП, вызванного банальной микрофлорой. Во всех случаях использования устройство было установлено сразу после вскрытия гнойной полости (в качестве завершающего этапа операции, проводимой в экстренном порядке) на 2 суток с постоянным поддержанием давления на уровне 50 мм рт.ст. при обязательном использовании антибактериальной терапии.

Результаты исследования и их обсуждение

Во всех случаях использования постоянной вакуумной терапии в послеоперационном периоде при глубоких ОП наблюдали хороший клинический эффект процедуры. Приведем клинический пример использования данного устройства. Больная Б., 68 лет, переведена из ЦРБ Пензенской области, где ей накануне было выполнено вскрытие, санация ОП подкожной локализации слева. Учитывая сохраняющиеся специфические жалобы, гипертермию до гектических цифр, нарастающие явления интоксикации больная переведена в колопроктологическое отделение Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко. При поступлении во время осмотра выявлено истечение гноя из послеоперационной раны, находящейся на 4 часах по условному циферблату в 5 см от ануса (рис. 1). Заподозрен глубокий плохо дренируемый параректальный абсцесс.

В экстренном порядке больная была оперирована, выполнено вскрытие острого ишеоректального парапроктита слева, санация гнойной полости. На завершающем этапе хирургического пособия послойно в образовавшуюся послеоперационную рану уложен специальный стерильный материал, напоминающий поролон – губка VivanoMed (рис. 2).

Рис. 1. Больная Б., 68 лет. Вид промежности при поступлении. Стрелкой указана рана перианальной области с истечением гноя

Рис. 2. Больная Б., 68 лет.
Интраоперационный вид во время установки губки в послеоперационную рану

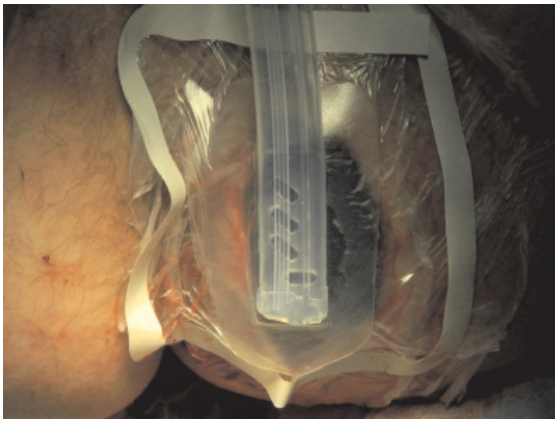


Рис. 3. Больная Б., 68 лет. Интраоперационный вид
во время установки порта VivanoTec на послеоперационную рану

На периоперационную область была фиксирована клейкая непроницаемая прозрачная пленка (пленочная повязка Hydrofilm), создающая герметизм в ране. На пленку после выкраивания лоскута в ее центре был установлен порт, соединенный системой трубок с контейнером для сбора раневого экссудата (рис. 3).

Используемый прибор VivanoTec переносной, оснащен ремнем (рис. 4), что позволяло пациенту в раннем послеоперационном свободно перемещаться в пределах палаты и отделения.

Рис. 4. Больная Б., 68 лет. Окончательный вид пациентки
в палате отделения после установки прибора VivanoTec

Устройство было установлено на 2 суток при поддержании постоянного давления на уровне 50 мм рт.ст. Спустя 2 суток, в день снятия аспирационного устройства при выполнении перевязки отмечено, что рана чистая, гнойного отделяемого нет (рис. 5).

3. В послеоперационном периоде у больных глубокими ОП, в том числе при наличии массивных и глубоких ран на фоне анаэробной инфекции, адекватным является применение систем для лечения ран отрицательным давлением.

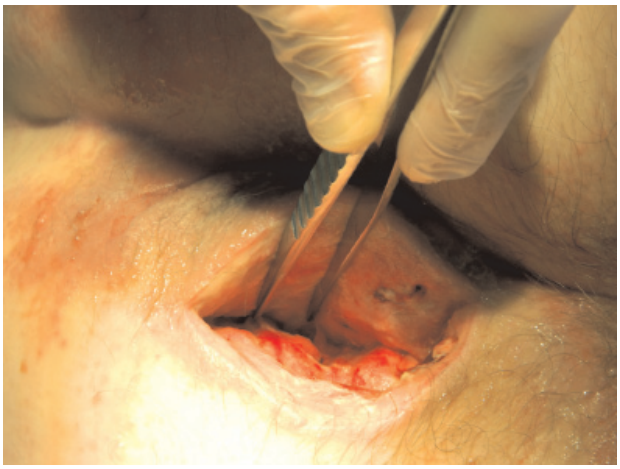


Рис. 5. Больная Б., 68 лет. Вид послеоперационной раны после снятия устройства VivanoTec

Говорить о масштабных результатах, полученных при использовании данного устройства, не приходится, так как оно было использовано в небольшом количестве случаев. Но по нашим впечатлениям, использование вакуум-терапии наиболее обосновано в случае ОП с глубокой локализацией параректального абсцесса, а так же, вероятно, при ОП анаэробной этиологии при наличии массивных, глубоких ран мягких тканей.

Из общего количества больных ОП ($n = 489$) умерло 3 (0,6 %) пациента. Во всех трех случаях смерть наступила на фоне интоксикации, полиорганной недостаточности после вскрытия, некрэктомии и дренирования флегмоны при наличии анаэробного ОП с массивной флегмоной тканей промежности, передней брюшной стенки и бедер. Все умершие больные были доставлены в поздние сроки после начала заболевания, в крайне тяжелом состоянии. Летальность в группе больных анаэробным ОП ($n = 23$) составила 13 %.

Выводы

1. Общая летальность среди больных острым парапроктитом ($n = 489$) составила 0,6 %.

2. Летальность среди больных острым анаэробным парапроктитом ($n = 23$) составила 13 %.

Список литературы

1. Абдуллаев М.Ш., Мансурова А.Б. Острый парапроктит у больных сахарным диабетом (обзор литературы) // Колопроктология. – 2012. – № 1 (39). – С. 46–51.

2. Демьянов А.В., Андреев А.А. Острый парапроктит. Обзор литературы // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. VI. – № 4. – С. 526–534.

3. Егоркин М.А. Современные подходы к лечению острого анаэробного парапроктита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2011. – № 3. – С. 74–79.

4. Канцалиев Л.Б., Каиров Г.Б., Теувов А.А. Тактика и результаты лечения острого парапроктита // Первый съезд хирургов Южного федерального округа. Материалы съезда. – Ростов-на-Дону, 2007. – С. 143–144.

5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с острым парапроктитом // Экспертная группа Общероссийской Общественной Организации «Ассоциация колопроктологов России». – М., 2013. – 13 с.

6. Корейба К.А. Современные препараты комплексного воздействия как альтернатива этапным некрэктомиям в гнойно-септической хирургии // Медицинский альманах. – 2013. – № 5 (29). – С. 168–171.

7. Кулыгин И.В., Власов А.П. Комплексная терапия острого парапроктита // Материалы III съезда хирургов юга России с международным участием. – Астрахань: Изд-во Астраханской государственной медицинской академии, 2013. – С. 245.

8. Чарышкин А.Л., Дементьев И.Н. Результаты лечения больных острым парапроктитом // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 7. – С. 428–431.

9. Atik B., Tan O., Ceylan K. et al. Reconstruction of wide scrotal defects using superthin groin flap // Urology. – 2006. – Vol. 68. – P. 419–422.

10. Ayan F., Sunamak O., Paksoy S.M. Fournier's gangrene: a retrospective clilical study on forty-one patients // ANZ J. Surg. – 2005. – Vol. 75. – P. 1055–1058.

11. Van de Stadt J. Fistula in ano: the place of rectal advancement flap technique // Acta. Chir. Belg. – 2000. – Vol. 100(3). – P. 123–127.

References

1. Abdullaev M.Sh., Mansurova A.B. Ostryj paraproktit u bol'nyh saharnym diabetom (obzor literatury) // Koloproktologija. 2012. no. 1 (39) pp. 46–51.

2. Dem'janov A.V., Andreev A.A. Ostryj paraproktit. Obzor literatury // Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoj hirurgii. 2013. Tom VI. no. 4. pp. 526–534.

3. Egorkin M.A. Sovremennye podhody k lecheniju ostrogo anajerobnogo paraproktita // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii i koloproktologii. 2011. no. 3. pp. 74–79.

4. Kancaliev L.B., Kairov G.B., Teuvov A.A. Taktika i rezul'taty lechenija ostrogo paraproktita // Pervyj sezd hirurgov Juzhnogo federal'nogo okruga. Materialy sezda. Rostov-na-Donu, 2007. pp. 143–144.

5. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju vzroslyh pacientov s ostrym paraproktitom. Jekspertnaja gruppa Obshherossijskoj Obshhestvennoj Organizacii «Associacija koloproktologov Rossii». Moskva, 2013. 13 p.

6. Korejba K.A. Sovremennye preparaty kompleksnogo vozdejstvija kak al'ternativa jetapnym nekrjektomijam v gnojno-septicheskoj hirurgii // Medicinskij al'manah. 2013. no. 5 (29). pp. 168–171.

7. Kulygin I.V., Vlasov A.P. Kompleksnaja terapija ostrogo paraproktita. Materialy III sezda hirurgov juga Rossii s mezhdunarodnym uchastiem. Astrahan': Izdatel'stvo Astrahanskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii, 2013. pp. 245.

8. Charyshkin A.L., Dement'ev I.N. Rezul'taty lechenija bol'nyh ostrym paraproktitom // Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki. 2013. no. 7. pp. 428–431.

9. Atik B., Tan O., Ceylan K. et al. Reconstruction of wide scrotal defects using superthin groin flap // Urology. 2006. Vol. 68. pp. 419–422.

10. Ayan F., Sunamak O., Paksoy S.M. Fournier's gangrene: a retrospective clilical study on forty-one patients // ANZ J. Surg. 2005. Vol. 75. pp. 1055–1058.

11. Van de Stadt J. Fistula in ano: the place of rectal advancement flap technique // Acta. Chir. Belg. 2000. Vol. 100(3). pp. 123–127.

Рецензенты:

Ивачев А.С., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургии, онкологии и эндоскопии, ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза;

Сиваконь С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Травматология, ортопедия и военно-экстремальная медицина», Медицинский институт, ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет» Минобрнауки России, г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 19.02.2015.

УДК 616-089:616-08

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И ОПТИМАЛЬНАЯ ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАРАПРОКТИТОМ

Сергацкий К.И., Никольский В.И., Ковешникова Т.М., Просточенко О.В., Герасимов А.В., Юмангулова Р.Р.

Пензенский государственный университет, Пенза;

Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко, Пенза, e-mail: sergatsky@bk.ru

Вопросы лечения острого парапроктита остаются чрезвычайно актуальными. Острый парапроктит является самой частой патологией в практике неотложной хирургической проктологии и составляет до 20–40% среди пациентов в структуре проктологических заболеваний. Актуальным аспектом, влияющим на исход лечения больных острым парапроктитом, является борьба с прогрессирующими гнойно-некротическими процессами в клетчаточных пространствах и послеоперационной ране. Всего на лечении в отделении колопроктологии Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко под нашим наблюдением находилось 489 больных с диагнозом острого парапроктита. Проведена оценка бактериологического метода после вскрытия параректальных абсцессов. Выявлены наиболее частые возбудители острого парапроктита. На основании полученных данных составлена схема оптимальной эмпирической антибактериальной терапии больных острыми парапроктитами. Оптимальной эмпирической антибактериальной терапией у пациентов с острыми глубокими парапроктитами, вызванными банальной микрофлорой, является сочетание цефалоспоринов 3 поколения с аминогликозидами 2–3 поколений или пенициллинами, в том числе и периоперационно, с последующей сменой антибактериальных препаратов (при необходимости).

Ключевые слова: острый парапроктит, микрофлора, антибактериальная терапия

THE CHARACTERISTICS OF PATHOGENES AND OPTIMAL ANTIBIOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE PARAPROCTITIS

Sergatskiy K.I., Nikolskiy V.I., Koveshnikova T.M., Prostochenko O.V., Gerasimov A.V., Yumangulova R.R.

Penza State University, Penza;

Penza Regional Clinical Hospital n.a. N.N. Burdenko, Penza, e-mail: sergatsky@bk.ru

The problem of acute paraproctitis treatment is definitely actual. Acute paraproctitis is the most common pathology in emergency proctology practice and is about 20–40% among the patients with proctological diseases. The struggle with progressive necrotic process in cellular spaces, and postoperative wound is an actual aspect, influenced on the treatment outcomes in patient with acute paraproctitis. 489 patients with perirectal abscess were hospitalized in the proctology department of Penza Regional Clinical hospital n.a. N.N. Burdenko. The evaluation of bacteriological method after opening the paraproctitis was performed. The most common pathogenes of acute paraproctitis were indentified. The monoculture of microorganisms compared with the mixed bacterial flora is the most common causes of the perirectal abscess. The sensibility of pathogens to the antibiotics was determined. Based on the received data the scheme of optimal empiric antibiotic therapy in patients with acute paraproctitis was developed. The optimal empirical antibiotic therapy in patients with profound perirectal abscess is the 3rd generation cephalosporin combination with aminoglycosides or penicillins 2–3 generations, with the following change of the medication (if needed).

Keywords: acute paraproctitis, microflora, antibiotic therapy

Острый парапроктит (ОП) является самой частой патологией в практике неотложной хирургической проктологии и составляет до 20–40% среди пациентов в структуре проктологических заболеваний [1, 5, 10]. Проблема лечения ОП остается актуальной и в настоящее время [4], поскольку заболевание охватывает в основном лиц трудоспособного возраста. Запоздалое обращение больных с запущенными формами ОП за медицинской помощью и, нередко, неверно выбранная хирургическая тактика зачастую приводят к длительным срокам нетрудоспособности и инвалидности, что диктует необходимость обращения пристального внимания на эту проблему [6]. Актуальность разработки вопросов лечения ОП определяется тем, что заболевание при анаэробной этиологии процесса относится к числу жизнеугрожающих, уровень летальности составляет 15–40%, а при генерализации процесса достигает 80% [7, 11, 12]. Важным этапом, влияющим на исход лечения больных ОП, является борьба с прогрессирующими гнойно-некротическими процессами в параректальной клетчатке, общей интоксикацией организма, постоянной бактериальной загрязненностью раны, ухудшающей процессы очищения гнойной полости и репарации [2]. В этой связи одним

из аспектов успешного хирургического лечения больных ОП является консервативная, а именно «прицельная» антибактериальная терапия, проводимая в послеоперационном периоде с учетом высокой устойчивости патогенной микробной флоры к антибактериальным препаратам.

Цель исследования – выявление возбудителей инфекционно-токсического процесса, а также разработка оптимальной схемы эмпирической антибактериальной терапии для больных ОП.

Материалы и методы исследования

Всего под нашим наблюдением в отделении колопроктологии № 15 Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко находилось 489 больных с диагнозом ОП. Из общего количества мужчин было 362 (75%), женщин – 122 (25%). Возраст пациентов колебался от 14 до 83 лет. Преобладали пациенты трудоспособного возраста – 84% (n = 410). Традиционно все виды ОП по локализации кроме подкожно-подслизистых считаем глубокими. Ретроспективно изучены результаты бактериологических исследований мазков из послеоперационной раны после вскрытия абсцесса у 274 (56%) больных ОП. Забор материала стерильным тампоном проводили круговыми вращательными движениями от центра к периферии поверхности раны. Материал брали двумя тампонами, один из которых использовали для микроскопии, а другой – для посева. Для микроскопии из материала готовили фиксированный мазок, окрашивали по Граму и исследовали с помощью микроскопа. При обнаружении микроорганизмов отмечали их морфологическую характеристику. Для посева материал засевали на чашку с кровяным агаром, на «среду для контроля стерильности» и сахарный бульон. Было выполнено определение антибиотикочувствительности выделенных микроорганизмов. Для определения чувствительности бактерий к антимикробным агентам в качестве исходного (стандартного) теста проводили модифицированный метод дисков, предложенный Кирби и Бауэром [8]. При необходимости в качестве дополнительных тестов определения чувствительности к антибактериальным препаратам проводили β-лактамный тест. При обработке результатов исследования использовали лицензионную версию программы Statistica 6.0, StatSoftInc., США [3, 9]. При использовании любых статистических методов значимыми принимали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследования бактериальных посевов мазков из ран после вскрытия ОП микроорганизмы в виде монокультуры выделены у 239 (87,2%) больных. Микробные ассоциации в виде комбинации двух микроорганизмов были выделены в 23 (8,4%) наблюдениях. В 12 (4,4%) наблюдениях роста микрофлоры не обнаружено. Результаты бактериальных посевов из ран после вскрытия ОП указаны в табл. 1.

Таблица 1

Результаты бактериальных посевов из ран после вскрытия ОП

Результаты посевов	Количество больных	
	n	%
Монокультура	239	87,2
Смешанная флора	23	8,4
Роста не обнаружено	12	4,4
Всего	274	100

Таким образом, монокультуры микроорганизмов при исследовании бактериологических посевов из ран после вскрытия ОП выделяли достоверно чаще, чем смешанную флору ($p < 0,05$). Обобщая число выделенных микроорганизмов (285 – 100%) в виде монокультур и в виде микробных ассоциаций, общее количество наиболее часто выделяемых бактерий одного вида из всех 274 мазков послеоперационной раны было следующим: *E. coli* выделена в 132 (48,2%) случаях, *St. epidermidis* в 42 (15,3%), *St. aureus* в 27 (9,8%), *Enterobacter cloacae* в 21 (7,7%), *Enterococcus faecium* в 20 (7,3%), бактерии рода *Proteus* в 12 (4,4%), *St. saprophyticus* в 8 (2,9%), *Citrobacter diversus* обнаружен у 6 (2,2%) больных. Все остальные обнаруженные микроорганизмы были выделены в единичных случаях и не представляли интереса для цели исследования.

Установлено, что частота выделения *E. coli* оказалась достоверно выше ($p < 0,05$) частоты выделения бактерий других видов. *St. epidermidis* и *St. aureus* заняли соответственно второе и третье места по частоте выявления среди пациентов с ОП.

E. coli в 95 (83,3%) случаях оказалась чувствительна к цефтазидиму, у 79 (63,3%) больных – к цефепиму, у 78 (68,5%) больных – к имипенему, у 69 (60,5%) – к гентамицину, у 60 (52,6%) больных – к ципрофлоксацину, в 60 (52,6%) случаях – к амикацину, у 53 (46,5%) – к карбенициллину, у 53 (46,5%) пациентов – к цефотаксиму, у 39 (34,2%) – к ампициллину и, наконец, в 32 (28,1%) наблюдениях – к меропенему.

St. epidermidis в 34 (81%) случаях сильно чувствителен к оксициллину, в 30 (71,4%) – к цефазолину, в 29 (69%) – к фузидину, в 26 (62%) – к ципрофлоксацину и в 18 (43%) – к ванкомицину.

St. aureus к ципрофлоксацину оказался чувствительным в 18 (66,7%) случаях, к доксициклину и цефазолину по 16 (59,2%) наблюдений, к оксициллину – в 14 (51,9%), к эритромицину – у 10 (37%) больных и к фузидину в 8 (29,6%) случаях.

Enterobacter cloacae оказался чувствителен к следующим антибактериальным препаратам: цефтазидиму – в 17 (81 %), к цефепиму – в 16 (76,2 %) наблюдениях, цефотаксиму – в 17 (81 %) и гентамицину – в 14 (66,7 %) случаях.

Enterococcus faecium наиболее часто был чувствителен к ломефлоксацину и бензилпенициллину (по 12–60 % наблюдений), тетрациклину и ванкомицину (по 8 (40 %) случаев каждый).

Антибиотикочувствительность бактерий рода *Proteus* оказалась следующей: к цефотаксиму чувствительны микроорганизмы в 12 (100 %) случаях, к цефтазидиму – в 11 (91,7 %), к карбенициллину, цефепиму, имипенему и ципрофлоксацину – по 6 (50 %) наблюдений.

St. saprophyticus в 6 (75 %) наблюдениях был чувствителен к ванкомицину, в 4 (50 %) – к линкомицину и фузидину, и по 3 (37,7 %) наблюдения чувствителен к меропенему, цефазолину, офлоксацину, бензилпенициллину, гентамицину и амикацину.

Citrobacter diversus в 100 % ($n = 6$) наблюдений был чувствителен к цефотаксиму и цефепиму, в 5 (83,3 %) случаях к цефтазидиму, эмипинему, гентамицину и нетилмицину. В 4 (66,7 %) посевах микроб показал высокую чувствительность к ципрофлоксацину. Обобщенная чувствительность наиболее часто выделяемых микроорганизмов к группам антибактериальных препаратов (АБП) представлена в табл. 2.

Проведен статистический анализ полученных данных. Выявлена достоверно более выраженная чувствительность выделенных *E. coli* к группе цефалоспоринов по сравнению с остальными антибактериальными препаратами ($p < 0,05$). Также выявлена достоверно более выраженная чувствительность выделенных *Enterobacter cloacae* к группе цефалоспоринов по сравнению с аминогликозидами ($p < 0,05$). Кроме того, выявлена достоверно более выраженная чувствительность выделенных бактерий рода *Proteus* к группе цефалоспоринов по сравнению с карбапенемами и фторхинолонами ($p < 0,05$). Для проведения анализа статистической достоверности различий выполнено сравнение общего количества выделенных микроорганизмов, чувствительных к группам антибиотиков (табл. 3).

Выявлена достоверно более выраженная чувствительность выделенных бактерий к группе цефалоспоринов по сравнению с остальными противомикробными средствами ($p < 0,05$). Также выявлена достоверно более выраженная чувствительность выделенных бактерий к группе аминогликозидов по сравнению с другими антибактериальными препаратами кроме цефалоспоринов и пенициллинов ($p < 0,05$). Кроме того, выявлена достоверно более выраженная чувствительность выделенных микроорганизмов к группе пенициллинов по сравнению с другими антибиотиками кроме цефалоспоринов и аминогликозидов ($p < 0,05$).

Таблица 2

Чувствительность выделенных микроорганизмов к группам АБП

Группа АБП / Наиболее часто выделяемая флора	Цефалоспорины (1)	Карбапенемы (2)	Аминогликозиды (3)	Пенициллины (4)	Фторхинолоны (5)	Тетрациклины (6)	Линкозамины (7)	Фузидин (8)	Макролиды (9)	Достоверность различий, *p*
E. coli, n	227	110	129	92	60	–	–	–	–	p 1–2, 1–3, 1–4, 1–5 < 0,05
St. epidermidis, n	30	–	18	34	26	–	–	29	–	–
St. aureus, n	16	–	–	14	18	16	–	8	10	–
Enterobacter cloacae, n	50	–	14	–	–	–	–	–	–	p 1–3 < 0,05
Enterococcus faecium, n	–	–	8	–	12	8	–	–	–	–
Proteus, n	29	6	–	12	6	–	–	–	–	p 1–2, 1–5 < 0,05
St. saprophyticus, n	3	3	12	3	3	–	4	4	–	–
Citrobacter diversus, n	17	5	10	–	4	–	–	–	–	–

Таблица 3

Чувствительность общего количества выделенных микроорганизмов к группам АБП

Группа АБП	Цефалоспорины (1)	Карбапенемы (2)	Аминогликозиды (3)	Пенициллины (4)	Фторхинолоны (5)	Тетрациклины (6)	Линкозамины (7)	Фузидин (8)	Макролиды (9)
Общее количество выделенных микроорганизмов, чувствительных к антибиотикам, *n*	372	124	191	255	129	24	4	41	10
Достоверность различий, *p*	p 1–2, 1–3, 1–4, 1–5, 1–6, 1–7, 1–8, 1–9, 3–2, 3–5, 3–6, 3–7, 3–8, 3–9, 4–2, 4–3, 4–5, 4–6, 4–7, 4–8, 4–9 < 0,05								

На основании полученных данных составлена схема эмпирической антибактериальной терапии, в которую вошли цефалоспорины 3 поколения (например, цефтазидим или цефотаксим) в сочетании с аминогликозидами 2–3 поколений (например, гентамицин или амикацин) или пенициллинами (например, карбенициллин).

Выводы

1. Монокультуры микроорганизмов, по сравнению со смешанной бактериальной флорой, являются наиболее частыми возбудителями ОП.
2. Приоритетным патогеном у больных ОП является кишечная палочка.
3. Оптимальной эмпирической антибактериальной терапией у пациентов с острыми глубокими парапроктитами, вызванными банальной микрофлорой, является сочетание цефалоспоринов 3 поколения с аминогликозидами 2–3 поколений или пенициллинами в том числе и периоперационно, с последующей сменой препаратов (при необходимости).
4. В случае подкожной или подслизистой локализации абсцесса при ОП следует ограничиться периоперационным введением вышеназванных антибактериальных препаратов.

Список литературы

1. Абдуллаев М.Ш., Мансурова А.Б. Острый парапроктит у больных сахарным диабетом (обзор литературы) // Колопроктология. – 2012. – № 1(39). – С. 46–51.

2. Борсова Ф.З., Мун М.Н., Дудник В.Ю., Опенько В.Г. Комбинированное применение озона и эритроцитарных фармакоцитов при лечении острого парапроктита // Проблемы колопроктологии: сборник статей. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2006. – № 19. – С. 34–38.

3. Гланц С. Медико–биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

4. Егоркин М.А., Жидких С.Ю. Влияние вакуум-терапии на результаты лечения анаэробного парапроктита и гангрены Фурнье // Вакуумная терапия ран у детей и взрослых: материалы международной научно-практической конференции. – М., 2013. – С. 28–29.

5. Егоркин М.А. Современные подходы к лечению острого анаэробного парапроктита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2011. – № 3. – С. 74–79.

6. Канцалиев Л.Б., Каиров Г.Б., Теувов А.А. Тактика и результаты лечения острого парапроктита // Первый съезд хирургов Южного федерального округа: материалы съезда. – Ростов-на-Дону, 2007. – С. 143–144.

7. Коплотадзе А.М. Анаэробный парапроктит // Хирургия. – 1994. – № 10. – С. 12–15.

8. Поздеев О.К. Медицинская микробиология. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 768 с.

9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.

10. Сергацкий К.И., Никольский В.И., Ковешникова Т.М., Коновалова И.М. Особенности микробного пейзажа у пациентов с острыми гнойными парапроктитами // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 4(32). – С. 95–102.

11. Atik B., Tan O., Ceylan K. et al. Reconstruction of wide scrotal defects using superthin groin flap // Urology. – 2006. – Vol. 68. – P. 419–422.

12. Ayan F., Sunamak O., Paksoy S.M. Fournier's gangrene: a retrospective clilical study on forty-one patients // ANZ J. Surg. – 2005. – Vol. 75. – P. 1055–1058.

References

1. Abdullaev M.Sh., Mansurova A.B. Ostryj paraproktit u bol'nyh saharnym diabetom (obzor literatury) // Koloproktologija. 2012. no. 1(39). pp. 46–51.

2. Borsova F.Z., Mun M.N., Dudnik V.Ju., Open'ko V.G. Kombinirovannoe primenenie ozona i jeritrocitarnyh farmakocitov pri lechenii ostrogo paraproktita // Sbornik statej "Problemy koloproktologii" no. 19. M.: ID «Medpraktika-M», 2006. pp. 34–38.

3. Glanc S. Mediko–biologicheskaja statistika. M.: Praktika, 1999. 459 p.

4. Egorkin M.A., Zhidkih S.Ju. Vlijanie vakuum-terapii na rezul'taty lechenija anajerobnogo paraproktita i gangreny Furn'e. Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Vakuumnaja terapija ran u detej i vzroslyh». M., 2013. pp. 28–29.

5. Egorkin M.A. Sovremennye podhody k lecheniju ostrogo anajerobnogo paraproktita // Rossijskij zhurnal gastrojenteroligii, gepatologii i koloproktologii. 2011. no. 3. pp. 74–79.

6. Kancaliev L.B., Kairov G.B., Teuvov A.A. Taktika i rezul'taty lechenija ostrogo paraproktita // Pervyj sezd hirurgov Juzhnogo federal'nogo okruga. Materialy sezda. Rostov-na-Donu, 2007. pp. 143–144.

7. Koplotadze A.M. Anajerobnyj paraproktit // Hirurgija. 1994. no. 10. pp. 12–15.

8. Pozdeev O.K. Medicinskaja mikrobiologija. M.: GJeOTAR-MED, 2002. 768 p.

9. Rebrova O.Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. M.: Media Sfera, 2003. 312 p.

10. Sergackij K.I., Nikol'skij V.I., Koveshnikova T.M., Konovalova I.M. Osobennosti mikrobnogo pejzazha u pacientov s ostrymi gnojnymi paraproktitami // Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki. 2014. no. 4(32). pp. 95–102.

11. Atik B., Tan O., Ceylan K. et al. Reconstruction of wide scrotal defects using superthin groin flap // Urology. 2006. Vol. 68. pp. 419–422.

12. Ayan F., Sunamak O., Paksoy S.M. Fournier's gangrene: a retrospective clilical study on forty-one patients // ANZ J. Surg. 2005. Vol. 75. pp. 1055–1058.

Рецензенты:

Ивачев А.С., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургии, онкологии и эндоскопии, ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза;

Сиваконь С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Травматология, ортопедия и военно-экстремальная медицина», медицинский институт, ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет» Минобрнауки России, г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 16.02.2015.

УДК 616-005.1–08:569.323.4

МОДЕЛИРОВАНИЕ ОСЛАБЛЕНИЯ СОСУДИСТОГО КОНТРОЛЯ НАД ИНТРАВАСКУЛЯРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ТРОМБОЦИТОВ У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СОЗДАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Солдатова О.А.

Курский институт социального образования (филиал) РГСУ, Курск, e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Цель – рассмотреть в условиях экспериментального формирования метаболического синдрома процесс развития ослабления сосудистого контроля над внутрисосудистой активностью тромбоцитов. В исследование включена 61 крыса. Это самцы линии Вистар в возрасте 2,5–3 мес., полученные от здоровых самок первым-вторым пометом. Животные были разделены на 2 группы: 32 крысы были взяты в эксперимент и получали в свободном доступе в качестве питья 10% раствор фруктозы, приготовленный из кристаллической фруктозы, а 29 крыс составили группу контроля. Эксперимент продолжался 8 недель. Применены биохимические, гематологические и статистические методы исследования. В экспериментальных условиях фруктозной нагрузки выяснено, что одновременно с нарастанием массы тела и развитием биохимических нарушений, свойственных для метаболического синдрома, возникает углубляющееся ослабление антиагрегационного контроля сосудистого эндотелия над внутрисосудистой активностью тромбоцитов за счет депрессии продукции в нем простациклина и оксида азота. Полученные сведения способны послужить основой для клинических исследований, направленных на уточнение патогенетически оправданного момента начала коррекционных воздействий у лиц с ранними признаками метаболического синдрома.

Ключевые слова: крысы, фруктоза, метаболический синдром, сосуды, гемостаз

SIMULATION OF VASCULAR ATTENUATION CONTROL INTRAVASCULAR PLATELET ACTIVITY IN RATS WITH EXPERIMENTAL PRODUCING METABOLIC SYNDROME

Soldatova O.A.

Kursk Institute of social education (branch of the institute RSSU (Russian State Social University)), Kursk, e-mail: ilmedv1@yandex.ru

The goal – to consider in experimental form of the metabolic syndrome development of vascular attenuation control of intravascular platelet activity. The study included 61 male rats Wistar aged 2,5–3 months. Obtained from healthy females first, second litter. Animals were divided into 2 groups: 32 rats were taken in the experiment and obtained as a freely available drinking 10% fructose solution, prepared from crystalline fructose and 29 constituted the control group of rats. The experiment lasted 8 weeks. Applied biochemistry, hematology and statistical methods. Under experimental conditions, fructose load found that simultaneously with the increase in body weight and the development of biochemical abnormalities characteristic of metabolic syndrome, there is a deepening antiagregatsionnogo weakening control of the vascular endothelium of intravascular platelet activity due to the depression of products in it prostacyclin and nitric oxide. The findings can serve as a basis for clinical studies aimed at clarifying the pathogenesis justified since the start of the correction effects in people with early signs of metabolic syndrome.

Keywords: rat, fructose, metabolic syndrome, blood vessels, hemostasis

Оптимум функционирования сосудистого гемостаза во многом обеспечивает гомеостаз во всем организме млекопитающих [15]. Огромное значение для него имеют синтетические свойства сосудистого эндотелия, вырабатывающего различные биологически активные вещества, определяющие тонус сосудов, оптимум их морфологии, выраженность ограничивающих влияний на процессы гемостаза [2].

Продолжительные клинические и экспериментальные исследования первичного гемостаза дали возможность сформировать современные представления о механизмах его регуляции при различной патологии [6, 14], пролив свет на их динамику при изолированной артериальной гипертонии (АГ) [3, 14] и при все чаще встречающемся ее сочетании с различными обменными нарушениями [7, 11, 12] и особенно с метаболическим синдромом (МС) [3, 4, 10, 13]. Стало ясно, что для АГ при МС свойственен измененный уровень образования в эндотелиоцитах гемостатически активных веществ (простациклина, фактора Виллебранда, оксида азота), во многом обеспечивающий высокую частоту при этом состоянии тромботических эпизодов [10, 14].

Для поиска подходов по сокращению проявлений вазопатии и минимизации риска тромбозов при АГ были проведены серьезные исследования по оценке отдельных механизмов развития дисфункций стенки сосудов и их роли в патогенезе АГ и МС [10, 13]. Вместе с тем особенности ранних изменений сосудистого контроля над

внутрисосудистой активностью тромбоцитов (ВАТ) в дебюте формирования МС нельзя считать окончательно выясненными. Невозможность до конца проследить этот процесс на человеке ввиду выпадения лиц с первыми признаками МС из поля зрения клиницистов диктует необходимость проведения экспериментальных исследований на лабораторных животных с моделированием у них МС [9]. Эти сведения способны послужить основой для клинических исследований, направленных на уточнение патогенетически оправданного момента начала коррекционных воздействий у лиц с ранними признаками МС. С учетом данных обстоятельств, в работе была сформулирована цель: рассмотреть в условиях экспериментального формирования метаболического синдрома процесс развития ослабления сосудистого контроля над ВАТ.

Материалы и методы исследования

В исследование включена 61 крыса. Это самцы линии Вистар в возрасте 2,5–3 мес., полученные от здоровых самок первым-вторым пометом. Масса тела животных на момент взятия в исследование составляла 261,1 ± 1,18 г, окружность их живота 14,7 ± 0,26 см. До исследования все крысы не участвовали ни в каких экспериментах и не переносили никаких заболеваний. Случайным образом все животные были разделены на 2 группы: 32 крысы были взяты в эксперимент и получали в свободном доступе в качестве питья 10% раствор фруктозы, приготовленный из кристаллической фруктозы (Новапродукт, Россия) [9], а 29 крыс составили группу контроля. Эксперимент продолжался 8 нед. Кровь у экспериментальных животных брали из хвостовой вены в исходе, через 2, 4, 6 и 8 нед. фруктозной нагрузки. Животные из группы контроля обследованы двукратно: в исходе и в возрасте 4,5–5 мес., т.е. одновременно с окончанием наблюдения за экспериментальными крысами. Ввиду отсутствия статистически значимых различий между результатами двух обследований контрольных крыс полученные данные представлены одной цифрой – их средней арифметической.

Масса тела животных определялась путем взвешивания на лабораторных весах и выражалась в граммах. Окружность живота выясняли путем измерения его охвата на уровне середины туловища, выражая в сантиметрах.

Концентрация общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) выявлялась при помощи энзиматического колориметрического способа с использованием набора производства «Витал Диагностикум». Содержание в плазме ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) выясняли энзиматически колориметрически при помощи набора производства «Ольвекс Диагностикум». Концентрации ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) определяли расчетным путем.

Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в жидкой части крови выявляли по количеству содержащихся в ней тиобарбитуровая кислота (ТБК)-активных продуктов набором «Агат-Мед» и по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) с учетом уровня антиокислительной активности (АОА) крови [1]. В плазме обследованных животных определяли содержание тромбоксана B_2 и 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ путем иммуноферментного анализа при помощи наборов фирмы «Enzo Life science» (США). В крови наблюдавшихся крыс выявлялось суммарное содержание метаболитов оксида азота [8].

Состояние сосудистого контроля над ВАТ определяли в пробе с временной венозной окклюзией по ослаблению проявлений ВАТ, регистрируемой с применением фазового контраста [5]. Результаты статистически обработаны критерием (t) Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходно нормальная масса тела животных уже спустя 2 нед. эксперимента испытала тенденцию к росту, а с 4 нед. ее увеличение достигло уровня достоверности. Спустя 6 нед. употребления с питьевой водой фруктозы масса тела наблюдаемых крыс достигла 283,4 ± 1,27 г при величине окружности живота 16,4 ± 0,19 см, что свидетельствовало об увеличении у животных объема висцеральной жировой ткани. К моменту окончания эксперимента у наблюдаемых крыс выявлено дополнительное увеличение массы тела на 4,6%, окружности живота на 4,9%.

У крыс, получавших фруктозу, уже спустя 2 нед. отмечена тенденция к ухудшению липидного состава плазмы, а через 4 нед. она достигла уровня достоверности, в последующем прогрессивно ухудшаясь до окончания эксперимента. При этом уже через 2 нед. экспериментального воздействия у крыс найдено достоверное понижение АОА плазмы и нарастание в ней АГП и ТБК-активных продуктов, продолжавшееся в течение всего срока потребления фруктозы.

Исходно оптимальная концентрация метаболитов арахидоновой кислоты в плазме у крыс, получавших фруктозу, быстро нарушалась – уже через 4 нед. эксперимента найден их дисбаланс, достигший своего максимума к 8 нед. – тромбоксан B_2 суммарно возрос на 37,3%, при понижении 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ на 21,8%. Это сопровождалось у наблюдаемых крыс понижением суммарного количества метаболитов оксида азота на 20,2%.

Уже через 2 нед. воздействия большинство характеристик ВАТ у экспериментальных крыс имели достоверную отрицательную динамику. Спустя 4 нед. потребления фруктозы все показатели ВАТ оказались достоверно усилены, что усугублялось до конца эксперимента. К 8 нед. наблюдения у них отмечено снижение дискоцитов до 61,3 ± 0,24% и нарастание всех активных форм кровяных пластинок до 38,7 ± 0,23%.

В ходе эксперимента число свободно идущих по крови крыс мелких агрегатов (14,6 ± 0,08 на 100 свободных тромбоцитов), а также средних и больших агрегатов (2,3 ± 0,06 на 100 свободных тромбоцитов) также увеличилось.

На фоне проведения пробы с временной ишемией венозной стенки у экспериментальных крыс также выявлено неуклонное повышение числа активных кровяных пластинок и их агрегатов. Кроме того, в их плазме, взятой на фоне временной венозной окклюзии, количество дискоцитов за 8 нед. нагрузки фруктозой понизилось до 70,8 ± 0,18 % при увеличении суммы активированных тромбоцитов, числа свободно плавающих по крови агрегатов любых размеров значимо возросли, что говорило о существенном ослаблении контроля сосудистой стенки над ВАТ.

В настоящее время имеются достаточно полные представления об участии стенки сосудов в различных процессах, в т.ч. в развитии кардиальной патологии [2]. В современных цивилизованных странах МС является важной причиной инвалидизации и смертности [14]. В предшествующих исследованиях показано, что и высокое АД, и обменные нарушения участвуют в развитии весьма частых при МС сердечно-сосудистых осложнений [11, 15], делая изучение начальных этапов формирования вазопатии востребованным и теоретиками [6], и практиками медицины [14].

В результате свободного доступа наблюдаемых крыс к раствору фруктозы у животных отмечено быстрое повышение массы тела за счет скопления жировой ткани в абдоминальной области. Это происходило параллельно с нарушением липидного спектра крови животных и активацией в ней ПОЛ, свойственных для МС, и согласовывалось с предшествующими исследованиями [15]. Становилось ясно, что усиление ПОЛ в крови вызывало у крыс повреждение эндотелиоцитов, облегчавшее проникновение ХС в стенку сосуда, инициирующее атеросклероз и создающее условия для последующего тромбоза [13].

В ходе формирующегося МС у крыс отмечено нарастание синтеза тромбоксана A_2 при депрессии выработки антиагрегантов – простациклина и NO. Это являлось основой снижения ограничивающего влияния сосудистой стенки на ВАТ. При этом избыточно образующийся в этих условиях на мембранах тромбоцитов плазменный тромбопластин ускоряет тромбинообразование, ведет к дальнейшему росту агрегатов кровяных пластинок и ускорению образования на них волокон фибрина [5], постепенно ускоряя гемостаз.

У наблюдаемых животных можно констатировать постепенное ослабление контроля сосудов над плотностью тромбоцитарных рецепторов к коллагену Ia – IIa и VI, на что указывало понижение степени ослабления ВАТ в условиях временной венозной окклюзии. Это сопровождается нарастанием активности фосфолипазы С, стимуляцией синтеза диацилглицерола и протеинкиназы С с последующим выраженным фосфолирированием протеинов сократительной системы [7]. В этих условиях инозитолтрифосфат начинает все активнее стимулировать поступление Ca^{2+} из депо кровяных пластинок, способствуя все более выраженному сокращению актомиозина. Кроме того, избыточная адгезия кровяных пластинок у наблюдаемых животных была также связана с нарастанием в эксперименте синтеза в их сосудах фактора Виллебранда и усилением его взаимодействия с рецепторами к нему (Ib) – на мембране тромбоцитов [12]. При этом постепенно усиливающееся ослабление образования в сосудах NO и PGI_2 слабее взаимодействует с рецепторами их мембраны, что вызывает на них все более мощную экспрессию фибриногеновых рецепторов, постепенно усиливая активацию фосфолипазы A_2, выщепляющей арахидоновую кислоту из фосфолипидов [14] для синтеза повышенного количества тромбоксана A_2.

Заключение

В экспериментальных условиях фруктозной нагрузки выяснено, что одновременно с нарастанием массы тела и развитием биохимических нарушений, свойственных для МС, возникает углубляющееся ослабление антиагрегационного контроля сосудистого эндотелия над ВАТ за счет депрессии продукции в нем простациклина и оксида азота.

Список литературы

1. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. – Челябинск; 2000. – 167 с.

2. Кутафина Н.В., Завалишина С.Ю. Механизмы функционирования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза // Вестник РУДН, серия «Экология и безопасность жизнедеятельности». – 2012. – № 1. – С. 30–37.

3. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И. Воздействие небиволола на агрегацию тромбоцитов больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83, № 3. – С. 31–33.

4. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И. Возможности нормодипина в коррекции реологических свойств тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77, № 6. – С. 65–68.

5. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Кутафина Н.В. Методические подходы к оценке агрегации

и поверхностных свойств тромбоцитов и эритроцитов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (часть 1). – С. 117–120.

6. Медведев И.Н., Лапшина Е.В., Завалишина С.Ю. Активность тромбоцитарного гемостаза у детей с искривлениями позвоночника // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – № 5. – С. 579–580.

7. Медведев И.Н., Скорятина И.А. Влияние ловастатина на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией // Клиническая медицина. – 2010. – № 2. – С. 38–40.

8. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека // Лабораторная медицина. – 2005. – № 7. – С. 19–24.

9. Решетняк М.В., Хирмаков В.Н., Зыбина Н.Н., Фролова М.В., Сакута Г.А., Кудрявцев Б.Н. Модель метаболического синдрома, вызванного кормлением фруктозой: патологические взаимосвязи обменных нарушений // Медицинский академический журнал. – 2011. – Т.11, № 3. – С. 23–27.

10. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Мезенцева Н.И., Толмачев В.В. Антиагрегационная активность сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме // Клиническая медицина. – 2007. – № 7. – С. 28–30.

11. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Носова Т.Ю. Агрегационная функция тромбоцитов у лиц с артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением // Клиническая медицина. – 2008. – № 5. – С. 22–24.

12. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Гамолина О.В. Активность первичного гемостаза у больных артериальной гипертонией с нарушением толерантности к глюкозе на фоне применения трандолаприла // Клиническая медицина. – 2011. – № 2. – С. 29–31.

13. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Толмачев В.В. Динамика активности первичного гемостаза у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме на фоне лечения кандесартаном // Клиническая медицина. – 2011. – № 3. – С. 35–38.

14. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Брюховецкий А.Г. Артериальная гипертония и сосудистые дисфункции. – М.: изд-во «Эко-Пресс», 2012. – 288 с.

15. Medvedev I.N., Zavalishina S.Yu., Krasnova E.G., Belova T.A., Kutafina N.V. Meccanismi di base vascolare-piastrine emostasi // Italian Science Review. – 2014. – Vol. 3(12). – P. 167–169.

References

1. Volchegorskij I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L., Cejlikman V.Je. Jeksperimental'noe modelirovanie i laboratornaja ocenka adaptivnyh reakcij organizma [Experimental modeling and laboratory evaluation of adaptive reactions of the organism]. Chelyabinsk; 2000. 167 p.

2. Kutafina N.V., Zavalishina S.Ju. Mehanizmy funkcionirovanija sosudisto-trombocitarnogo gemostaza [Mechanisms of vascular-platelet hemostasis] // Bulletin of People's Friendship University, a series of «Ecology and life safety» . 2012. no. 1. pp. 30–37.

3. Medvedev I.N., Gromnackij N.I. Vozdejstvie nebivolola na agregaciju trombocitov bol'nyh arterial'noj gipertoniej s metabolicheskim sindromom [Impact of nebivolol on platelet aggregation hypertensive patients with metabolic syndrome] // Clinical meditsina. 2005. Vol. 83, no. 3. pp. 31–33.

4. Medvedev I.N., Gromnackij N.I. Vozmozhnosti normodipina v korrekcii reologicheskih svojstv trombocitov u bol'nyh arterial'noj gipertoniej s metabolicheskim sindromom [Opportunities normodipin correction of rheological properties of platelets in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome] // Therapeutic arhiv. 2005. Vol.77, no. 6. pp. 65–68.

5. Medvedev I.N., Zavalishina S.Ju., Krasnova E.G., Kutafina N.V. Metodicheskie podhody k ocenke agregacii i poverhnostnyh svojstv trombocitov i jeritrocitov [Methodological approaches to assessing aggregation and surface properties of platelets and red blood cells] // Fundamental issledovaniya. 2014. no. 10 (Part 1). pp. 117–120.

6. Medvedev I.N., Lapshina E.V., Zavalishina S.Ju. Aktivnost' trombocitarnogo gemostaza u detej s iskrivlenijami pozvonochnika [Activity platelet hemostasis in children with spinal curvature] // Bulletin eksprimentalnoy biology and meditsiny. 2010. no. 5. pp. 579–580.

7. Medvedev I.N., Skorjatina I.A. Vlijanie lovastatina na adgezivno-agregacionnuju funkciju trombocitov u bol'nyh arterial'noj gipertoniej s dislipidemiej [Effect of lovastatin on adhesively-aggregation platelet function in patients with arterial hypertension and dyslipidemia] // Clinical meditsina. 2010. no. 2. pp. 38–40.

8. Metel'skaja V.A., Gumanova N.G. Oksid azota: rol' v reguljacii biologicheskih funkcij, metody opredelenija v krovi cheloveka [Nitric oxide: role in the regulation of biological functions, methods for determining a person's blood] // Laboratory meditsina. 2005. no. 7. pp. 19–24.

9. Reshetnjak M.V., Hirmakov V.N., Zybina N.N., Frolova M.V., Sakuta G.A., Kudrjavcev B.N. Model' metabolicheskogo sindroma, vyzvannogo kormleniem fruktozoj: patologicheskie vzaimosvjazi obmennyh narushenij [Model of metabolic syndrome, caused by feeding fructose: pathologic correlation of metabolic disorders] // Academic Medical zhurnal. 2011. Vol.11, no. 3. pp. 23–27.

10. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Mezenceva N.I., Tolmachev V.V. Antiagregacionnaja aktivnost' sosudistoj stenki u bol'nyh arterial'noj gipertoniej pri metabolicheskom sindrome [Antiplatelet activity of the vascular wall in hypertensive patients with metabolic syndrome] // Clinical meditsina. 2007.no. 7. pp. 28–30.

11. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Nosova T.Ju. Agregacionnaja funkcija trombocitov u lic s arterial'noj gipertoniej s abdominal'nym ozhireniem [Aggregation platelet function in patients with arterial hypertension and abdominal obesity] // Clinical meditsina. 2008. no. 5. pp. 22–24.

12. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Gamolina O.V. Aktivnost' pervichnogo gemostaza u bol'nyh arterial'noj gipertoniej s narusheniem tolerantnosti k gljukoze na fone primenenija trandolaprila [Activity of primary hemostasis in hypertensive patients with impaired glucose tolerance during treatment with trandolapril] // Clinical Medicine. 2011. no. 2. pp. 29–31.

13. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Tolmachev V.V. Dinamika aktivnosti pervichnogo gemostaza u bol'nyh arterial'noj gipertoniej pri metabolicheskom sindrome na fone lechenija kandesartanom [Dynamics of activity of primary hemostasis in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome during treatment with candesartan] // Clinical meditsina. 2011. no. 3. pp. 35–38.

14. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Brjuhoveckij A.G. Arterial'naja gipertonija i sosudistye disfunkcii [Arterial hypertension and vascular dysfunction]. Moscow: Publishing House «Eco-Press», 2012. 288 p.

15. Medvedev I.N., Zavalishina S.Yu., Krasnova E.G., Belova T.A., Kutafina N.V. Meccanismi di base vascolare-piastrine emostasi // Italian Science Review. 2014. Vol. 3(12). pp. 167–169.

Рецензенты:

Жукова Л.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, Курский государственный медицинский университет, г. Курск;

Громнацкий Н.И., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 2, Курский государственный медицинский университет, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 24.02.2015.

УДК 616-005.1-08:569.323.4

ФОРМИРОВАНИЕ АНТИАГРЕГАЦИОННЫХ ДИСФУНКЦИЙ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У КРЫС ВО ФРУКТОЗНОЙ МОДЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Солдатова О.А.

Курский институт социального образования (филиал) РГСУ, Курск, e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Функционирование сосудистого гемостаза во многом обеспечивает гомеостаз во всем организме млекопитающих. Большое значение в нем имеют синтетические свойства сосудистого эндотелия, вырабатывающего большое количество различных биологически активных веществ, определяющих тонус сосудов, оптимум их морфологии, выраженность сосудистого контроля над процессами гемостаза. Цель: рассмотреть в условиях экспериментального формирования метаболического синдрома процесс развития антиагрегационных нарушений сосудов. В исследование включена 61 крыса. Это самцы линии Вистар в возрасте 2,5–3 мес. Животные разделены на 2 группы: 32 крысы получали в свободном доступе в качестве питья 10% раствор фруктозы и 29 крыс составили группу контроля. Применены биохимические, гематологические и статистические методы исследования. В экспериментальных условиях фруктозной нагрузки выяснено, что одновременно с нарастанием массы тела и развитием биохимических нарушений, свойственных для метаболического синдрома, наступает выраженное прогрессирующее ослабление антиагрегационной способности сосудистого эндотелия за счет депрессии продукции в сосудах простациклина и оксида азота.

Ключевые слова: крысы, фруктоза, метаболический синдром, сосуды, гемостаз

FORMATION ANTIAGREGATSIONNOGO DYSFUNCTIONAL VASCULAR WALL IN RATS DURING FRUCTOSE MODELS METABOLIC SYNDROME

Soldatova O.A.

Kursk Institute of social education (branch of the institute RSSU (Russian State Social University)), Kursk, e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Operation of vascular hemostasis largely ensures the homeostasis throughout the mammalian body. Great value in it are properties of synthetic vascular endothelium that can produce a wide variety of biologically active substances that determine vascular tone, the optimum morphology, expression of vascular hemostasis process control. Objective: To examine in experimental form of the metabolic syndrome development antiagregatsionnyh violations vessels. The study included 61 male rats Wistar aged 2,5–3 months. Animals were divided into 2 groups: 32 rats were freely available as a drink 10% fructose solution and 29 rats amounted to a control group. Applied biochemistry, hematology and statistical methods. Under experimental conditions, fructose load found that simultaneously with the increase in body weight and the development of biochemical abnormalities characteristic of metabolic syndrome, there comes a marked progressive weakening of antiplatelet ability vascular endothelium due to depressed production in vascular prostacyclin and nitric oxide.

Keywords: ra, fructose, metabolic syndrome, blood vessels, hemostasis

Функционирование сосудистого гемостаза во многом обеспечивает гомеостаз во всем организме млекопитающих [2]. Большое значение в нем имеют синтетические свойства сосудистого эндотелия, вырабатывающего большое количество различных биологически активных веществ, определяющих тонус сосудов, оптимум их морфологии, выраженность сосудистого контроля над процессами гемостаза [2, 14].

Клинические наблюдения за различными категориями больных помогли сформировать современные представления о механизмах регуляции гемостаза при различной патологии [5, 6], пролив свет на их динамику при изолированной артериальной гипертонии (АГ) [15] и при все чаще встречающемся ее сочетании с различными обменными нарушениями [7, 8, 12, 13] и особенно с метаболическим синдромом (МС) [3, 4, 11, 14]. Стало ясно, что для АГ при МС свойственен низкий уровень образования в эндотелиоцитах гемостатически активных веществ, во многом обеспечивающий высокую частоту при этом состоянии тромботических эпизодов [11, 15].

С целью получения знаний для сокращения проявлений вазопатии и минимизации риска тромбозов при АГ были проведены серьезные экспериментальные и клинические наблюдения по оценке отдельных механизмов развития дисфункций стенки сосудов и их роли в патогенезе АГ и МС [14, 15]. Вместе с тем особенности ранних изменений в сосудистом гемостазе в дебюте формирования МС нельзя считать окончательно выясненными. Невозможность до конца проследить этот процесс на человеке ввиду выпадения лиц с первыми признаками МС из поля зрения клиницистов диктует необходимость проведения экспериментальных работ на лабораторных животных

с моделированием у них МС [10]. Эти сведения способны послужить основой для клинических исследований, направленных на уточнение патогенетически оправданного момента начала коррекционных воздействий у лиц с ранними признаками МС. С учетом данных обстоятельств, в работе была сформулирована цель: рассмотреть в условиях экспериментального формирования метаболического синдрома процесс развития антиагрегационных нарушений сосудов.

Материалы и методы исследования

В исследование включена 61 крыса. Это самцы линии Вистар в возрасте 2,5–3 мес., полученные от здоровых самок первым-вторым пометом. Масса тела животных на момент взятия в исследование составляла 261,1 ± 1,18 г, окружность их живота 14,7 ± 0,26 см. До исследования все крысы не участвовали ни в каких экспериментах и не переносили никаких заболеваний. Случайным образом все животные были разделены на 2 группы: 32 крысы были взяты в эксперимент и получали в свободном доступе в качестве питья 10% раствор фруктозы, приготовленный из кристаллической фруктозы (Новапродукт, Россия) [10], а 29 крыс составили группу контроля. Эксперимент продолжался 8 нед. Кровь у экспериментальных животных брали из хвостовой вены в исходе, через 2, 4, 6 и 8 нед. фруктозной нагрузки. Животные из группы контроля обследованы двукратно: в исходе и в возрасте 4,5–5 мес., т.е. одновременно с окончанием наблюдения за экспериментальными крысами. Ввиду отсутствия статистически значимых различий между результатами двух обследований контрольных крыс полученные данные представлены одной цифрой – их средней арифметической.

Масса тела животных определялась путем взвешивания на лабораторных весах и выражалась в граммах. Окружность живота выясняли путем измерения его охвата на уровне середины туловища, выражая в сантиметрах.

Количество в крови общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) выявлялось при помощи энзиматического колориметрического способа с использованием набора производства «Витал Диагностикум». Содержание в плазме ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) выясняли при помощи набора производства «Ольвекс Диагностикум» энзиматическим колориметрическим способом. Концентрацию ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) устанавливали расчетным путем.

Выраженность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в жидкой части крови выявляли по количеству содержащихся в ней тиобарбитуровая кислота (ТБК)-активных продуктов набором «Агат-Мед» и по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) с учетом уровня антиокислительной активности (АОА) крови [1]. В плазме обследованных животных определяли содержание эндотелина-1 радиоиммунологическим методом с помощью реактивов фирмы «DRG» (США), а также уровни тромбоксана B_2 и 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ путем иммуноферментного анализа при помощи наборов фирмы «Enzo Life science» (США). В крови наблюдавшихся крыс выявлялось суммарное содержание метаболитов оксида азота [9].

Состояние антиагрегационной активности сосудистой стенки определялось в пробе с временной венозной окклюзией по ослаблению параметров агрегации тромбоцитов (АТ) путем расчета индекса степени агрегации тромбоцитов (ИСТАТ) в ходе деления степени агрегации без манжетки на степень АТ с нею и при вычислении индекса показателя АТ (ИПАТ) путем деления показателя агрегации без наложения манжетки на показатель агрегации с манжеткой. Оценка АТ велась на двухканальном лазерном анализаторе АЛАТ2-«БИОЛА» (ЛА230-2, Россия) с АДФ ($0{,}5 \cdot 10^{-4}$ М), коллагеном (разведение 1:2 основной суспензии), ристомицином (0,8 мг/мл.). Результаты статистически обработаны критерием (*t*) Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходно нормальная масса тела животных уже спустя 2 нед. эксперимента испытала тенденцию к росту, а с 4 нед. ее увеличение достигло уровня достоверности. Спустя 6 нед. употребления с питьевой водой фруктозы масса тела наблюдаемых крыс достигла 283,4 ± 1,27 г при величине окружности живота 16,4 ± 0,19 см, что свидетельствовало об увеличении у животных объема висцеральной жировой ткани. К моменту окончания эксперимента у наблюдаемых крыс выявлено дополнительное увеличение массы тела на 4,6%, окружности живота на 4,9%.

У получавших фруктозу крыс уже спустя 2 нед. отмечена тенденция к ухудшению липидного состава плазмы, а через 4 нед. она достигла уровня достоверности и в последующем прогрессивно ухудшалась до окончания эксперимента. При этом уже через 2 нед. экспериментального воздействия у крыс найдено достоверное понижение АОА плазмы и нарастание в ней АГП и ТБК-активных продуктов, продолжавшееся в течение всего срока потребления фруктозы.

Оптимальная концентрация метаболитов арахидоновой кислоты в плазме у крыс до получения фруктозы быстро повышалась на ее фоне – уже через 4 нед. эксперимента найден их дисбаланс, достигший своего максимума к 8 нед. – тромбоксан B_2 суммарно возрос на 37,3%, при понижении 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ на 21,8%. Это сопровождалось у наблюдаемых крыс нарастанием уровня эндотелина-1 до 12,5 ± 0,36 пг/мл и понижением суммарного количества метаболитов оксида азота на 20,2%.

Уже через 4 нед. эксперимента у наблюдаемых животных значения ИСТАТ и ИПАТ во всех случаях достоверно снизились, максимально уменьшившись к концу наблюдения для коллагена на 9,7 и 10,5%, для АДФ на 18,2 и 17,2%, для ристомицина на 11,2 и 15,0% соответственно.

В настоящее время имеются достаточно полные представления об участии стенки сосудов в различных процессах, в т.ч. в развитии кардиальной патологии [2]. В современных цивилизованных странах МС является важной причиной инвалидизации и смертности [15]. В предшествующих исследованиях показано, что и высокое АД, и обменные нарушения участвуют в развитии весьма частых при МС сердечно-сосудистых осложнений [12, 14], делая изучение начальных этапов формирования вазопатии востребованным и теоретиками [6], и практиками медицины [15].

Ввиду комплексности нарушений обмена веществ при длительном избыточном поступлении фруктозы в организм и развития на этом фоне МС фруктозная модель представляется наиболее оправданной для наблюдения наиболее ранних этапов сосудистых дисфункций в условиях формирующегося МС [10].

В результате свободного доступа наблюдаемых крыс к раствору фруктозы у животных отмечено быстрое повышение массы тела за счет скопления жировой ткани в абдоминальной области. Это происходило параллельно с нарушением липидного спектра крови животных и активацией в ней ПОЛ, свойственных для МС и согласовывалось с предшествующими исследованиями [15]. Становилось ясно, что усиление ПОЛ в крови вызывало у крыс повреждение эндотелиоцитов, облегчавшее проникновение ХС в стенку сосуда, инициирующее атеросклероз и создающее условия для последующего тромбоза [2, 5].

В ходе формирующегося МС у крыс отмечено нарастание синтеза тромбоксана A_2 и эндотелина-1 при депрессии выработки антиагрегантов – простациклина и NO. Это являлось основой снижения ограничивающего влияния сосудистой стенки на адгезию и агрегацию тромбоцитов. При этом избыточно образующийся в этих условиях на мембранах тромбоцитов плазменный тромбопластин ускоряет тромбинообразование, ведет к дальнейшему росту агрегатов кровяных пластинок и ускорению образования на них волокон фибрина [5], постепенно ускоряя гемостаз.

У наблюдаемых животных можно констатировать постепенное ослабление контроля сосудов над плотностью тромбоцитарных рецепторов к коллагену Ia – IIa и VI, на что указывало понижение степени торможения АТ с коллагеном в условиях временной венозной окклюзии. Это сопровождается нарастанием активности фосфолипазы С, стимуляцией синтеза диацилглицерола и протеинкиназы С с последующим выраженным фосфолирированием протеинов сократительной системы [7]. В этих условиях инозитолтрифосфат начинает все активнее стимулировать поступление Ca^{2+} из депо кровяных пластинок, способствуя все более выраженному сокращению актомиозина. Кроме того, избыточная адгезия кровяных пластинок у наблюдаемых животных была также связана с нарастанием в эксперименте синтеза в их сосудах фактора Виллебранда и усилением его взаимодействия с рецепторами к нему (Iв) – на мембране тромбоцитов [5, 13].

АДФ, относящийся к слабым индукторам агрегации тромбоцитов, в условиях углубляющегося понижения образования в сосудах NO и PGI_2 активно взаимодействует с рецепторами их мембраны, вызывает на них все более мощную экспрессию фибриногеновых рецепторов, постепенно усиливая активацию фосфолипазы A_2, выщепляющей арахидоновую кислоту из фосфолипидов [15] для синтеза повышенного количества тромбоксана A_2.

Заключение

В экспериментальных условиях фруктозной нагрузки выяснено, что одновременно с нарастанием массы тела и развитием биохимических нарушений, свойственных для МС, возникает углубляющееся ослабление антиагрегационной способности сосудистого эндотелия за счет депрессии продукции в нем простациклина, оксида азота, антитромбина-III и тканевого активатора плазминогена.

Список литературы

1. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. – Челябинск; 2000. – 167 с.

2. Кутафина Н.В., Завалишина С.Ю. Механизмы функционирования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза // Вестник РУДН, серия «Экология и безопасность жизнедеятельности». – 2012. – № 1. – С. 30–37.

3. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И. Воздействие небиволола на агрегацию тромбоцитов больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83, № 3. – С. 31–33.

4. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И. Возможности нормодипина в коррекции реологических свойств тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77, № 6. – С. 65–68.

5. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Кутафина Н.В. Методические подходы к оценке агрегации и поверхностных свойств тромбоцитов и эритроцитов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (часть 1). – С. 117–120.

6. Медведев И.Н., Лапшина Е.В., Завалишина С.Ю. Активность тромбоцитарного гемостаза у детей с искривлениями позвоночника // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – № 5. – С. 579–580.

7. Медведев И.Н., Скорятина И.А. Влияние ловастатина на адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией // Клиническая медицина. – 2010. – № 2. – С. 38–40.

8. Медведев И.Н., Скорятина И.А. Цитоархитектоника эритроцитов и тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией // Патогенез. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 64–67.

9. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека // Лабораторная медицина. – 2005. – № 7. – С. 19–24.

10. Решетняк М.В., Хирмаков В.Н., Зыбина Н.Н., Фролова М.В., Сакута Г.А., Кудрявцев Б.Н. Модель метаболического синдрома, вызванного кормлением фруктозой: патологические взаимосвязи обменных нарушений // Медицинский академический журнал. – 2011. – Т. 11, № 3.– С. 23–27.

11. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Мезенцева Н.И., Толмачев В.В. Антиагрегационная активность сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме // Клиническая медицина. – 2007. – № 7. – С. 28–30.

12. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Носова Т.Ю. Агрегационная функция тромбоцитов у лиц с артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением // Клиническая медицина. – 2008. – № 5. – С. 22–24.

13. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Гамолина О.В. Активность первичного гемостаза у больных артериальной гипертонией с нарушением толерантности к глюкозе на фоне применения трандолаприла // Клиническая медицина. – 2011. – № 2. – С. 29–31.

14. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Толмачев В.В. Динамика активности первичного гемостаза у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме на фоне лечения кандесартаном // Клиническая медицина. – 2011. – № 3. – С. 35–38.

15. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Брюховецкий А.Г. Артериальная гипертония и сосудистые дисфункции. – М.: Изд-во «Эко-Пресс», 2012. – 288 с.

References

1. Volchegorskij I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L., Cejlikman V.Je. Jeksperimental'noe modelirovanie i laboratornaja ocenka adaptivnyh reakcij organizma [Experimental modeling and laboratory evaluation of adaptive reactions]. Cheljabinsk, 2000. 167 p.

2. Kutafina N.V., Zavalishina S.Ju. Mehanizmy funkcionirovanija sosudisto-trombocitarnogo gemostaza [Mechanisms of vascular-platelet hemostasis] // Vestnik RUDN, serija «Jekologija i bezopasnost' zhiznedejatel'nosti». 2012. no. 1. pp. 30–37.

3. Medvedev I.N., Gromnackij N.I. Vozdejstvie nebivolola na agregaciju trombocitov bol'nyh arterial'noj gipertoniej s metabolicheskim sindromom [Impact of nebivolol on platelet aggregation hypertensive patients with metabolic syndrome] // Klinicheskaja medicina. 2005. T.83, no. 3. pp. 31–33.

4. Medvedev I.N., Gromnackij N.I. Vozmozhnosti normodipina v korrekcii reologicheskih svojstv trombocitov u bol'nyh arterial'noj gipertoniej s metabolicheskim sindromom [Opportunities normodipin correction of rheological properties of platelets in hypertensive patients with metabolic syndrome] // Terapevticheskij arhiv. 2005. T. 77, no. 6. pp. 65–68.

5. Medvedev I.N., Zavalishina S.Ju., Krasnova E.G., Kutafina N.V. Metodicheskie podhody k ocenke agregacii i poverhnostnyh svojstv trombocitov i jeritrocitov [Methodological approaches to assessing surface and aggregation properties of platelets and erythrocytes] // Fundamental'nye issledovanija. 2014. no. 10(chast' 1). pp. 117–120.

6. Medvedev I.N., Lapshina E.V., Zavalishina S.Ju. Aktivnost' trombocitarnogo gemostaza u detej s iskrivlenijami pozvonochnika [Activity platelet hemostasis in children with spinal curvature] // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2010. no. 5. pp. 579–580.

7. Medvedev I.N., Skorjatina I.A. Vlijanie lovastatina na adgezivno-agregacionnuju funkciju trombocitov u bol'nyh arterial'noj gipertoniej s dislipidemiej [Effect of lovastatin on adhesively-aggregation platelet function in patients with arterial hypertension and dyslipidemia] // Klinicheskaja medicina. 2010. no. 2. pp. 38–40.

8. Medvedev I.N., Skorjatina I.A. Citoarhitektonika jeritrocitov i trombocitov u bol'nyh arterial'noj gipertoniej s dislipidemiej [Cytoarchitectonics red blood cells and platelets in patients with arterial hypertension and dyslipidemia] // Patogenez. 2013. Vol. 11, no. 2. pp. 64–67.

9. Metel'skaja V.A., Gumanova N.G. Oksid azota: rol' v reguljacii biologicheskih funkcij, metody opredelenija v krovi cheloveka [Nitric oxide: role in the regulation of biological functions, methods for the determination of human blood] // Laboratornaja medicina. 2005. no. 7. pp. 19–24.

10. Reshetnjak M.V., Hirmakov V.N., Zybina N.N., Frolova M.V., Sakuta G.A., Kudrjavcev B.N. Model' metabolicheskogo sindroma, vyzvannogo kormleniem fruktozoj: patologicheskie vzaimosvjazi obmennyh narushenij [Model of metabolic syndrome, caused by feeding fructose: pathologic correlation of metabolic disorders] // Medicinskij akademicheskij zhurnal. 2011. Vol. 11, no. 3. pp. 23–27.

11. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Mezenceva N.I., Tolmachev V.V. Antiagregacionnaja aktivnost' sosudistoj stenki u bol'nyh arterial'noj gipertoniej pri metabolicheskom sindrome [Antiplatelet activity of the vascular wall in hypertensive patients with metabolic syndrome] // Klinicheskaja medicina. 2007. no. 7. pp. 28–30.

12. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Nosova T.Ju. Agregacionnaja funkcija trombocitov u lic s arterial'noj gipertoniej s abdominal'nym ozhireniem [Aggregation platelet function in patients with arterial hypertension and abdominal obesity] // Klinicheskaja medicina. 2008. no. 5. pp. 22–24.

13. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Gamolina O.V. Aktivnost' pervichnogo gemostaza u bol'nyh arterial'noj gipertoniej s narusheniem tolerantnosti k gljukoze na fone primenenija trandolaprila [Activity of primary hemostasis in hypertensive patients with impaired glucose tolerance during treatment with trandolapril] // Klinicheskaja medicina. 2011. no. 2. pp. 29–31.

14. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Tolmachev V.V. Dinamika aktivnosti pervichnogo gemostaza u bol'nyh arterial'noj gipertoniej pri metabolicheskom sindrome na fone lechenija kandesartanom [Dynamics of activity of primary hemostasis in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome during treatment with candesartan] // Klinicheskaja medicina. 2011. no. 3. pp. 35–38.

15. Simonenko V.B., Medvedev I.N., Brjuhoveckij A.G. Arterial'naja gipertonija i sosudistye disfunkcii [Arterial hypertension and vascular dysfunction]. M.: izd-vo «Jeko-Press», 2012. 288 p.

Рецензенты:

Жукова Л.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, Курский государственный медицинский университет, г. Курск;

Громнацкий Н.И., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 2, Курский государственный медицинский университет, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 19.02.2015.

УДК 615.076.9

ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НООТРОПОВ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ У КРЫС

Стасюк О.Н., Авсеенко Н.Д., Альфонсова Е.В.

ФГБОУ ВПО «Забайкальский государственный университет», Чита, e-mail: elena-alfonsova@yandex.ru

В работе представлен анализ фармакологических эффектов производных оксиникотиноиловой кислоты, известных ноотропов и антигипоксантов по показателям выработки реакции «открытого поля» на фоне отрицательного подкрепления в условиях дефицита кислорода. Как ранее установлено, при гипоксии затрудняется выработка реакции на основе познавательной деятельности мозга. Действие препаратов изучено в условиях дефицита кислорода, при их введении до и после гипоксии. При введении ноотропов в раннем постгипоксическом периоде исследовательская реакция у крыс появлялась значительно раньше, особенно под влиянием производного оксиникотиноиловой кислоты – оксиникотиноилглютаминовой кислоты. Таким образом, производные оксиникотиноиловой кислоты по показателям поведенческой исследовательской реакции при недостатке кислорода сопоставимы с известными веществами ноотропного типа действия.

Ключевые слова: ноотропы, гипоксия, негативное научение, пирацетам, натрия оксибутират, производные оксиникотиноиловой кислоты

ASSESSMENT OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF NOOTROPIC DRUGS ON INDICATORS OF BEHAVIOURAL REACTION AT THE RATS

Stasyuk O.N., Avseenko N.D., Alfonsova E.V.

Zabaikalsky State University, Chita, e-mail: elena-alfonsova@yandex.ru

The paper presents an analysis of the pharmacological effects of acid derivatives oksinikotinoilovoy known nootropics and antihypoxants develop responses in terms of «open field» on the background of negative reinforcement in conditions of oxygen deficiency. As previously stated, during hypoxia is difficult to develop a reaction based on the cognitive functions of the brain. The drugs studied by oxygen deficiency when administered before and after hypoxia. The introduction of nootropics in the early post-hypoxic period research response in rats appeared much earlier, especially under the influence of the derived oxycodonebuy acid oxycodonewellbutrin acid. Oksinikotinoilovoy acid derivatives education research reactions in oxygen and are comparable with the known mode of action of nootropic substances.

Keywords: nootropic drugs, hypoxia, open field, investigative reaction, sodium hydroxybutyrate , acidum oxynicotinoilicum

Как известно, привыкание – наиболее распространенный вид обучения в животном мире, наиболее характерной чертой этого вида выработки поведенческой реакции является «негативное научение», служащее для приобретения новых реакций в поведении, утраты или ослабления уже имеющихся [2, 3, 6]. Привыкание как специфический процесс может наблюдаться по отношению ко всем видам раздражителей и происходить со всеми видами раздражителей. Привыкание характеризуется рядом особенностей: повторяющиеся предъявления раздражителя приводят к снижению величины исходной реакции, а прекращение стимуляции приводит к постепенному восстановлению реакции. Скорость развития и степень выраженности привыкания находится в прямой зависимости от частоты предъявлений раздражителя. Одним из вредных факторов, повреждающих нервную ткань, является дефицит кислорода, или гипоксия нервной ткани, которая сопровождается развитием вторичных повреждений мозга (ВПМ). Гипоксия мозга становится основной причиной тяжести течения травм и инсультов мозга, цереброваскулярных расстройств и патологии, связанной с нахождением человека в замкнутом пространстве. По статистическим данным у 40–65 % пострадавших, получивших ВПМ, отмечаются неблагоприятные исходы фармакотерапии острых поражений мозга в виде деменции, бессонницы, апатии, депрессии, тревоги и других расстройств, сочетающихся с периодами вторичного ухудшения неврологического статуса. Для профилактики и терапии гипоксических состояний при различной патологии применяют антигипоксанты и ноотропы синтетического происхождения. Ноотропные средства (пирацетам, анирацетам, оксирацетам, ацефен, пантогам и др.) [1, 2, 5, 7] оказывают терапевтическое действие в основном при патологии мозга, которая сопровождается умеренными нарушениями обучения, памяти и навыков у пациентов. Антигипоксанты (натрия оксибутират и др.) также недостаточно эффективны при постгипоксических состояниях, характерных для травмы

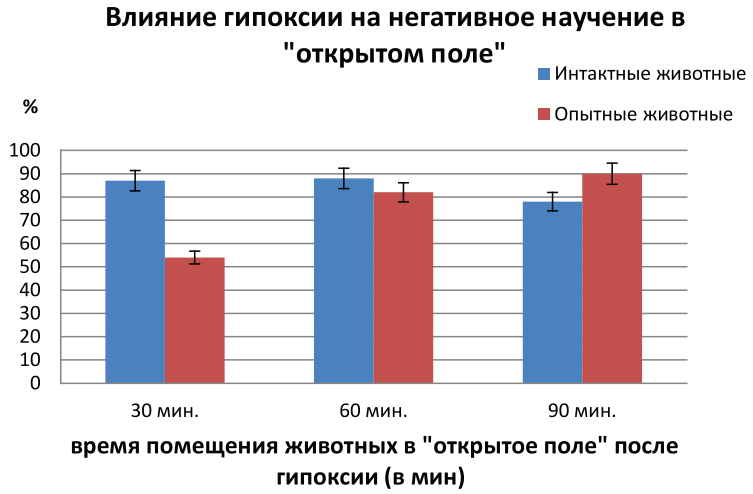
и инсульта мозга, нарушениях церебрального кровообращения. Они редко способствуют восстановлению высших интегративных функций мозга, но имеют различные побочные эффекты. Исходя из вышесказанного поиск новых препаратов с антигипоксической и мнестической активностью является крайне актуальной проблемой. **Методика выработки привыкания в «открытом поле» изучена в модификации Ж. Нюттен (1975).** Реакцию привыкания по тесту «открытого поля» проводили в камере 60×60×10 см с прозрачной крышкой. Крыса в течение 1 часа обследовала камеру. Когда она успокаивалась, ее отсаживали обратно в клетку. В камеру помещались предметы (цилиндры и кубики), после чего с интервалом в 30 минут туда высаживали крысу (на 5 минут) и регистрировали число ее подходов и обнюхиваний предметов. В этой модификации с целью устранения состояния страха крысу высаживали в камеру без предметов на 1 час. За это время животное успокаивается после обследования камеры, затем отсаживается, в камеру помещают предметы (белые цилиндры или кубики), крыса высаживалась в камеру на 5 минут 6 раз. Регистрировались подходы и обнюхивания объектов. Методику создания дефицита кислорода, как повреждающего фактора поведенческой реакции см. в [3, 4, 6]. Препараты вводили в дозах, соответствующих данным литературы: пирацетам (ноотропил Polfa) в дозах 50 и 200 мг/кг; меклофеноксат в дозе 100 мг/кг; натрия оксибутират в дозе 50 мг/кг; производные оксиникотиноиловой кислоты: оксинокотиноилГАМК, или ОНК-7, и оксиникотиноилглютаминовая кислота, или ОНК-10, в дозах 10 мг/кг. Все исследуемые вещества растворяли в физиологическом растворе и вводили животным внутрибрюшинно в трех ситуациях: 1) без гипоксического воздействия интактным животным, 2) до и 3) после гипоксии, то есть в ранний постгипоксический период. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы «Биостат». Соответствие полученных данных гауссовскому распределению определяли по критерию Фишера. Оценку достоверности различий проводили по критерию (t) Стьюдента и непараметрическому критерию (U) Манна – Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальное исследование сдвигов динамики индекса привыкания при повторных высадках интактных животных выявило их быстрое научение. Появление у интактных крыс в первой высадке исследовательской активности при внесении в камеру объектов (круглые белые цилиндры) сопровождались во второй и третьей высадках прогрессирующим уменьшением числа подходов и обнюхиваний. Если в первой высадке животные совершали в среднем 5 и более подходов к предметам, то в третьей 1, 2 и 0. В связи с этим индекс привыкания возрастал до 85,1 ± 3,3 %. В четвертой высадке, после смены в экспериментальной камере объектов (кубики), число подходов и обнюхиваний к предметам увеличилось, что повышало уровень познавательной мотивации на 36 % ($P \leq 0,05$). Перед четвертой высадкой вводили гипоксическое воздействие. У крыс, получивших острое 40-минутное воздействие гипоксии, по сравнению с интактными, снижалось внимание на внесенные в камеру предметы; в этом случае индекс привыкания равнялся 54,6 ± %%, животные явно утрачивали интерес к обследованию новых предметов при последующих высадках. Так, в пятой высадке у 6 из 15 животных исследовательская реакция отсутствовала полностью, а в шестой – у 8 крыс. Параллельно возрастал индекс привыкания. Результаты исследования показывают, что дозированная (40 мин) нормобарическая гипоксия с гиперкапнией нарушает выработку простейшей формы негативного научения. Если в первые три высадки поведение крыс не отличалось от контрольной группы, то воздействие гипоксии перед 4 высадкой значительно меняло динамику научения и отразилось на величине исследовательской реакции животных. В отличие от контроля, появление в экспериментальной камере новых предметов не стимулировало исследовательскую активность и число подходов к ним сохранялось на низком уровне, свойственном третьей серии опытов.

В четвертой высадке после смены предметов в экспериментальной камере число подходов и обнюхиваний к ним снова увеличивалось, что повышало уровень познавательной мотивации на 36 % ($P \geq 0,05$). По сравнению с поведением интактных крыс в третьей высадке отмечено снижение индекса привыкания с 85,1 ± 3,3 до 54,6 ± 5 %. В последующем животные быстро утрачивали интерес к предметам. Так, в пятой высадке у 6 из 15 животных исследовательская реакция отсутствовала полностью, а в шестой – у 8 крыс. Параллельно значительно повышался индекс привыкания исследовательской реакции (рисунок).

Таким образом, этот вид гипоксии подавляет познавательную активность крыс и тем самым, препятствует образованию негативной реакции научения в «открытом поле».



Влияние гипоксии на негативное научение в «открытом поле».
На оси ординат – индекс при оценке исследовательской реакции на предъявляемые объекты (цилиндры или кубики), выраженный в процентах. На оси абсцисс – время помещения животных в «открытом поле» через 30 мин (I), 60 мин (II), 90 мин (III) после гипоксии.
Синие столбики – интактные; красные столбики – группа крыс после гипоксического воздействия 0-P < 0,01 по сравнению с контролем

Влияние веществ ноотропного типа действия
на выработку реакции привыкания в «открытом поле»

Название групп	Серия 1	Серия 2	Серия 3	Серия 4	Серия 5	Серия 6
Контроль (гипоксия)	54,6 ± 1,8	81,4 ± 2,1	87,5 ± 2,4	85,1 ± 3,3*	88,9 ± 1,6	79,8 ± 2,1*
Пирацетам 50 мг/кг	54,6 ± 1,7	51,2 ± 1,9	84,4 ± 2,2*	70,1 ± 2,4	58,2 ± 1,8	68,1 ± 1,9
Натрия оксибутират 50 мг/кг	57,1 ± 2,3	50,1 ± 2,1	78,4 ± 1,8	48,2 ± 3,1*	51,2 ± 1,6	69,1 ± 1,7*
Меклофеноксат 100 мг/кг	56,3 ± 2,1	52,1 ± 2,1	79,3 ± 2,6	67,2 ± 1,8	73,4 ± 2,2	84,1 ± 2,1*
ОНК-7 10 мг/кг	58,3 ± 1,9	61,9 ± 1,9	72,5 ± 2,3	58,9 ± 2,1	70,8 ± 2,1	74,1 ± 1,8
ОНК-10 10 мг/кг	48,1 ± 1,8	46,1 ± 1,4*	60,1 ± 2,4	57,8 ± 2,1	71,9 ± 1,5*	47,3 ± 1,9

Примечание. * значимость различий между контрольными и опытными данными, где p < 0,05.

Влияние ноотропов на выработку привыкания исследовательской реакции

Изучение действия веществ на процесс негативного научения у интактных крыс показало, что вещества ноотропного типа действия способны угнетать выработку привыкания исследовательской реакции (таблица). В порядке убывания активности в этом плане препараты можно расположить следующим образом: пирацетам, меклофеноксат, натрия оксибутират. Пирацетам в дозах 50 и 200 мг/кг, меклофеноксат в дозе 100 мг/кг, введенные за 30 минут до сеанса научения, увеличивали поисковую активность животных. При появлении новых предметов у интактных животных отмечается учащение подходов к новым предметам, их более частое обнюхивание, свидетельствующее о повышении интенсивности познавательной, исследовательской мотивации.

Пирацетам и меклофеноксат обладают способностью активировать исследовательскую активность крыс, тогда как у натрия оксибутирата подобного влияния не установлено. Известно, что вещества ноотропного типа действия стимулируют процесс негативного научения по тесту «открытого поля», вещества ноотропного типа действия влияют на процесс негативного научения, нарушенного гипоксией. Пирацетам в дозе 50 мг/кг, введенный за 30 минут перед гипоксической гипоксией, не оказывал заметного влияния на образование привыкания. В период повторных высадок индекс привыкания не изменялся, что указывает на угнетение пирацетамом выработки этой формы поведенческих реакций. При профилактическом введении пирацетама в дозе 200 мг/кг происходило ускорение выработки привыкания исследовательской реакции на новые объекты, внесенные в камеру. После смены предметов показатель привыкания был ниже контрольного на 39%. При пятой, шестой высадках отмечено увеличение индекса привыкания. Следовательно, пирацетам, введенный в большой дозе, при профилактическом введении восстанавлива-

ет познавательное мотивационное поведение животных и угнетает образование привыкания. Профилактическое введение 100 мг/кг меклофеноксата не оказывало заметного влияния на поведение крыс и образование привыкания исследовательской реакции. С другой стороны, его применение в постгипоксический период с целью устранения последствий гипоксии снижало величину индекса привыкания в четвертой высадке на 28 %, что свидетельствовало о восстановлении познавательной мотивационной активности животных. В последующих высадках наблюдалось быстрое нарастание величины показателя привыкания, что указывало на нормализацию негативного научения. Натрия оксибутират (50 мг/кг), введенный перед гипоксической гипоксией, вызывал достоверное замедление привыкания. С другой стороны, его введение в постгипоксический период восстанавливало выраженность исследовательской реакции при высадке в камеру с новыми предметами. В дальнейшем отмечено прогрессивное увеличение показателя привыкания, что свидетельствует о положительной динамике негативного научения. При изучении новых веществ (ОНК-7; ОНК-10) получены следующие данные: ОНК-7 мг/кг, ОНК-10 в той же дозе. 10 мг/кг у животных вызывали большее число подходов к новым предметам и объектам. При введении ОНК-10 в ранний постгипоксический период оказалось, что животные совершали большее число подходов и обследований, по сравнению с контрольной группой. ОНК-7 не оказывал заметного влияния, а ОНК-10 вызывает угнетение негативного научения у интактных крыс и восстановление познавательной мотивации при введении в ранний постгипоксический период. Изучение действия веществ на процесс негативного научения показало, что вещества ноотропного типа действия способны угнетать выработку привыкания исследовательской реакции. В порядке убывания активности в этом плане препараты можно расположить следующим образом: пирацетам, меклофеноксат, натрия оксибутират. Пирацетам, меклофеноксат, введенные за 30 минут до сеанса научения, увеличивали поисковую активность животных. Ноотропы в изученных дозировках при введении в постгипоксический период более эффективно восстанавливают уровень познавательной активности, тогда как профилактическое применение веществ не оказывает существенного влияния.

Как установлено, все вещества ноотропного типа действия стимулируют процесс негативного научения по тесту «открытого поля» у интактных животных. Однако при изучении влияния ноотропов по показателям поведенческой реакции в условиях дефицита кислорода удалось выяснить, что при их введении в ранний постгипоксический период исследовательская реакция у крыс появлялась значительно раньше, а особенно под влиянием производного оксиникотиноиловой кислоты – оксиникотиноилглютаминовой кислоты.

Работа поддержана Минобрнауки РФ, Государственное задание по вузу № 2707.14

Список литературы

1. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов // Вестник РАМН. – 2000. – № 9. – С. 27–34.

2. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные и нейропротекторные средства // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т.70. – № 4. – С. 44–58.

3. Иноземцев А.Н. Сопоставление влияния ноотропов и анксиолитиков на функциональные нарушения реакции избегания // Вестник МГУ. – серия 16. – 2004. – С. 24–30.

4. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетические механизмы формирования гипоксических состояний и подходы к их фармакологической коррекции // в кн. «Фармакологическая коррекция гипоксических состояний». – М.: НИИ Фармакологии АМН СССР. – 1989. – С. 11–44.

5. Островская Р.У., Трофимов С.С. Соотношение антигипоксического и ноотропного эффектов в спектре действия производных «шунта ГАМК» // Механизм действия и клиника производных ГАМК. – Тарту, 1984. – С. 46–47.

6. Стасюк О.Н., Авсеенко Н.Д. Влияние острой нормобарической гипоксии на образование адаптивных поведенческих реакций в эксперименте // Вестник Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности (МАНЭБ). – 2009. – № 3. – С. 157–160.

7. Стасюк О.Н., Альфонсова Е.В. Экспериментальное исследование влияние родиолы розовой на познавательную деятельность // Фундаментальные исследования. – 2012. – Т. 5 – № 1. – С. 193–196.

Reference

1. Voronina T.A. Gipoksiya i pamyat'. Osobennosti effektov i primeneniya nootropnyh preparatov // Vestnik RAMN. 2000. no. 9. pp. 27–34.

2. Voronina T.A., Seredenin S.B. Nootropnye i neyroprotektornye sredstva // Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2007. T.70. no. 4. pp. 44–58.

3. Inozemtsev A.N. Sopostavlenie vliyaniya nootropov i anksiolitikov na funktsional'nye narusheniya reaktsii izbeganiya // Vestnik MGU. seriya 16. 2004. pp. 24–30.

4. Luk'yanova L.D. Bioenergeticheskie mehanizmy formirovaniya gipoksicheskih sostoyaniy i podhody k ih farmakologicheskoy korrektsii // v kn. «Farmakologicheskaya korrektsiya gipoksicheskih sostoyaniy». M.: NII Farmakologii AMN SSSR. 1989. pp. 11–44.

5. Ostrovskaya R.U., Trofimov S.S. Sootnoshenie antigipoksicheskogo i nootropnogo effektov v spektre deystviya proizvodnyh «shunta GAMK» // Mehanizm deystviya i klinika proizvodnyh GAMK. Tartu. 1984. pp. 46–47.

6. Stasyuk O.N., Avseenko N.D. Vliyanie ostroy normobaricheskoy gipoksii na obrazovanie adaptivnyh povedencheskih reaktsiy v eksperimente // Vestnik Mezhdunarodnoy akademii nauk ekologii i bezopasnosti zhiznedeyatel'nosti (MANEB). 2009. no. 3. pp. 157–160.

7. Stasyuk O.N., Al'fonsova E.V. Eksperimental'noe issledovanie vliyanie rodioly rozovoy na poznavatel'nuyu deyatel'nost // Fundamental'nye issledovaniya. 2012. T. 5 no. 1. pp. 193–196.

Рецензенты:

Патеюк А.В., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, НОЦ «Экологии и здоровья человека», ФГБОУ ВПО «Забайкальский государственный университет», г. Чита;

Степанов А.В., д.м.н., зав. кафедрой безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита.

Работа поступила в редакцию 16.02.2015.

УДК 612.017.1:618.3:616.5

ИЗМЕНЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Судуткина Л.Н., Мосина Л.М., Байтяков В.В., Новикова Л.В., Матвеева Л.В.

ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: sudutln@yandex.ru

Цель исследования – изучение показателей врожденного иммунитета в периферической крови беременных женщин с атопическим дерматитом в зависимости от срока гестации. Обследовано 40 беременных женщин с атопическим дерматитом ограниченной формы в стадии обострения в возрасте от 17 до 37 лет и 30 здоровых беременных женщин. В крови обследуемых определяли общий уровень лейкоцитов, состояние фагоцитарной системы по относительному и абсолютному количеству нейтрофилов, активность фагоцитоза, нст-тест, средний цитохимический коэффициент, уровень нормальных киллеров ($CD16^+/CD56^-$) и общую комплементарную активность (CH50). Уровни большинства изученных нами показателей у беременных женщин с обострением атопического дерматита статистически значимо отличались от уровня здоровых беременных. Повышение уровня лейкоцитов может свидетельствовать об адаптивных процессах иммунной системы. Выявленное увеличение количества $CD16^+/CD56^-$ может быть одной из причин выкидыша или преждевременных родов.

Ключевые слова: фагоциты, NK-клетки, беременность, атопический дерматит, врожденный иммунитет

CHANGES INNATE IMMUNITY IN ATOPIC DERMATITIS ON THE BACKGROUND OF PREGNANCY

Sudutkina L.N., Mosina L.M., Baytyakov V.V., Novikova L.V., Matveeva L.V.

FSBEI HPE «MSU name N.P. Ogarev», Saransk, e-mail: sudutln@yandex.ru

The purpose of research – the study of indicators of innate immunity in the peripheral blood of pregnant women with atopic dermatitis, depending on the length of gestation. A total of 40 pregnant women with atopic dermatitis limited form in the acute stage at the age of 17 to 37 years, and 30 healthy pregnant women. In the blood of subjects determines the overall level of white blood cells, the state of the phagocytic system for relative and absolute number of neutrophils, phagocytic activity, NBT-test, the average cytochemical factor, the level of normal NK ($CD16^+/CD56^-$) and total complement activity (CH50). The levels of most indicators we studied in pregnant women with acute exacerbation of atopic dermatitis statistically significantly different from that of healthy pregnant women. Increased white blood cells may be indicative of the adaptive processes of the immune system. The observed increase in the number of $CD16^+/CD56^-$ can be one of the causes of miscarriage or premature birth.

Keywords: phagocytes, NK-cells, pregnancy, atopic dermatitis, innate immunity

Атопический дерматит – аллергическое хроническое рецидивирующее воспаление кожи, характеризуется повышенной чувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям [2]. Чужеродные субстанции (микроорганизмы, инфекционные аллергены) нарушают стабильность внутренней среды и при определенных условиях могут привести к развитию заболевания. К механизмам, поддерживающим постоянство внутренней среды, относят врожденную реактивность, в развитии которой участвуют антигеннеспецифические факторы. Среди них выделяют комплемент, макрофаги, гранулоциты, NK-клетки. Неспецифическая резистентность стереотипна и обеспечивает врожденный иммунитет как защиту организма на ранних этапах проникновения антигена. Результатом активации неспецифической защиты является миграция в патологический очаг нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и лимфоцитов, которые секретируют медиаторы воспаления, включая цитокины, блокирующие микроорганизмы и активирующие гуморальные факторы защиты. Нарушения в их длительности могут приводить к развитию иммунопатологических реакций [1, 3, 4].

Иммунная толерантность к антигенам плода отцовского происхождения обеспечивается генерацией материнским организмом иммуносупрессирующих блокирующих факторов: α-фетопротеинов, плацентарных белков, фактора ранней беременности, хорионического гонадотропина, глюкортикостероидов (ГС), прогестерона и др., которые могут влиять на состояние клеток врожденного иммунитета. В результате повышения продукции ГС у беременных в периферической крови последних увеличивается число нейтрофильных лейкоцитов и уменьшается число Т-лимфоцитов, преимущественно за счет апоптотической гибели Т-хелперов [14]. При беременности особое значение приобретает система врожденного иммунитета, одними из основных звеньев которой являются естественные киллеры и фагоциты, которые обеспечивают устойчивость к инфекционным агентам [6, 8]. Ввиду сложности ситуации, особую значимость приобретает изучение факторов врожденного иммунитета беременных с АтД у беременных. В доступной нам

литературе мы не нашли работ, посвященных комплексному исследованию иммунного профиля с оценкой особенностей клиники у беременных при АтД, что явилось основанием для проведения нашего исследования.

Цель исследования – изучение основных факторов врожденного иммунитета у беременных женщин с АтД и оценка критериев их информативности.

Материал и методы исследования

Обследовано 40 беременных женщин с атопическим дерматитом (АтД) в стадии обострения, находившихся на амбулаторном или стационарном лечении в ГБУЗ РМ «Родильный дом» (г. Саранск) за период с 2011 по 2014 гг. Возраст составил от 17 до 37 лет (26,3 ± 0,97). Беременные женщины, страдающие АтД с ограниченной формой, были разделены на 3 группы в зависимости от срока беременности. Индекс тяжести и распространенности АтД SCORAD варьировал от 7,0 до 20,0 баллов (15,0 ± 0,45).

Контрольную группу составили 30 женщин с физиологическим течением беременности, не имеющих на момент обследования клинических признаков иммунопатологии и других хронических заболеваний кожи, сопоставимых по возрасту.

Материалом исследования являлась венозная кровь обследованных лиц, взятая утром натощак (кровь стабилизировали гепарином в дозе 25 ед./мл). У беременных в гепаринизированной крови оценивали состояние врожденного иммунитета по следующим параметрам: общий уровень лейкоцитов (подсчет на анализаторе Abacus Junior 30ND); относительное и абсолютное количество нейтрофилов (подсчет на анализаторе Abacus Junior 30ND), их поглотительная способность в отношении частиц латекса (активность фагоцитоза), нст-тест для определения кислородзависимой системы цитотоксичности (тест восстановления нитросинего тетразолия); и средний цитохимический коэффициент в НСТ-активных нейтрофилах (СЦК-НСТ), который рассчитывали по формуле Астальди-Верга, а также уровень нормальных киллеров ($CD16^+/CD56^-$) методом проточной цитометрии на Cytomics FC500 и общую комплементарную активность (CH50) микрометодом по Л.В. Вавиловой.

Результаты статистически обработаны на компьютере с использованием программы Microsoft Excel 7,0 с вычислением значений средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m), критерия Стьюдента (t) и степени вероятности (p). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показателей иммунной системы позволили получить результаты, которые отражены в таблице.

Изменения показателей врожденного иммунитета у беременных с АтД

Показатели	Триместр беременности	Беременные здоровые M ± m (min-max)	Беременные с АтД, SCORAD < 20 M ± m (min-max)
Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л	1-й	**6,48 ± 0,47 (4,6–7)**	**10,1 ± 1,07 (8,2–10,2)***
	2-й	**5,18 ± 0,24 (4,7–5,8)**	**8,47 ± 0,90 (6,7–10,4)***
	3-й	**5,18 ± 0,23 (4,4–5,8)**	**10,5 ± 1,06 (7,8–16,4)***
$CD16^+/CD56^-$, %	1-й	18,4 ± 6,76 (0–32)	15,7 ± 6,86 (0–30)
	2-й	17,5 ± 6,08 (4–32)	21,0 ± 7,24 (4–54)
	3-й	**15,0 ± 3,85 (8–29)**	**30,9 ± 2,75 (14–38)***
Нейтрофилы, %	1-й	69,2 ± 5,05 (52–82)	66,2 ± 4,03 (55–74)
	2-й	71,2 ± 4,09 (64–83)	70,3 ± 2,17 (60–74)
	3-й	**67,8 ± 1,56 (62–70)**	**77,2 ± 2,31 (66–85)***
Нейтрофилы, $\cdot 10^9$/л	1-й	5,12 ± 0,75 (2,39–6,76)	5,34 ± 0,71 (4,02–7,26)
	2-й	**3,61 ± 0,23 (3,00–4,14)**	**5,89 ± 0,64 (4,69–8,88)***
	3-й	**4,67 ± 0,74 (2,72–6,58)**	**9,02 ± 0,66 (6,56–12,3)***
Активность фагоцитоза, %	1-й	88,0 ± 3,35 (80–96)	84,5 ± 8,73 (60–98)
	2-й	**83,7 ± 1,65 (80–88)**	**91,3 ± 1,84 (86–96)***
	3-й	**78,4 ± 4,49 (62–86)**	**93,5 ± 1,55 (84–96)***
НСТ-тест, %	1-й	49,8 ± 6,30 (32–68)	52,7 ± 13,4 (13–70)
	2-й	**45,0 ± 4,36 (35–50)**	**66,7 ± 4,84 (56–70)***
	3-й	**53,2 ± 5,82 (38–64)**	**75,7 ± 2,25 (60–78)***
СЦК-НСТ, усл. ед.	1-й	0,56 ± 0,07 (0,44–0,72)	0,59 ± 0,17 (0,1–0,84)
	2-й	**0,55 ± 0,06 (0,38–0,62)**	**0,82 ± 0,06 (0,7–1,1)***
	3-й	**0,50 ± 0,08 (0,32–0,72)**	**0,80 ± 0,02 (0,68–0,84)***
Комплемент по CH50, усл. ед.	1-й	**5,26 ± 0,24 (4,9–5,9)**	**6,2 ± 0,18 (5,9–6,7)***
	2-й	**4,90 ± 0,00 (4,9–4,9)**	**6,00 ± 0,30 (4,9–6,8)***
	3-й	6,24 ± 0,25 (5,8–6,9)	6,18 ± 0,24 (4,9–6,9)

Примечание. Статистически значимое различие по сравнению с контролем: * – $p < 0,001$.

Анализ полученных данных позволил выявить некоторые особенности показателей врожденного иммунитета у беременных женщин, страдающих ограниченной формой атопического дерматита, по сравнению с контрольной группой – здоровые беременные женщины. Так, выявлено два пика подъема количества лейкоцитов у всех обследованных с АтД в первом и третьем триместрах ($p < 0,05$), соответственно уровень клеток был в 1,55 и в 2 раза выше, чем у здоровых пациенток. Данное изменение может свидетельствовать о воспалительном процессе, который проявляется обострением кожного процесса при АтД на фоне беременности. У беременных наблюдается значительная активизация неспецифического иммунитета, в основном за счет увеличения фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов. Возможно, это носит компенсаторный характер [12, 13]. Поэтому данный процесс должен рассматриваться как приспособительная реакция, направленная на поддержание иммунотолерантности в системе мать – плацента – плод и обеспечивающая полноценную инвазию трофобласта.

На ранних сроках физиологической беременности отмечается резкое снижение в крови численности $CD16^+/CD56^-$-клеток [10]. Примечательно, что количество $CD16^+$-клеток достоверно повышалось у женщин со спонтанным выкидышем [11]. По нашим данным, при отсутствии статистически значимых различий в содержании $CD16^+/CD56^-$-клеток у беременных с АтД в первом триместре выявлена тенденция к снижению в сыворотке крови, что можно связать с механизмом поддержания беременности [9]. Достоверных различий количества $CD16^+/CD56^-$-клеток во втором триместре не было обнаружено, но данный показатель, напротив, имел тенденцию к повышению. К третьему триместру при АтД у беременных выявлено достоверное увеличение в 2 раза (на 105,8 %) при сравнении значений у женщин с физиологической беременностью, что подтверждает связь нарастания NK-клеток со сроком гестации.

Нейтрофильные гранулоциты являются одними из основных и самыми многочисленными представителями фагоцитарного звена иммунитета. Это делает их важнейшими участниками воспалительного процесса, в котором они занимают передовую линию клеточной защиты от внедрившихся патогенов [5]. Изменения в фагоцитарном звене иммунитета характеризовались следующим образом: относительное количество нейтрофилов в первом и втором триместрах у женщин с АтД достоверно не отличалось от значений здоровых беременных, но выявлена тенденция к снижению. К третьему триместру относительное содержание нейтрофилов превышало значения контрольной группы на 13,9 % ($p < 0,05$). Полученные данные в первом и втором триместре могут свидетельствовать об истощении данной клеточной популяции.

Абсолютное число нейтрофилов у беременных с АтД в первом триместре проявляло лишь тенденцию к увеличению, во втором – превышало значения контрольной группы на 63,3 % во втором и в третьем триместрах на 92,8 % ($p < 0,05$). Тенденция к повышению нейтрофилов в периферической крови как представителей клеток врожденного иммунитета свидетельствует о вторжении чужеродных организмов.

Одним из ведущих клеточных факторов неспецифической резистентности является фагоцитарный процесс, осуществляемый фагоцитами крови [5]. В нашем исследовании выявлено повышение активности фагоцитоза во втором на 9,05 % и третьем триместрах на 19,3 %. Показатель активности фагоцитоза нейтрофилов возрастает у пациенток с физиологической беременностью ($p < 0,01$) [7].

Существенных отличий в первом триместре показателей нст-теста и сцк-нст не установлено. У беременных с АтД выявлено повышение показателя нст-теста в втором триместре на 48,2 % и третьем триместре на 42,4 % против женщин с физиологической беременностью. Это свидетельствует об усилении при АтД киллинговой функции нейтрофилов. Основа киллинговой активности НГ – кислородзависимая цитотоксичность, связанная с образованием активных форм кислорода (АФК). Сравнительный анализ полученных данных показал, что изменение показателей 1 триместра было сходным для здоровых беременных и лиц с АтД и заключалось в интенсификации образования активных форм кислорода (АФК). Более высокие значения отмечены у беременных с АтД в третьем триместре. Следовательно, можно говорить о стимуляции активности «респираторного взрыва» в фагоцитирующих клетках. Это в свою очередь свидетельствует о повышении кислородзависимого метаболизма, обеспечивающего появление в клетке АФК и биоокислителей с сильным бактерицидным действием. В связи с этим определение «респираторного взрыва» является важным критерием способности нейтрофилов к завершенному фагоцитозу.

О кислороднезависимом киллинге бактерий судили по содержанию сцк-нст. Высокий сцк-нст у беременных с АтД во втором

триместре на 49,1% ($p < 0,05$) и третьем на 57,7% ($p < 0,05$) отражает повышенный уровень АФК в каждом отдельном нейтрофиле. Состояние кислороднезависимой биоцидности НГ в первом триместре было сходным по сравнению с физиологической беременностью. Следует отметить, что наблюдаемое сохранение уровня сцк-нст в сыворотке крови отражает характер критерия стабильности внутриклеточного содержания катионных белков, свидетельствующего о той или иной фазе непрерывно-рецидивирующего воспалительного процесса. Анализируя полученные данные по активности основного фактора кислороднезависимого метаболизма нейтрофилов, можно заявить о увеличении содержания СЦК-НСТ в процессе фагоцитоза с нарастанием срока гестации.

Гемолитическая активность комплемента (CH50) является важным диагностическим критерием. Роль стимулятора в начальном периоде – захвата и расщепления чужеродных веществ макрофагами – исполняют комплемент. В конечной – эффекторной стадии иммунного ответа непосредственное участие в разрушении и нейтрализации антигенов принимают комплемент, приобретающие свойства протеаз при активации их комплексами антиген + иммунное антитело и вызывающие цитолиз микроорганизмов. В нашем наблюдении отмечено достоверное повышение CH50 в первом на 17,9% ($p < 0,05$) и во втором на 22,5% ($p < 0,05$) триместрах беременности. Повышение активности может свидетельствовать об избыточности комплемента и привести к усилению его опсонизирующей и лизирующей функций, комплементзависимой цитотоксичности, которое характерно для острой фазы воспаления аллергических и аутоаллергических процессов.

Заключение

Результаты проведенного исследования выявили при АтД у беременных иммунологические сдвиги, затрагивающие системный уровень. Общей чертой 1 и 2 триместров при АтД явилось снижение нейтрофилов, а также способности нейтрофилов к поглощению частиц латекса, о чем свидетельствуют сниженные показатели активности фагоцитоза. В 3 триместре при АтД у беременных по отношению к здоровым беременным отмечается увеличение количества нейтрофилов. Выявленное при АтД повышение фагоцитарной активности нейтрофилов в периферической крови вполне удовлетворительно обеспечивает эрадикацию бактерий, являющихся, как известно, основным этиологическим фактором.

Анализируя полученные результаты, считаем необходимым особо выделить некоторые отклонения иммунного статуса у наблюдавшихся пациенток. Беременность на фоне атопического дерматита сопровождается умеренным компенсаторным лейкоцитозом, по нашему мнению, это может свидетельствовать об адаптивных процессах иммунной системы беременных женщин. Повышение адаптационных механизмов беременной позволяет повысить вероятность положительного исхода беременности, наблюдать более благоприятную динамику показателей иммунной системы с увеличением срока гестации. Поэтому наши данные достоверного повышения относительного показателя $CD16^+/CD56^-$-клеток во втором и третьем триместрах у беременных с АтД указывают на неблагоприятное влияние атопического дерматита на иммунобиологический симбиоз матери и плода. Наиболее выраженные отклонения могут способствовать и быть одной из причин выкидыша или преждевременных родов.

Список литературы

1. Воробьев А.А., Быков А.С., Караулов А.В. Иммунология и аллергология. – М., 2006. – 288 с.

2. Караулов А.В., Быков С.А., Быков А.С. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. – М.: Изд-во БИНОМ, 2012. – 328 с.

3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб., 2008. – 552 с.

4. Мейл Д. Иммунология: пер. с англ. – М., 2007. – 568 с.

5. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 376 с.

6. Полетаев А.Б. Иммунология беременности и эмбриотропные аутоантитела // Вестник «МЕДСИ». – 2010. – № 8. – С. 38–44.

7. Рыбина И.В., Лагерева Ю.Г., Плотко Е.Э. Баланс факторов адаптивного и врожденного иммунитета при неразвивающей беременности // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 4. – С. 156–157.

8. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности // Russian Journal of Immunology. – 2005. – Vol. 9, № 2. – P. 103–108.

9. Ширшев С.В. Механизмы иммунного контроля процессов репродукции. – Екатеринбург, 1999. – 381 с.

10. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммунитет беременной женщины. – М.: Медицинская книга, 2003. – 226 с.

11. Gulan G., Podack E.R., Rukavina D. et al. Perforin-expressing lymphocytes in peripheral blood and deciduas of human first-trimester pathological pregnancies // Am. J. Reprod. Immunol. – 1997. Vol. 38, № 1. – P. 9–18.

12. Johnstone F.D., Thong K.J., Bird A.G. et al. Lymphocyte subpopulations in early human pregnancy // Obstet – Gynecol. – 1994. – Vol. 83, № 6. – P. 941–946.

13. Matalliotakis I., Neonaki M., Giannakopoulou C. et al. Immunology variables in normal pregnancy and spontaneous abortion // Int. J. Fertile Women – Med. – 1998. – Vol. 43, № 5. – P. 262-266.

14. Szekeres-Bartho J. Progesterone receptor-mediated immunomodulation and anti-abortive effects: The role of PIBF // Ginec Endocrinol. – 2001. – Vol. 15, № 5. – P. 43–47.

References

1. Vorobiev A.A., Bykov AS, Karaulov A.V., Immunology and allergology. Moscow, 2008, pp. 288.

2. Karaulov A.V., Bykov S.A., Bykov A.S., Immunology, microbiology and immunopathology skin. Moscow, Publisher BINOM, 2012, p. 328.

3. Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S., Cytokines. SPb., 2008, pp. 552.

4. Mail D., Immunology, Trans. from english. Moscow, 2007, pp. 568.

5. Nikulin B.A., Evaluation and correction of immune status. Moscow, GEOTAR Media, 2008, pp. 376.

6. Poletaev A.B., Immunology of pregnancy and embryotropic autoantibodies, Vestnik «MEDSI», 2010, no. 8, pp. 38–44.

7. Rybina I.V., Lagereva Y.G., Plotko E.E., Balance factors of adaptive and innate immunity in developing pregnancy, Bulletin of the Ural medical academi, 2012, no. 4, pp. 156–157.

8. Suhih G.T., Vanko L.V., Immune mechanisms in the physiology and pathology of pregnancy, Russian Journal of Immunology, 2005, Vol. 9, no.2, pp. 103–108.

9. Shirshev S.V., Mechanisms of immune control processes of reproduction. Ekaterinburg, 1999, p.381.

10. Shmagel K.V., Chereshnev V.A., Immunity of the pregnant woman. Moscow, Medical Book, 2003, pp. 226.

11. Gulan G., Podack E.R., Rukavina D. et al., Perforin-expressing lymphocytes in peripheral blood and deciduas of human first-trimester pathological pregnancies. Am. J. Reprod. Immunol., 1997, Vol. 38, no.1, pp. 9–18.

12. Johnstone F.D., Thong K.J., Bird A.G. et al., Lymphocyte subpopulations in early human pregnancy. Obstet – Gynecol., 1994, Vol. 83, no. 6, pp. 941–946.

13. Matalliotakis I., Neonaki M., Giannakopoulou C. et al., Immunology variables in normal pregnancy and spontaneous abortion. Int. J. Fertile Women – Med., 1998, Vol. 43, no. 5, pp. 262–266.

14. Szekeres-Bartho J., Progesterone receptor-mediated immunomodulation and anti-abortive effects: The role of PIBF. Ginec Endocrinol., 2001, Vol. 15, no. 5, pp. 43–47.

Рецензенты:

Столярова В.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Медицинский институт, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск;

Котляров А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Обнинского института атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ», г. Обнинск.

Работа поступила в редакцию 16.02.2015.

УДК 613.2

АНАЛИЗ ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ ОСУЖДЕННЫХ К ЛИШЕНИЮ СВОБОДЫ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СПИДОМ И ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Тимерзянов М.И., Галиуллин А.Н., Тафеева Е.А.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, e-mail: tafeeva@mail.ru

В работе представлен анализ фактического питания осужденных к лишению свободы, больных туберкулезом, СПИДом, ВИЧ-инфицированных. Показано, что средняя калорийность рационов ниже установленных норм. Осужденные, больные туберкулезом, СПИДом, ВИЧ-инфицированные, получают белок, жиры и углеводы в количествах ниже рекомендованных значений. Содержание белка животного происхождения в рационе также не достаточно. Рационы питания осужденных к лишению свободы не сбалансированы по основным пищевым веществам, отмечается дисбаланс между содержанием жиров и углеводов. Содержание кальция в суточных рационах соответствует нормам физиологических потребностей, однако отмечается неблагоприятное соотношение кальция и фосфора в рационах, что может привести к усилению дефицита кальция в организме. Неблагоприятные сдвиги в фосфорно-кальциевом обмене могут явиться причиной возникновения болезней почек, кровеносных сосудов и др. В рационах питания отмечается избыток магния, а также значительный дефицит витамина А.

Ключевые слова: фактическое питание, лечебное питание, осужденные, туберкулез, СПИД, ВИЧ-инфицированные

ANALYSIS OF NUTRITION CONDEMNED TO IMPRISONMENT WITH TUBERCULOSIS, AIDS, HIV-INFECTED

Timerzyanov M.I., Galiullin A.N., Tafeeva E.A.

Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: tafeeva@mail.ru

The paper presents the analysis of nutrition condemned to imprisonment with tuberculosis, AIDS, HIV infection. It was established calorie of the nutrition is below the recommended norms. The content of protein, fat and carbohydrates in the diet of condemned to imprisonment with tuberculosis, AIDS, HIV-infected, below the recommended values. Also the content of protein of animal origin in the diet is not enough. The nutrition has not balanced in essential nutrients. There is an imbalance between fat and carbohydrates. The calcium content in the daily diet conforms to the physiological needs, but there is an imbalance between calcium and phosphorus. It may lead to increased calcium deficiency in the body. Adverse changes in calcium and phosphorus metabolism may be the cause of kidney disease, blood vessels, and others. The nutrition is characterized by excess magnesium, as well as a significant deficit of vitamin A.

Keywords: nutrition, diet treatment, condemned to imprisonment, tuberculosis, AIDS, HIV-infected

Многочисленными научными исследованиями доказано влияние питания на здоровье человека. В стратегии лечебных мероприятий при острых и хронических заболеваниях одно из центральных мест должна занимать диетическая терапия с адекватным обеспечением энергетических и пластических потребностей организма, коррекцией метаболических нарушений и факторов риска развития сопутствующей патологии. Лечебное питание строится по принципу адаптации химического состава и энергетической ценности диеты к индивидуальным клинико-патогенетическим особенностям болезни. Алиментарный фактор играет важную роль как один из путей нормализации метаболических нарушений, возникающих при различных заболеваниях [1, 4, 5].

Цель исследования – анализ фактического питания осужденных к лишению свободы, больных туберкулезом, СПИДом и ВИЧ-инфицированных, содержащихся в исправительных учреждениях Республики Татарстан.

Материал и методы исследования

В работе использован комплекс гигиенических и статистических методов исследования. Оценка фактического питания осужденных проводилась по меню-раскладкам, в сезонной динамике (по 10 дней каждого сезона), за 2009–2012 годы, согласно Приказу Минюста РФ № 125 от 2 августа 2005 г. «Об утверждении норм питания и материально-бытового обеспечения осужденных к лишению свободы, а также подозреваемых и обвиняемых в совершении преступлений, находящихся в следственных изоляторах Федеральной службы исполнения наказаний, на мирное время». Расчет нутриентного состава среднесуточных рационов питания осуществлялся с учетом потерь при кулинарной обработке согласно справочным таблицам содержания основных пищевых веществ и энергетической ценности пищевых продуктов (под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна, 2005 г.). Оценка пищевой и биологической ценности рационов осуществлялась в соответствии с Методическими рекомендациями МР 2.3.1.2432-08 «Нормы

физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», учитывались также нормы лечебного питания (Приказ Минздрава России № 330 от 5 августа 2003 года «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации»).

Результаты исследования и их обсуждение

Питание при туберкулезе, СПИДе должно способствовать повышению иммунобиологических свойств организма. В соответствии с приказом Минздрава России № 330 энергетическая ценность диеты для больных туберкулезом, СПИДом, ВИЧ-инфицированных должна составлять 3100–3600 ккал. Как показали проведенные исследования, среднее значение калорийности рациона осужденных, больных туберкулезом, СПИДом, ВИЧ-инфицированных, составляет 2959,5 ± 320,7 ккал (минимальное значение – 2109,8 ккал, максимальное – 3519,7 ккал), что ниже рекомендованных норм (на 140 ккал).

Важнейшую характеристику рациона питания представляет выражение потребления основных пищевых веществ в процентах от общей калорийности. Именно процентное соотношение энергии, полученное от белков, жиров и углеводов, должно лежать в основе разработки рационов питания. Калорийность суточного рациона осужденных, больных туберкулезом, СПИДом, ВИЧ-инфицированных, за счет белков составляет в среднем 16,2%, жиров – 30,8%, углеводов – 53%, что соответствует рекомендованным значениям (норма: белки – 16–17%, жиры – 30–32%, углеводы – 51–54%).

Анализ режима питания осужденных к лишению свободы показал, что прием пищи осуществляется 3 раза в день. На завтрак приходится 26,4% суточной калорийности, на обед – 47,1% и на ужин – 26,5%. Таким образом, отмечается избыточная калорийность завтрака и ужина и недостаточная калорийность обеда. Кроме того, при заболеваниях желателен не трехразовый прием пищи, а частое, дробное питание (5–6 раз в сутки).

Как известно, источниками полноценного белка, содержащего полный набор незаменимых аминокислот в количестве, достаточном для биосинтеза белков в организме человека, являются продукты животного происхождения (молоко, молочные продукты, яйца, мясо и мясопродукты, рыба, морепродукты). Необходимо также отметить, что при туберкулезе идет усиленный белковый распад, поэтому рационы питания должны характеризоваться повышенным содержанием белка. Как видно из данных, представленных в табл. 1, среднее содержание белка в суточных рационах осужденных, больных туберкулезом, СПИДом, ВИЧ-инфицированных, ниже рекомендованных величин. Большое значение имеет качество пищевого белка, которое определяется наличием в нем полного набора незаменимых аминокислот в определенном количестве и соотношении с заменимыми аминокислотами. В белках высокого качества незаменимые аминокислоты составляют 1/3 массы всех аминокислот. К таким белкам относятся белки животного происхождения, и существуют рекомендации потребления с пищей животного белка. В суточных рационах осужденных, больных туберкулезом, СПИДом, ВИЧ-инфицированных, содержание животного белка также ниже нормы (табл. 1). В среднем на долю белков животного происхождения в рационе приходится 48%, что достаточно близко к физиологическим нормам соотношения белков животного и растительного происхождения.

Жиры (липиды), поступающие с пищей, являются концентрированным источником энергии. Жиры растительного и животного происхождения имеют различный состав жирных кислот, определяющий их физические свойства и физиолого-биохимические эффекты. Как видно из данных, представленных в табл. 1, среднее количество жиров в рационах осужденных, больных туберкулезом, СПИДом, ВИЧ-инфицированных, также ниже рекомендуемых норм. Пищевые жиры являются источниками незаменимых пищевых веществ – жирорастворимых витаминов и незаменимых жирных кислот. Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) имеют важнейшее значение для организма человека и содержатся они в большем количестве в растительных жирах по сравнению с животными жирами [3]. Необходимо учитывать, что для сохранения здоровья человека имеет значение также вид потребляемых с пищей жиров. Нежелательно потребление с пищей большого количества насыщенных жирных кислот и холестерина. Для питания предпочтительно использовать растительные масла. Как показали проведенные исследования, на долю растительных жиров приходится 8,9% калорийности суточного рациона осужденных, что является недостаточным.

Обязательным компонентом пищи являются углеводы, которые составляют наибольшую часть рациона питания человека по массе. Основная функция углеводов заключается в обеспечении организма энергией. Содержание углеводов в рационах осужденных, больных туберкулезом, СПИДом, ВИЧ-инфицированных, ниже рекомендованных норм (табл. 1).

Таблица 1

Содержание основных пищевых веществ в рационах осужденных к лишению свободы, больных туберкулезом, СПИДом и ВИЧ-инфицированных

Пищевые вещества	Среднее значение, г M ± s	Min, г	Max, г	Норма, г
Белки, в т.ч. животного происхождения	120,8 ± 22,6 58,0 ± 12,7	97,98 30,78	136,63 70,12	130–140 60–70
Жиры, в т.ч. животного происхождения	101,4 ± 24,2 72,0 ± 17,5	67,15 28,38	119,5 87,18	110–120
Углеводы	387,5 ± 36,8	314,5	472,6	400–500

Сбалансированность пищевых веществ (Б:Ж:У) в рационах осужденных, больных туберкулезом, СПИДом, ВИЧ-инфицированных, близка к норме и составляет 1:0,85:3,1.

Важнейшими незаменимыми пищевыми веществами являются витамины – низкомолекулярные органические соединения, необходимые для нормального течения обмена веществ, поддержания гомеостаза, биохимического обеспечения всех жизненных функций организма. При туберкулезе, СПИДе отмечается повышенная потребность организма в витаминах, особенно если имеется поражение органов пищеварения, затрудняющее усвоение витаминов. Витамин А играет важную роль в процессах роста и репродукции, поддержании иммунитета и зрения, он необходим для улучшения регенерации эпителия. Дефицит витамина А ведет к нарушению темновой адаптации, ороговению кожных покровов, снижает устойчивость к инфекциям [3].

Проведенный анализ обеспеченности витаминов рационов осужденных к лишению свободы показал, что средние значения содержания витамина А не соответствуют физиологическим потребностям и значительно ниже рекомендованных уровней (табл. 2). Такой значительный дефицит можно объяснить низким количеством продуктов животного происхождения. Недостаточное поступление витамина А с пищей в организм осужденных к лишению свободы, больных туберкулезом, СПИДом, ВИЧ-инфицированных, может привести к снижению остроты зрения, сухости кожи, слизистых оболочек глаза и поражению роговицы, снижению регенеративных процессов, иммунитета и повышению чувствительности к инфекциям. Имеются данные [2], что дефицит витамина А, каротиноидов и некоторых витаминов группы В служит фактором, предрасполагающим в развитию ряда злокачественных новообразований.

Витамин B_1 (тиамин) входит в состав важнейших ферментов углеводного и энергетического обмена, обеспечивающих организм энергией и пластическими веществами, а также метаболизма разветвленных аминокислот. Как видно из данных, представленных в табл. 2, средние значения содержания витамина B_1 в рационах осужденных соответствуют физиологическим потребностям.

Витамин B_2 (рибофлавин) в форме коферментов участвует в окислительно-восстановительных реакциях, способствует повышению восприимчивости цвета зрительным анализатором и темновой адаптации. Недостаточное потребление рибофлавина сопровождается нарушением состояния кожных покровов, слизистых оболочек, нарушением светового и сумеречного зрения. Как видно из данных, представленных в табл. 2, содержание витамина B_2 в рационах соответствует установленной физиологической потребности.

Ниацин в качестве кофермента участвует в окислительно-восстановительных реакциях энергетического метаболизма. Среднее содержание ниацина в рационах осужденных находится в пределах физиологической потребности (табл. 2).

Таблица 2

Содержание витаминов в рационах осужденных к лишению свободы, больных туберкулезом, СПИДом и ВИЧ-инфицированных

Витамины	Норма	Меню-раскладка
Витамин А	900 мкг рет. экв	390,0 ± 140,0
Витамин B_1	1,5 мг	2,05 ± 0,16
Витамин B_2	1,8 мг	2,02 ± 0,38
Ниацин	20,0 мг	24,2 ± 2,4
Витамин С	90,0 мг	128,1 ± 50,5

Витамин С участвует в окислительно-восстановительных реакциях, функционировании иммунной системы, способствует усвоению железа. Как видно из данных, представленных в табл. 2, рационы осужденных содержат достаточное количество витамина С.

Пища является важнейшим источником минеральных веществ, которые также, как и витамины, принадлежат к числу эссенциальных пищевых веществ. В организме человека кальций выполняет структурную и регуляторную функции. Он входит в состав костной ткани, а также выступает регулятором нервной системы, участвует в мышечном сокращении. Дефицит кальция приводит к деминерализации позвоночника, костей таза и нижних конечностей, повышает риск развития остеопороза. Физиологическая потребность для взрослых составляет 1000 мг/сутки [3]. Избыток кальция также может оказать неблагоприятное влияние на организм, приводя к отложению кальция в сосудах и потере ими эластичности.

Как показали проведенные исследования, в суточных рационах осужденных больных туберкулезом, СПИДом, ВИЧ-инфицированных, содержание кальция соответствует нормам физиологических потребностей и составляет в среднем 1078,1 мг.

Функции кальция и обмен данного макроэлемента очень тесно связаны с фосфором. В форме фосфатов фосфор принимает активное участие во многих физиологических процессах, включая энергетический обмен (в виде АТФ), регуляцию кислотно-щелочного баланса, входит в состав фосфолипидов, нуклеотидов и нуклеиновых кислот, участвует в клеточной регуляции путем фосфорилирования ферментов, необходим для минерализации костей и зубов. Физиологическая потребность для взрослых составляет 800 мг/сутки (верхний допустимый уровень не установлен), а оптимальное для всасывания и усвоения кальция соотношение кальция к фосфору в рационе составляет 1:1, а в рационе россиян приближается к 1:2 [3].

В суточных рационах осужденных к лишению свободы содержание фосфора значительно превышает физиологическую потребность в данном элементе и составляет в среднем 2542,4 мг. Хорошо известно, что избыток фосфора нарушает всасывание кальция в кишечнике, а также связывает часть кальция в крови, что приводит к увеличению выделения гормонов паращитовидной железы и, как следствие, к выделению кальция из костной ткани. Соотношение кальция и фосфора в суточных рационах также не соответствует нормам физиологических потребностей и составляет 1:2,4.

Кофактором многих ферментов, в том числе энергетического метаболизма, является магний. Он участвует в синтезе многих белков, нуклеиновых кислот, обладает стабилизирующим действием для мембран, необходим для поддержания гомеостаза кальция, калия и натрия. Недостаток магния приводит к гипомагниемии, повышению риска развития гипертонии, болезней сердца. Физиологическая потребность для взрослых составляет 400 мг/сутки (верхний допустимый уровень не установлен) [3]. Как показали проведенные исследования, среднее содержание магния в суточных рационах составляет в среднем 781,4 мг, что превышает рекомендуемые значения.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ фактического питания осужденных к лишению свободы, больных туберкулезом, СПИДом, ВИЧ-инфицированных, показал, что оно не соответствует нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах. Средняя калорийность рационов ниже установленных норм. Осужденные, больные туберкулезом, СПИДом, ВИЧ-инфицированные, получают белок, жиры и углеводы в количествах ниже рекомендованных значений. Содержание белка животного происхождения в рационе также не достаточно. Рационы питания осужденных к лишению свободы не сбалансированы по основным пищевым веществам, отмечается дисбаланс между содержанием жиров и углеводов. Содержание кальция в суточных рационах соответствует нормам физиологических потребностей, однако отмечается неблагоприятное соотношение кальция и фосфора в рационах, что может привести к усилению дефицита кальция в организме. Неблагоприятные сдвиги в фосфорно-кальциевом обмене могут явиться причиной возникновения болезней почек, кровеносных сосудов и др. В рационах питания отмечается избыток магния, а также значительный дефицит витамина А.

Список литературы

1. Анализ нормативно-методической базы по организации лечебного питания в медицинских организациях Российской Федерации / В.А. Тутельян, Х.Х. Шарафетдинов, А.В. Погожева, О.А. Плотникова // Вопросы питания. – 2013. – № 3. – С. 19–29.

2. Мартинчик А.Н. Общая нутрициология / А.Н. Мартинчик, И.В. Маев, О.О. Янушевич. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 392 с.

3. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.

4. Одинец А.Г. Оптимальное питание и здоровье // Новые медицинские технологии. – 2009. – № 1. – С. 12–21.

5. Тутельян В.А. Лечебное питание: современные подходы к стандартизации диетотерапиин. – М.: Изд-во Династия, 2010. – 301 с.

References

1. Tutelyan V.A., Sharafetdinov Kh.Kh., Pogogheva A.V., Plotnikova O.A. *Voprosy Pitanija,* 2013, no. 3, pp. 19–29.

2. Martinchik A.N., Maev I.V., Janushevich O.O. *Obshhaja nutriciologija* [Overall Nutrition]. Moscow, MEDpress-inform. 2005. 392 p.

3. *Metodicheskie rekomendacii MR 2.3.1.2432-08 «Normy fiziologicheskih potrebnostej v jenergii i pishhevyh veshhestvah dlja razlichnyh grupp naselenija Rossijskoj Federacii* [Methodical recommendations «Norms of physiological needs for energy and nutrients for different groups of the population of the Russian Federation»]. Moscow, 2008.

4. Odinec A.G. *Novye medicinskie tehnologii – New medical technologies*, 2009, no. 1, pp. 11–21.

5. Tutelyan V.A. *Lechebnoe pitanie: sovremennye podhody k standartizacii dietoterapii* [Diet treatment: modern approaches to standardization diet therapy]. Moscow, 2010. 301 p.

Рецензенты:

Фролова О.А., д.м.н., профессор кафедры общей гигиены, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань;

Радченко О.Р., д.м.н., доцент кафедры профилактической медицины и экологии человека ФПК, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 12.02.2015.

УДК [616.31-002.157-002.193/.2 + 618.3-06]-074

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНА У БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ АФТОЗНЫМ СТОМАТИТОМ

Успенская О.А.

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Н. Новгород, e-mail: Uspenskaya.olga2011@yandex.ru

Проводили изучение гормонального фона организма у бесплодных и плодовитых женщин с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом. Изучали уровень кортизола, общего и свободного тестостерона в сыворотке крови у 500 женщин в возрасте от 25 до 35 лет с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом в сочетании с бесплодием и привычным невынашиванием беременности на фоне урогенитальной инфекции. Все пациентки были разделены по этиологическому принципу на следующие 9 групп: пациентки с хламидиозом, с микоплазмозом, с уреаплазмозом, с вирусом папилломы человека, с вирусом простого герпеса 1 и 2 типа, с цитомегаловирусом, с бактериальным вагинозом, с кандидозом в сочетании с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом, и отдельно была выделена группа пациенток с отсутствием урогенитальной инфекции и хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом; практически здоровые пациентки – группа контроля. Использовали иммуноферментный анализ. Уровни кортизола, общего и свободного тестостерона находились на верхней границе нормы или были повышены у пациенток с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий афтозный стоматит, кортизол, общий и свободный тестостерон

FEATURES OF HORMONAL LEVELS IN INFERTILE WOMEN WITH CHRONIC RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS

Uspenskaya O.A.

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, e-mail: Uspenskaya.olga2011@yandex.ru

Conducted the study of hormonal background of the organism in infertile and prolific women with chronic recurrent aphthous stomatitis.Studied cortisol levels, total and free testosterone in the blood serum of 500 women aged 25 to 35 years old with chronic recurrent aphthous stomatitis in conjunction with infertility and recurrent miscarriage on the background of urogenital infection. All patients were divided according to the following principle etiological 9 groups: patients with chlamydia, with mycoplasmosis, with ureaplasmosis, human papillomavirus, herpes simplex virus types 1 and 2, with cytomegalovirus, with bacterial vaginosis, candidiasis, combined with a chronic relapsing aphthous stomatitis and separately has been allocated a group of patients with urogenital infections and lack of chronic recurrent aphthous stomatitis, apparently healthy patients – control group. Linked immunosorbent assay was used. Cortisol levels, total and free testosterone were on the upper limit of normal or were increased in patients with chronic recurrent aphthous stomatitis compared with the control group.

Keywords: chronic recurrent aphthous stomatitis, cortisol, total and free testosterone

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) является достаточно распространенной патологией, которой страдает от 20 до 60 % населения в возрасте от 3 до 60 лет и старше. В течение последних лет наблюдается неуклонная тенденция к росту и развитию осложнений данного заболевания (Г.М. Барер, 1996; О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, 1985, 2010; В.Ф. Прикулс, 2000; L.L. Weckx, 2009) [1, 6, 7, 5, 9]. По данным А.И. Рыбакова и Г.В. Банченко (1978), он составляет 5 % от всех заболеваний слизистой оболочки полости рта [8].

Несмотря на многообразие исследований, проводимых у нас в стране и за рубежом, этиология и патогенез заболевания остаются предметом многочисленных дискуссий. Окончательно не установлено, какие факторы доминируют в патогенезе ХРАС, а какие предрасполагают к заболеванию.

Существует множество теорий и предположений развития ХРАС. Определенную роль в развитии заболевания играют эндокринные нарушения. Однако обзор доступной литературы по данному вопросу не выявил однозначных факторов, указывающих на связь между появлением афтозных элементов у больных ХРАС и нарушением уровня гормонов.

Целью исследования явилось изучение гормонального фона организма у бесплодных и плодовитых женщин с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом.

Задачи исследования

Изучить особенности гормонального статуса пациенток с ХРАС, ассоциированным с бесплодием, связанным с хроническим рецидивирующим течением урогенитальной инфекции.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО НижГМА, на базе кафедры терапевтической стоматологии Нижегородской государственной медицинской академии.

В основу работы положено комплексное обследование 500 женщин в возрасте от 25 до 35 лет с разными гинекологическими заболеваниями, которые находились на лечении и диспансерном наблюдении в МЛПУ «Женская консультация № 5» в период с 2004 по 2014 гг.

Было проведено исследование гонадостата у следующих групп пациенток-женщин. Все пациентки были разделены по этиологическому принципу на следующие 9 групп: пациентки с хламидиозом, с микоплазмозом, с уреаплазмозом, с вирусом папилломы человека (ВПЧ), с вирусом простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа, с цитомегаловирусом (ЦМВ), с бактериальным вагинозом (БВ), с кандидозом в сочетании с ХРАС, и отдельно была выделена группа пациенток с отсутствием урогенитальной инфекции и ХРАС; практически здоровые пациентки – группа контроля.

Далее для определения присутствия и степени нарушений репродуктивной функции у женщин при различных изменениях гормонального статуса все вышеперечисленные обследуемые пациентки с ХРАС были разделены на следующие три группы: пациентки с бесплодием, пациентки с привычным невынашиванием беременности и плодовитые пациентки. Для ПЦР реального времени использовалось оборудование фирмы «Corbett Research», Австралия, комплекс «Термоциклер Rotor Gene 3000»; тест-системы НПФ «ДНК-Технология».

Для ИФА использовали иммуноферментный анализатор «Stat fax 2100», США; Вангер автомат «Stat fax 2600», США; шейкер–миксер «Sry Line», Латвия.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью методов вариационной статистики, методов оценки достоверности результатов, корреляционного анализа, метода автокорреляции по стандартным методикам. Обработка и анализ данных выполнялись на персональном компьютере с использованием прикладных программ Microsoft Office (Excel), пакета статистических программ «Stadia», «Statgraphics v.7» и «Statistica 7.0».

Результаты исследования и их обсуждение

Были проанализированы уровни кортизола в сыворотке крови у обследуемых пациенток с ХРАС (табл. 1). В результате анализа уровней кортизола в сыворотке крови у женщин с бесплодием и с привычным невынашиванием беременности при ХРАС было обнаружено, что средние значения находились в целом для групп примерно на верхней границе нормы. У практически здоровых пациенток уровень кортизола был в пределах нормы, причем несколько выше при бесплодии по сравнению с привычным невынашиванием беременности и значительно выше, чем в группах плодовитых женщин. При этом средние значения показателей в группах бесплодных пациенток и пациенток с привычным невынашиванием беременности не имели статистически значимых различий между собой. Кроме того, во всех трех исследуемых группах пациенток не было обнаружено статистически значимых различий между пациентками с наличием урогенитальной инфекции и пациентками с ее отсутствием.

У обследованных женщин с бесплодием не было выявлено увеличение концентрации кортизола в крови для всей группы в целом.

Одним из дополнительных факторов гиперкортизолемии у женщин мог явиться механизм, обусловленный индукцией с гипофункцией щитовидной железы усиленной выработки гормонов корой надпочечников, в том числе и надпочечниковых андрогенов. [4, 10, 11, 12, 13]

Таблица 1

Уровень кортизола в сыворотке крови у пациенток с ХРАС. Нормы: 200–700 нмоль/л в 8.00 ч утра [2, 3]

№ п/п	Урогенитальная инфекция	Пациентки с бесплодием	Пациентки с привычным невынашиванием беременности	Плодовитые пациентки
		M ± m		
1	Хламидиоз	688 ± 0,005	669 ± 0,012	448 ± 0,088
2	Микоплазмоз	699 ± 0,051	654 ± 0,08	506 ± 0,093
3	Уреаплазмоз	678 ± 0,033	654 ± 10,2	378 ± 11,01
4	ВПЧ	656 ± 0,011	569 ± 14,1	356 ± 13,9
5	ВПГ 1, 2	669 ± 0,002	600,2 ± 3,4	469 ± 4,03
6	ЦМВ	626 ± 0,011	548 ± 0,019	424 ± 0,051
7	БВ	583 ± 0,02	535 ± 0,041	385 ± 0,051
8	Кандидоз	699 ± 0,005	547 ± 0,002	398 ± 0,005
9	Отсутствие урогенитальной инфекции	527 ± 0,05	516 ± 0,011	451 ± 0,03

Примечание. * – статистически значимые отличия относительно контроля ($p < 0,05$).

Таблица 2

Уровень общего тестостерона в сыворотке крови у пациенток с ХРАС.
Нормы: 0,52–2,43 нмоль/л [2, 3]

№ п/п	Урогенитальная инфекция	Пациентки с бесплодием	Пациентки с привычным невынашиванием беременности	Плодовитые пациентки
		M ± m		
1	Хламидиоз	2,43 ± 0,001	2,12 ± 0,016	1,3 ± 0,05
2	Микоплазмоз	2,44 ± 0,14	2,31 ± 0,25	1,38 ± 0,39
3	Уреаплазмоз	3,91 ± 0,3	2,2 ± 0,45	1,61 ± 0,52
4	ВПЧ	3,7 ± 0,006	2,4 ± 0,31	1,7 ± 0,5
5	ВПГ 1, 2	2,58 ± 0,11	2,66 ± 0,3	1,25 ± 0,31
6	ЦМВ	3,28 ± 0,006	2,71 ± 0,041	1,29 ± 0,039
7	БВ	3,6 ± 0,005	2,53 ± 0,012	1,61 ± 0,01
8	Кандидоз	3,9 ± 0,004	2,38 ± 0,006	1,42 ± 0,051
9	Отсутствие урогенитальной инфекции	2,42 ± 0,007	2,41 ± 0,004	1,51 ± 0,05

Примечание. * – статистически значимые отличия относительно контроля ($p < 0,05$).

Таблица 3

Уровень свободного тестостерона в сыворотке крови у пациенток с ХРАС.
Нормы: 3,5-29,5 Пмоль/л [2, 3]

№ п/п	Урогенитальная инфекция	Пациентки с бесплодием	Пациентки с привычным невынашиванием беременности	Плодовитые пациентки
		M ± m		
1	Хламидиоз	30,1 ± 0,06	29,4 ± 0,12	15,1 ± 0,32
2	Микоплазмоз	30,02 ± 0,32	28,9 ± 0,7	14,8 ± 0,81
3	Уреаплазмоз	32,5 ± 0,3	29,1 ± 0,28	15,8 ± 0,28
4	ВПЧ	32,1 ± 0,005	29,4 ± 0,28	14,6 ± 0,5
5	ВПГ 1, 2	29,69 ± 0,51	28,5 ± 0,61	15,9 ± 0,93
6	ЦМВ	31,1 ± 0,002	30,1 ± 0,28	16,1 ± 0,51
7	БВ	33,4 ± 0,3	29,0 ± 0,21	16,0 ± 0,42
8	Кандидоз	31,6 ± 0,16	29,6 ± 0,13	16,7 ± 0,21
9	Отсутствие урогенитальной инфекции	31,2 ± 0,003	29,3 ± 0,001	16,4 ± 0,04

Примечание. * – статистически значимые отличия относительно контроля ($p < 0,05$).

Об этом свидетельствует статистически значимое увеличение содержания в сыворотке крови общего и свободного тестостерона у женщин с гиперкортизолемией (для сравнения – уровень общего тестостерона был повышен у 17,1 %, а кортизола у 15,3 % женщин, то есть была выявлена прямая корреляционная связь между уровнями общего тестостерона и кортизола – R Спирмена: 0,83, $p < 0,001$). Концентрации общего тестостерона в этой подгруппе составляли 3,8 ± 0,4 нМоль/л ($p < 0,001$). Уровень общего тестостерона у практически здоровых женщин был в пределах нормы.

В целом по группам обследуемых пациенток уровни общего и свободного тестостерона в сыворотке крови у женщин с ХРАС, сочетающимся с бесплодием и привычным невынашиванием беременности, были повышены или находились на верхней границе нормы. Кроме того, уровни были несколько выше при бесплодии по сравнению с привычным невынашиванием беременности и статистически значимо выше, чем в группах плодовитых женщин, где эти уровни укладывались в границы нормы.

При этом средние значения показателей в группах пациенток с ХРАС, бесплодных пациенток и пациенток с привычным невынашиванием беременности не имели статистически значимых различий между собой. Кроме того, во всех трех исследуемых группах пациенток не было обнаружено статистически значимых различий между пациентками с наличием урогенитальной инфекции и пациентками с ее отсутствием.

Заключение

В результате анализа уровней кортизола, общего и свободного тестостерона в сыворотке крови у женщин с ХРАС в сочетании с бесплодием и привычным невынашиванием беременности было обнаружено, что средние значения находились в целом для групп на верхней границе нормы или были повышены по сравнению с контрольной группой практически здоровых женщин.

Список литературы

1. Барер Г.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта. – М., 1996. – С. 200.

2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.

3. Потемина Т.Е., Шевченко Е.А., Курылев В.В., Кондюров И.М., Успенская О.А., Бахметьев О.А. Современные особенности этиопатогенеза воспалительных заболеваний ротовой полости и вирусно-бактериальная биота урогенитального тракта // Медицинский альманах. – 2012. – № 3. – С. 70–72.

4. Рабинович О.Ф. Рецидивирующий афтозный стоматит: классификация, клинические формы и лечение / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович // Стоматология. – 2010. – Т. 78, № 3. – С. 76–79.

5. Рыбаков А.И. Заболевания слизистой оболочки полости рта / А.И. Рыбаков, Г.В. Банченко. – М.: Медицина, 1978. – С. 62–64, 70—71.

6. Успенская О.А., Шевченко Е.А. Оценка клинического течения верхушечного периодонтита после лечения // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 2. – С. 160–161.

7. Шевченко Е.А. Анализ заболеваемости урогенитальными инфекциями в Приволжском федеральном округе // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 1. – С. 14–16.

8. Шевченко Е.А. Особенности изменения некоторых биохимических показателей крови при вирусных урогенитальных инфекциях // Вопросы вирусологии. – 2011. – Т. 56, № 2. – С. 39–41.

9. Шевченко Е.А. Этиопатогенетическая роль урогенитальной инфекции в развитии бесплодия: дис. ... д-ра мед. наук / ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия». – Нижний Новгород, 2009.

10. Шевченко Е.А., Артифексова А.А., Артифексов С.Б. Исследование механизмов формирования бесплодия у пациентов с урогенитальной инфекцией // International Journal on Immunorehabilitation. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 51 b–52.

11. Шевченко Е.А., Успенская О.А. Исследование взаимосвязей факторов, способствующих формированию персистенции при урогенитальных инфекциях // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – № 1. – С. 57–59.

12. Шевченко Е.А., Успенская О.А., Кондюров И.М., Курылев В.В., Россохин В.Ф. Оценка вирусного компонента с целью диагностики и лечения воспалительных заболеваний ротовой полости // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 3. – С. 96–99.

13. Weckx L.L. Levamisole does not prevent lesions of recurrent aphthous stomatitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial / L.L. Weckx [et al.] // Rev Ass Med Bras. – 2009. – Vol. 55, № 2. – P. 132–138.

References

1. Barer G.M. Zabolevaniya slizistoy obolochki polosti rta. M., 1996, 200 p.

2. Kamyshnikov V.S. Spravochnik klinikobiokhimicheskoy laboratornoy diagnostiki. Minsk: Belarus, 2000, T. 1. 495 p.

3. Potemina T.E., Shevchenko E.A., Kurylev V.V., Kondyurov I.M., Uspenskaya O.A., Bakhmetev O.A. Sovremennye osobennosti etiopatogeneza vospalitelnykh zabolevaniy rotovoy polosti i virusno-bakterialnaya biota urogenitalnogo trakta. Meditsinskiy almanakh, 2012, no. 3, pp. 70–72.

4. Rabinovich O.F. Retsidiviruyuschiy aftoznyy stomatit: klassifikatsiya, klinicheskie formy I lechenie, O.F. Rabinovich, I.M. Rabinovich , Stomatologia, 2010, T. 78, no. 3, pp. 76–79.

5. Rybakov A.I. Zabolevaniya slizistoy obolochki polosti rta, A.I. Rybakov, G.V. Banchenko, M: Meditsina, 1978, pp. 62–64.

6. Uspenskaya O.A., Shevchenko E.A. Otsenka klinicheskogo techeniya verkhushechnogo periodontita posle lecheniya, Fundamentalnye issledovaniya, 2004, no. 2, pp. 160–161.

7. Shevchenko E.A. Analiz zabolevaemosti uroginetalnymi infektsiyami v Privolzhskom Federalnom Okruge Epidemiologiya i infektsyonnye bolezni. 2010. no. 1. pp. 14–16.

8. Shevchenko E.A. Osobennosti izmeneniya nekotorykh biokhimicheskikh pokazateley krovi pri virusnykh uroginetalnykh infektsiyakh Voprosy virusologii. 2011. T. 56, no. 2. pp. 39–41.

9. Shevchenko E.A. Etiopatogeneticheskaya rol urogenitalnoy infektsii v razvitii bezplodia.dissertatsiya na soiskanie uchenoy stepeni doctora meditsinskikh nauk, Nizhegorodskaya gosudarstvennaya meditsinskaya academia, Nizhniy Novgorod, 2009.

10. Shevchenko E.A., Artifeksova A.A., Artifeksov S.B. Issledovanie mekhanizmov formirovaniya besplodiya u patsientov s urogenitalnoy infektsiey, International Journal on Immunorehabilitation, 2009, T. 11, no. 1, pp. 51–52.

11. Shevchenko E.A., Uspenskaya O.A. Issledovanie vzaimosvazey faktorov, sposobstvuyuschikh formirovaniyu persistentsii pri urogenitalnykh infektsiyakh, Patologicheskaya fiziologiya I ekhsperimentalnaya terapiya, 2012, no. 1, pp. 57–59.

12. Shevchenko E.A., Uspenskaya O.A., Kondyurov I.M., Kurylev V.V., Rossokhin V.F. Otsenka virusnogo komponenta s tselyu diagnostiki I lecheniya vospalitelnykh zabolevaniy rotovoy polosti, Sovremennye tekhnologii v meditsine, 2012, no. 3, pp. 96–99.

13. Weckx L.L. Levamisole does not prevent lesions of recurrent aphthous stomatitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial / L.L. Weckx [et al.] // Rev Ass Med Bras. 2009. Vol. 55, no. 2. pp. 132–138.

Рецензенты:

Казарина Л.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтической стоматологии, ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, г. Нижний Новгород;

Жулев Е.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии, ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.

УДК 616.006.04-031.13-021.3

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕТАХРОННЫМ РАКОМ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ОПУХОЛИ

[1]Шунько Е.Л., [2]Важенин А.В., [2]Шаназаров Н.А.

[1]ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тюмень, e-mail: e.shunko@mail.ru;

[2]ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Во всем мире увеличение числа случаев первично-множественных злокачественных опухолей среди пациентов после химиотерапии и лучевой терапии первой опухоли является серьезной проблемой современности. По данным литературы, число первично-множественных злокачественных опухолей во всем мире увеличивается в связи с увеличением числа выживших онкологических больных после лечения, т.е. с улучшением выживаемости. Целью нашего исследования стало определение выживаемости больных первично-множественным метахронным раком после химиотерапии первой опухоли с учетом вида химиотерапии (адъювантная, неоадъювантная/адъювантная, неоадъювантная, самостоятельная) и риска возникновения неблагоприятного исхода в период лечения. Материалом исследования являлись архивные данные по лечению больных в Челябинском окружном онкологическом диспансере. Мы выделили группу из 124 больных, у которых впоследствии после химиотерапии первой опухоли возникли первично-множественные метахронные опухоли. Наше исследование показало, что наибольшая выживаемость больных с первично-множественными метахронными опухолями отмечается в группах больных с самостоятельной и адъювантной химиотерапией первой опухоли, а наименьшая – в группе больных с неоадъювантной химиотерапией первой опухоли. При этом риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения был практически одинаков для всех видов химиотерапии.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные опухоли, химиотерапия, риск второй опухоли

SURVIVAL OF PATIENTS WITH PRIMARY MULTIPLE METACHRONOUS CANCER AFTER INITIAL CHEMOTHERAPY TUMOR

[1]Shunko E.L., [2]Vazhenin A.V., [2]Shanazarov N.A.

[1]Tyumen State Medical Academy, Tyumen, e-mail: e.shunko@mail.ru;

[2]South Ural State Medical University, Chelyabinsk

Worldwide increase in the incidence of multiple primary malignancies in patients after chemotherapy and radiotherapy of the tumor is the first major challenge of our time. According to the literature, the number of multiple primary malignancies worldwide increases due to the increase in the number of surviving cancer patients after treatment, with improved survival. The aim of our study was to determine the survival of patients with metachronous multiple primary cancer after initial chemotherapy tumor based on the type of chemotherapy (adjuvant, neoadjuvant / adjuvant, neoadjuvant, self) and the risk of an adverse outcome during treatment. Research material is archival data on the treatment of patients in the Chelyabinsk district Oncology Center. We have identified a group of 124 patients who subsequently after chemotherapy first tumor appeared metachronous multiple primary tumors. Our study showed that the highest survival rate of patients with metachronous multiple primary tumors observed in the groups of patients with self-adjuvant chemotherapy and the first tumor, and the lowest – in the group of patients with neoadjuvant chemotherapy first tumor. In this case, the risk of an adverse outcome during treatment was almost the same for all types of chemotherapy.

Keywords: multiple primary malignant tumor, chemotherapy, the risk of the second tumor

Во всем мире увеличение числа случаев первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) среди пациентов после химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии первой опухоли является серьезной проблемой современности [10, 13]. В 2011 г. в России было выявлено 522 410 новых случаев злокачественных новообразований, из них впервые выявлено 24 774 первично-множественных опухолей (17,3 на 100 000 населения), что составляет 4,7% всех впервые выявленных злокачественных новообразований (в хорошо сбалансированных отчетах наблюдается колебание удельного веса данного показателя от 5 до 10%). Контингент больных с первично-множественными опухолями на конец 2011 г. составил 105 157 больных, что соответствует 3,6% от общего числа больных, состоящих на учете [1].

При изучении частоты ПМЗО, индуцированных лечением, некоторые авторы указывают на увеличение частоты ПМЗО среди наблюдаемых пациентов по сравнению с ожидаемыми, в том числе лейкемии, связанной, по мнению авторов, в числе прочих факторов, и с предшествующей химиотерапией первой опухоли [12]. В некоторых опубликованных популяционных исследованиях также указывалось на более частое

развитие лейкоза у больных после химиотерапии, с различной частотой в зависимости от применяемого цитотоксического препарата [5, 6, 7, 8].

В связи с наблюдаемым в последние десятилетия прогрессом в медицине, приведшим к улучшению диагностики и лечения рака и, как следствие, повышению выживаемости пролеченных онкобольных, проблема первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) стала особенно важной для выживших пациентов [11]. Так, в США общая 5-летняя выживаемость среди онкологических больных составляет около 65% [9], в Корее общая 5-летняя выживаемость увеличилась с 41,2% в 1993–1995 годах до 57,1% в 2003–2007 гг. [2, 4]. По данным исследователей, в США примерно у 8% оставшихся в живых после лечения рака пациентов диагностируют вторую опухоль, в целом 10% всех новых случаев рака диагностируется у оставшихся в живых после лечения первой опухоли [9, 14, 15]. В Корее уровень заболеваемости раком увеличивался на 2,6% ежегодно с 1999 по 2005 гг. и около 2% всех новых случаев рака были диагностированы у оставшихся в живых после лечения первой опухоли. По данным литературы, число ПМЗО увеличивается в связи с увеличением числа выживших онкобольных после лечения, т.е. с улучшением выживаемости [2, 4].

Цель исследования: определить выживаемость больных первично-множественным метахронным раком после химиотерапии первой опухоли с учетом вида химиотерапии (адъювантная, неоадъювантная/адъювантная, неоадъювантная, самостоятельная) и риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения.

Материал и методы исследования

Материалом исследования являлись архивные данные по лечению больных в Челябинском окружном онкологическом диспансере (ГБУЗ ЧОКОД). Мы выделили группу из 124 больных, у которых впоследствии после химиотерапии первой опухоли возникли первично-множественные метахронные опухоли. Для статистической обработки результатов исследования мы использовали программы IBM SPSS Statistics Version 22.0.0.0; Statistica Version 10.0.0.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст больных на момент установления диагноза первичной опухоли составил 55,79 лет (от 30 до 80 лет). Средний возраст в группах живых (101 больной) и умерших (23 больных) пациентов составляет соответственно 56,33 лет (от 30 до 80 лет) и 53,43 лет (от 32 до 74 лет). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями возраста в 1,49 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия (F = 1,491; значимость = 0,224). При определении робастных критериев равенства средних Статистика Уэлча и Брауна – Форсайта (= 1,398; значимость = 0,246) асимптотически стремятся к F-распределению. Количество курсов химиотерапии и длительность химиотерапии так же достоверно не различались в группах живых и умерших пациентов. В среднем пациенты получили 2,43 курса ХТ и длительность ХТ составила 3,3 месяца. В группах живых и умерших пациентов эти показатели составляют соответственно 2,36 курса и 3,31 месяца и 2,76 курса и 3,27 месяца. В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями количества курсов и длительности ХТ всего в 0,745 и 0,004 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия (F = 0,745; значимость = 0,390 и F = 0,004; значимость = 0,948 соответственно). При определении робастных критериев равенства средних Статистика Уэлча и Брауна – Форсайта для показателя количества курсов ХТ (= 0,660; значимость = 0,424) и показателя длительность ХТ (= 0,005; значимость = 0,942) асимптотически стремятся к F-распределению.

В среднем в группе пациентов, получивших химиотерапию первой опухоли, пациенты прожили 67,76 месяца от начала лечения первой опухоли и 31,02 месяца от момента появления второй опухоли. Интервал времени между первой и второй опухолями составил в среднем 45,2 месяца, интервал времени от начала ХТ первой опухоли до появления второй опухоли составил 36,17 месяцев. Для всех вышеуказанных показателей корреляция Пирсона была значима на уровне 0,01 (двусторонняя значимость = 0,000).

На следующем этапе исследований мы определили выживаемость больных в зависимости от вида химиотерапии (адъювантная, неоадъювантная/адъювантная, неоадъювантная, самостоятельная) (рис. 1).

Среднее время выживания после адъювантной химиотерапии составило 192,00 месяца, после неоадъювантной/адъювантной химиотерапии – 112,16 месяца, после неоадъювантной – 72,00 месяца и после самостоятельной химиотерапии – 204,00 месяца (рис. 1).

На следующем этапе наших исследований мы определили риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения больных в зависимости от вида химиотерапии (адъювантная, неоадъювантная/адъювантная, неоадъювантная, самостоятельная) (рис. 2).

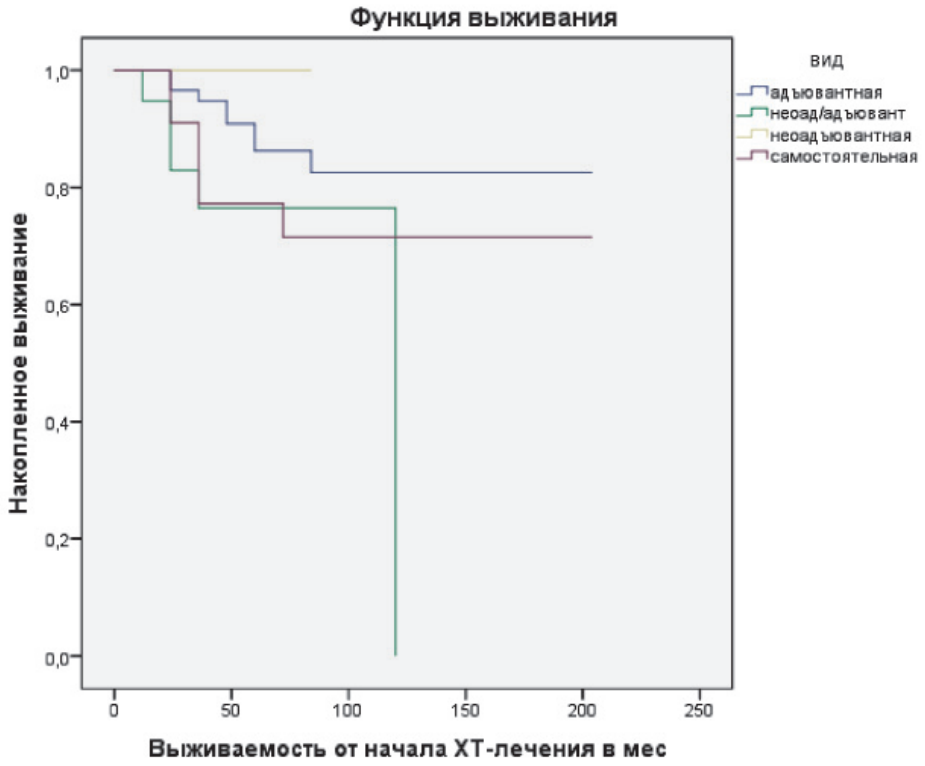


Рис. 1. Выживаемость больных в зависимости от вида химиотерапии

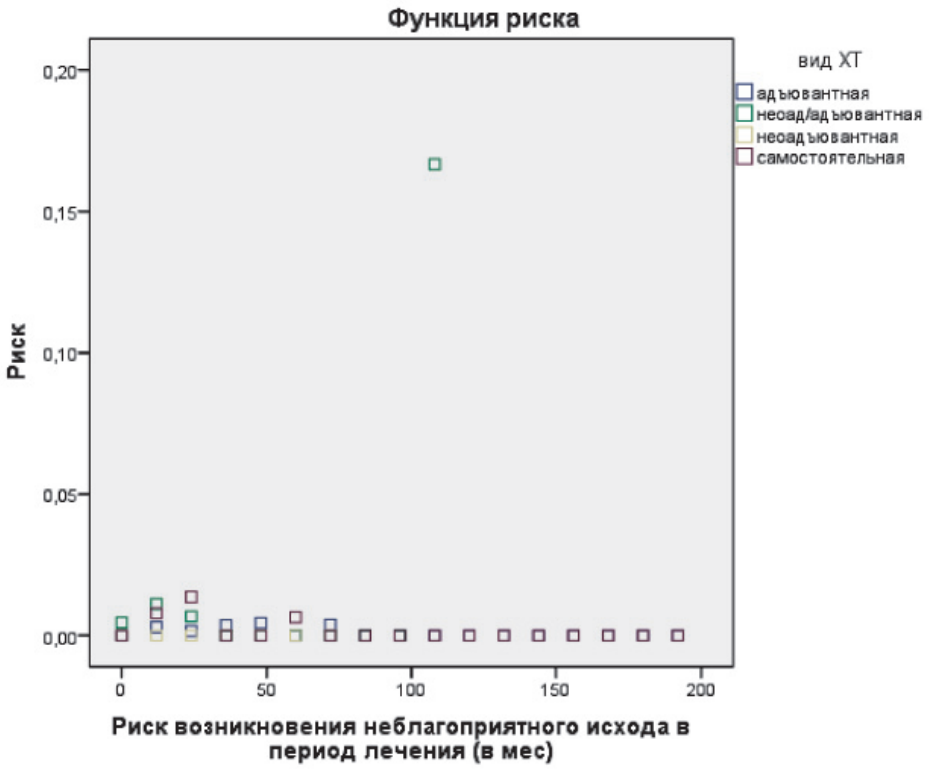


Рис. 2. Риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения

По данным рис. 2 риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения был практически одинаков для всех видов химиотерапии. При этом необходимо отметить, что число терминальных случаев в группе с адъювантной химиотерапией было несколько выше для интервалов 12, 36 и 48 месяцев от начала химиотерапии, в группе с неоадъювантной/адъювантной – для интервалов 12 и 108 месяцев, в группе с самостоятельной химиотерапией – для интервалов 12 и 24 месяцев, а в группе с неоадъювантной химиотерапией – для всех интервалов число терминальных случаев было равно нулю (рис. 2).

В настоящее время в рандомизированных клинических испытаниях (Фаза III) наиболее объективно определяется и проверяется только такой показатель, как общая выживаемость. Вместе с тем появление новых видов лечения и многообразие обработки полученных в ходе исследований данных привели к использованию таких показателей, как выживаемость без прогрессирования и время оценки неэффективности лечения [3]. Однако, хотя эти показатели в последнее время часто используются, они еще плохо определены и определения различаются в разных испытаниях, что ограничивает их использование в качестве первичных показателей. Более того, эта изменчивость определений влияет на оценку эффективности лечения.

В 2013 году был опубликован Протокол проекта DATECAN [3]. Проект DATECAN должен привести к разработке рекомендаций, которые могут быть использованы в качестве руководящих принципов исследователями, участвующими в клинических испытаниях рака, что в свою очередь должно привести к стандартизации определений времени до наступления события в рандомизированных клинических испытаниях, позволяя выполнить соответствующие сравнения результатов будущих исследований [3].

Заключение

Таким образом, наше исследование показало, что наибольшая выживаемость больных с первично-множественными метахронными опухолями отмечается в группах больных с самостоятельной и адъювантной химиотерапией первой опухоли, а наименьшая – в группе больных с неоадъювантной химиотерапией первой опухоли. При этом риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения был практически одинаков для всех видов химиотерапии.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. – 289 с.

2. Annual report of the Korea Central Cancer Registry. – Seoul: Ministry of Health, Welfare, and Family Affairs, Korea Central Cancer Registry; 2008.

3. Bellera C.A. Protocol of the Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials (DATECAN) project: Formal consensus method for the development of guidelines for standardized time-to-event endpoints' definitions in cancer clinical trials // Eur. J. Cancer. – 2013. – Vol. 49. – P. 769–781.

4. Cancer facts and figures in Korea. – Goyang, Korea: National Cancer Center; 2009.

5. de Vathaire F. Second malignant neoplasms after a first cancer in childhood: temporal pattern of risk according to type of treatment // Br. J. Cancer. – 1999. – Vol. 79. – P. 1884–1893.

6. Dores G.M. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 3484–3494.

7. Guerin S., Guibout C., Shamsaldin A. Concomitant chemo-radiotherapy and local dose of radiation as risk factors for second malignant neoplasms after solid cancer in childhood: a case-control study // Int. J. Cancer. – 2007. – Vol. 120. – P. 96–102.

8. Haddy N. Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of secondary leukaemia after a solid tumour in childhood // Eur. J. Cancer. – 2006. – Vol. 42. – P. 2757–2764.

9. Jemal A. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival // Cancer. – 2004. – Vol. 101. – P. 3–27.

10. Rubino C. Radiation dose chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment // Brit. J. Cancer. – 2003. – Vol. 89. – P. 840–846.

11. Shin D.W. Knowledge, attitudes, and practice on second primary cancer screening among cancer survivors: A qualitative study // Patient Education and Counseling. – 2011. – Vol. 85. – P. 74–78.

12. Travis L.B. Second malignant neoplasms among long-term survivors of ovarian cancer // Cancer Res. – 1996. – Vol. 56. – P. 1564–1570.

13. Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review // Radiotherapy and Oncology. – 2009. – Vol. 91. – P. 4–15.

14. Weir H.K. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control // J. Natl. Cancer. Inst. – 2003. – Vol. 95. – P. 1276–1299.

15. Yabroff K.R. Burden of illness in cancer survivors: findings from a population-based national sample // J. Natl. Cancer. Inst. – 2004. – Vol. 96. – P. 1322–1330.

References

1. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 godu (zabolevaemost' i smertnost') / Pod red. V.I. Chissova, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. M.: FGBU «MNIOI im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii. 2013. 289 p.

2. Annual report of the Korea Central Cancer Registry. Seoul: Ministry of Health, Welfare, and Family Affairs, Korea Central Cancer Registry; 2008.

3. Bellera C.A. Protocol of the Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials (DATECAN) project: Formal consensus method for the development of guidelines for standardized time-to-event endpoints' definitions in cancer clinical trials // Eur. J. Cancer. 2013. Vol. 49. pp. 769–781.

4. Cancer facts and figures in Korea. Goyang, Korea: National Cancer Center; 2009.

5. de Vathaire F. Second malignant neoplasms after a first cancer in childhood: temporal pattern of risk according to type of treatment // Br. J. Cancer. 1999. Vol. 79. pp. 1884–1893.

6. Dores G.M. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. pp. 3484–3494.

7. Guerin S., Guibout C., Shamsaldin A. Concomitant chemo-radiotherapy and local dose of radiation as risk factors for second malignant neoplasms after solid cancer in childhood: a case-control study // Int. J. Cancer. 2007. Vol. 120. pp. 96–102.

8. Haddy N. Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of secondary leukaemia after a solid tumour in childhood // Eur. J. Cancer. 2006. Vol. 42. pp. 2757–2764.

9. Jemal A. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival // Cancer. 2004. Vol. 101. pp. 3–27.

10. Rubino C. Radiation dose chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment // Brit. J. Cancer. 2003. Vol. 89. pp. 840–846.

11. Shin D.W. Knowledge, attitudes, and practice on second primary cancer screening among cancer survivors: A qualitative study // Patient Education and Counseling. 2011. Vol. 85. pp. 74–78.

12. Travis L.B. Second malignant neoplasms among long-term survivors of ovarian cancer // Cancer Res. 1996. Vol. 56. pp. 1564–1570.

13. Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review // Radiotherapy and Oncology. 2009. Vol. 91. pp. 4–15.

14. Weir H.K. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control // J. Natl. Cancer. Inst. 2003. Vol. 95. pp. 1276–1299.

15. Yabroff K.R. Burden of illness in cancer survivors: findings from a population-based national sample // J. Natl. Cancer. Inst. 2004. Vol. 96. pp. 1322–1330.

Рецензенты:

Яйцев С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, ГБОУ ВПО ЮУГМУ, г. Челябинск;

Жаров А.В., д.м.н., профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО ЮУГМУ, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.

УДК 613.62:615.82+615.83

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО БЛОКА РЕАБИЛИТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ПРОФЕССИЙ

Михайлова Л.А.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, Красноярск, e-mail: krasphysiol@mail.ru

Согласно данным литературы, у лиц, чья профессиональная деятельность связана с высоким риском, могут наблюдаться неспецифические отклонения, сопровождающиеся состоянием нервно-психического напряжения, временным умеренным снижением функциональных резервов организма, напряжением механизмов адаптации. В структуре накопленной заболеваемости у спасателей превалируют болезни пяти классов по МКБ-10 (болезни органов пищеварения; органов дыхания; костно-мышечной системы и соединительной ткани; системы кровообращения). На основе анализа современной литературы делается заключение о необходимости включения в базовый комплекс медицинского блока реабилитации лиц экстремальных профессий процедур, направленных на активизацию стресс-лимитирующих систем организма (опиоидэргическая, серотонинэргическая и др.) и обеспечивающих перекрестный механизм адаптации к различным видам нагрузки. Вызванные действием физического фактора, отклонения ведущих функциональных констант приведут к мобилизации защитных сил организма, расширят резервные возможности, и будут способствовать восстановлению и укреплению профессионального здоровья спасателей МЧС. Показано, что в перечень основных методов медицинского блока реабилитации нужно включать общеукрепляющие процедуры, способствующие повышению выносливости, укреплению связочного аппарата, мышечной активности, функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем, выделительного аппарата, а также иммунной системы, которые обеспечат процессы оптимального функционирования организма в стандартных и меняющихся условиях производственной и внешней среды. В статье приводится патогенетическое обоснование использования различных методов физической реабилитации (физическая нагрузка, лечебная физкультура, кинезо- и механотерапия, массаж), климато-, фито- и Spa-терапия, а также ряда методов физиотерапии, которые могут являться дополнительным способом восстановления функций и повышения адаптационных возможностей организма лиц экстремальных профессий.

Ключевые слова: экстремальные условия труда, спасатели МЧС, пожарные, физические и физиотерапевтические методы реабилитации

THEORETICAL JUSTIFICATION OF MEDICAL BLOK OF REHABILITATION OF EXPERTS OF EXTREME PROFESSIONS

Mikhaylova L.A.

SEI VPO «Krasnoyarsk state medical university of the prof. V.F. Voyno-Yasenetsky» Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: krasphysiol@mail.ru

According to data of literature at persons, whose professional activity is connected with high risk, the nonspecific deviations which are followed by a condition of psychological tension, temporary moderate decrease in functional reserves of an organism, tension of mechanisms of adaptation can be observed. In structure of the saved-up incidence at rescuers diseases of five classes on MKB-10 (to an illness of digestive organs prevail; respiratory organs; bone and muscular system and connecting fabric; blood circulatory systems). On the basis of the analysis of modern literature the conclusion about need of inclusion in a basic complex of the medical block of rehabilitation of persons of extreme professions of procedure, directed on activization a stress – the limiting systems of an organism becomes (opioidergichesky, serotoninergichesky, etc.) and providing the cross mechanism of adaptation to different types of loading. Caused by action of a physical factor, deviations of the leading functional constants will lead to mobilization of protective forces of an organism, will expand reserve opportunities, and will promote restoration and strengthening of professional health of rescuers of the Ministry of Emergency Situations. It is shown that it is necessary to include the all-strengthening procedures promoting endurance increase, strengthening of the copular device, muscular activity, a functional condition of respiratory and cardiovascular systems, the secretory device, and also immune system which will provide processes of optimum performance of an organism in the standard and changing conditions production and environment in the list of the main methods of the medical block of rehabilitation. Pathogenetic justification of use of various methods of physical rehabilitation (physical activity, physiotherapy exercises, kinezo-and mechanotherapy, massage), klimato-, phyto – and Sra-therapy, and also a number of methods of physical therapy which can be an additional way of restoration of functions and increases of adaptation opportunities of an organism of persons of extreme professions is given in article.

Keywords: extreme working conditions, rescuers of the Ministry of Emergency Situations, fire, physical and physiotherapeutic methods of rehabilitation

Профессиональная деятельность сотрудников МЧС России связана с необходимостью постоянной готовности к реагированию на ЧС, поэтому к их организму предъявляются повышенные требования, связанные с широким диапазоном резервных возможностей, обеспечивающих процессы срочной адаптации к конкретным условиям [23, 46]. В структуре накопленной заболеваемости у спасателей превалируют болезни пяти классов по МКБ-10: болезни органов пищеварения; органов дыхания;

костно-мышечной системы и соединительной ткани; системы кровообращения [36, 39].

Поскольку при выполнении профессиональных обязанностей организм специалистов МЧС подвергается комбинированному воздействию факторов среды, комплекс реабилитационных мероприятий обязательно должен включать общеукрепляющие процедуры, способствующие повышению выносливости, укреплению связочного аппарата, мышечной активности, функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем, выделительного аппарата, участвующего в регуляции водно-солевого обмена, а также иммунной системы, которые обеспечат процессы оптимального функционирования организма в стандартных и меняющихся условиях производственной и внешней среды. Профессиональная деятельность специалистов МЧС является мощным психотравмирующим фактором, вызывающим изменения в высшей нервной деятельности, центральной и автономной нервной систем, а также может приводить к дисфункции отдельных функциональных систем организма [15, 23, 29]. Необходимо учитывать, что реабилитация в системе МЧС должна строиться на постулате первичности психологических факторов в сохранении здоровья, их ведущей роли в развитии психосоматической патологии и возможности восстановления здоровья преимущественно через воздействие на психологическое состояние человека.

Восстановительный комплекс реабилитационных мероприятий должен включать несколько составляющих.

● ***Психологический*** компонент, направленный на восстановление высшей нервной деятельности. Его обеспечение должно строиться на диагностике психологического статуса и психокоррекционных мероприятий: групповые занятия (тренинги); тематические (лекционные) занятия; индивидуальная коррекция при внештатных ситуациях, а также использование аппаратной реабилитации (массажные кресла, различные аппараты с биологической обратной связью типа «Сенсориум», «Реакор» и др.).

● ***Общесоматический*** (общеукрепляющий) компонент, связанный с изменениями, вызванными стрессогенным производственным фактором, приводящим к функциональным изменениям работы внутренних органов и систем ввиду участия автономной (вегетативной) нервной системы в регуляции их деятельности. Комплекс медицинских мероприятий должен быть направлен в первую очередь, на *восстановление* функционального состояния организма, его резервных возможностей и адаптационных механизмов, а также *профилактику* соматических расстройств, что обеспечит оптимальный уровень физического и психического здоровья и *повышение стрессоустойчивости и профессиональной работоспособности* специалистов экстремального профиля.

● ***Индивидуальный*** (специфический для данного индивида) комплекс мероприятий, направленный на восстановление той системы, которая требует дополнительных реабилитационных процедур**.**

В работе рассматриваются теоретические аспекты основных мероприятий, которые должен включать медицинский блок реабилитации специалистов экстремальных профессий.

Физическая реабилитация – составная часть медицинской реабилитации, направленная на мобилизацию функциональных резервов организма, способствующая повышению физического, психологического потенциала пациента и направленная на лечение травм и заболеваний, бытовой и трудовой деятельности, профилактику возможных осложнений, восстановление психологического статуса.

Физическая нагрузка – важнейшая составляющая любой реабилитационной программы, способствующая восстановлению функциональной активности систем организма и в первую очередь сердечно-сосудистой и дыхательной [1, 24]. Показано, что физическая (мышечная) нагрузка малой мощности способствует более эффективному восстановлению основных функций организма после воздействия стресс-фактора любой природы.

Лечебная физическая культура (ЛФК) – одно из основных и наиболее распространенных средств физической реабилитации, которая проводится в комплексе с лечебным массажем, физиотерапией, механо- и трудотерапией [33]. Оптимальный эффект от занятий физическими упражнениями достигается при условии, если их направленность, интенсивность и объем физических нагрузок, кратность занятий подбираются индивидуально с учетом функционального состояния пациента [33]. Средством ЛФК может являться любая двигательная активность: плавание, ходьба (включая терренкур), туризм, лечебная гимнастика. Метод ЛФК широко используется в комплексных программах реабилитации лиц с изменениями функции внешнего дыхания, сердечно-сосудистой системы, травмами и деструктивными поражениями позвоночника, заболеваниями костно-мышечной системы, различной неврологической симптоматикой, перенесших стрессовые воздействия,

сопровождающиеся вегетативной дисфункцией, а также при наличии эндокринной патологии [7, 21, 30, 46].

Кинезотерапия (динамика двигательных функций) – метод, используемый в комплексном восстановительном лечении больных с дисфункциональными изменениями или поражениями костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем, позволяющий повысить эффективность реабилитационных мероприятий путем подбора адекватности нагрузки индивидуальным возможностям пациента [14, 29].

Механотерапия – разновидность выполнения физических упражнений с использованием аппаратно-программных комплексов с биологической обратной связью – является важнейшей составляющей программ реабилитации лиц с последствиями спинномозговых травм, различных вертебральных дисфункций [4, 12, 25, 34], после воздействия сильных физических или химических факторов [16]

Массаж – это эффективное средство лечения, восстановления работоспособности, снятия усталости, способствующее предупреждению и профилактике заболеваний, является активным средством оздоровления организма. Использование массажа в комплексной реабилитации лиц с дисфункциональными нарушениями верхних дыхательных путей [27] способствует нормализации дыхательной функции, работы центральной и вегетативной (автономной) нервной системы, стимулирует психическую активность, восстанавливает и активизирует работу костно-мышечной системы, пищеварительного тракта [3, 11].

Климатотерапия – совокупность методов лечения, использующих дозированное воздействие климато-погодных факторов и специальных климатопроцедур на организм. К основным методам климатотерапии относятся гелиотерапия, аэротерапия, талассотерапия. В результате климатотерапии восполняется недостаток естественного ультрафиолетового облучения организма и недостаток аэроионов, тренируются механизмы терморегуляции, лежащие в основе закаливания, нормализуются реактивность и функциональное состояние организма, улучшается обмен веществ.

Spa-терапия – метод лечения, оздоровления, профилактики и реабилитации с помощью воды. Spa-процедуры призваны воздействовать на весь организм человека, что ускоряет процессы метаболизма и регенерации, дает хороший кардиоваскулярый ответ, усиливает клеточную активность и оказывает антисептический эффект. Из физиотерапевтических методов в Spa-капсулах чаще всего применяют различные виды гидротерапии, инфракрасное излучение, хромотерапию, вибротерапию, ароматерапию, музыкотерапию [28].

Фитотерапия – метод лечения травами (а также семенами, плодами, луковицами, корнями растений), который используется широко в комплексном лечении и реабилитации лиц с различными дисфункциональными нарушениями висцеральных систем. В качестве составляющего метода в комплексном профилактическом применении фитотерапии можно отметить ароматерапию, способствующую снижению сосудистых.

Аппаратные методы физиотерапии являются также дополнительным способом решения проблем восстановления организма и повышения его адаптационных возможностей. В качестве процедур общего воздействия используются общая термотерапия, хромотерапия, вибротерапия, ароматерапия и др., которые применяются в комбинации и сочетании с естественными физическими факторами [8].

Гипокситерапия – метод, используемый для восстановления дыхательной функции либо в профилактических целях в составе комплексных мероприятий, направленных на улучшение обеспечения организма кислородом и повышение потребления кислорода тканями. Известно, что любая гипоксическая тренировка способствует повышению адаптационных возможностей организма, в первую очередь системы внешнего дыхания [5, 26, 41, 48], сердечно-сосудистой системы [13, 18], опорно-двигательного аппарата [31, 42, 44, 47], репродуктивной системы [6]. Установлено, что подобные воздействия кислородом сопровождаются повышением общей резистентности организма, основанной на стабилизации функционирования автономной нервной системы [2, 9, 10, 35, 38]. Кроме этого, отмечена эффективность применения гипоксических тренировок в реабилитационной практике больных неврозами и в качестве средства, повышающего устойчивость к воздействию профессионально вредных факторов окружающей среды [37].

Криотерапия – это совокупность физических методов лечения, основанных на использовании холодового фактора для отведения тепла от тканей, органов или всего тела человека, в результате чего их температура снижается в пределах криоустойчивости (5–10°C), без выраженных сдвигов терморегуляции организма [1, 32].

Использование этого метода основано на его обезболивающем, противовоспалительном и спазмолитическом действии

(локальная криотерапия), а общая криотерапия направлена на повышение стрессоустойчивости организма, оптимизацию психоэмоционального состояния, а также повышение силы и выносливости мышц, резистентности миокарда к нагрузкам, оптимизации работы практически всех висцеральных систем [19, 40, 43, 45, 49]. В настоящее время этот метод получил широкое распространение в качестве метода интенсификации тренировочного процесса для восстановления функциональной активности мышечно-связачного аппарата [20, 49], повышения бронхиальной проводимости [19, 22]. Важно, что экстремальное воздействие общих криогенных воздействий зависит от исходного функционального состояния, включая психоэмоциональную сферу, и используется в программах первичной и вторичной профилактики широкого круга заболеваний [1, 32].

Таким образом, анализ современной литературы, освещающей влияние различных процедур на системы организма, позволяет заключить, что основу базового комплекса медицинского блока реабилитации лиц экстремальных профессий должны составлять факторы, которые активизируют стресс-лимитирующие системы организма (опиоидэргическая, серотонинэргическая и др.), блокируют выделение глюкокортикоидов и кортикостероидов (стресс-гормоны) и обеспечивают перекрестный механизм адаптации к различным видам нагрузки. Вызванные действием физического фактора, отклонения ведущих функциональных констант приведут к мобилизации защитных сил организма, расширят резервные возможности и тем самым будут способствовать возрастанию мощности специфической адаптационной системы, а следовательно, восстановлению и укреплению профессионального здоровья лиц экстремальных профессий.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А. Физиологические и терапевтические аспекты экстремальных общих воздушных криогенных воздействий / Н.А. Агаджанян, А.Т. Быков, Р.Х. Медалиева // Экология человека. – 2012. – № 2. – С. 15–21.

2. Алексеенко Ю.В. Состояние регуляции сердечного ритма у пациентов с первичными цефалгиями на фоне гипобарической гипокситерапии / Ю.В. Алексеенко, Ю.В. Шарякова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. – Т. 11. – № 1. – С. 107–115.

3. Безъязычная О.В. Лечебная физическая культура в комплексной физической реабилитации мужчин молодого возраста после артроскопической операции по поводу разрыва боковых связок коленного сустава на восстановительно-тренировочном периоде // Слобожанский научно-спортивный вестник. – 2013. – № 3(36). – С. 136–140.

4. Бодрова Р.А. Механотерапия с биологической обратной связью: эффективная реабилитация при травме спинного мозга // Доктор.Ру. – 2012. – № 10 (78). – С. 46–47.

5. Борукаева И.Х. Интервальная гипоксическая тренировка и энтеральная оксигенотерапия в лечении больных бронхиальной астмой // Врач-аспирант. – 2010. – Т. 41. – № 4 (1). – С. 109–117.

6. Братик А.В. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в медицине и спорте / А.В. Братик, Т.Н. Цыганова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2013. – № 1. – С. 54.

7. Викторова Р.В. Оптимизация реабилитационных программ у больных остеоартрозом на фоне санаторно-курортного лечения / Р.В. Викторова, А.Н. Каркавина, Т.В. Кулишова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9–4. – С. 596–601.

8. Волотовская А.В. Лечебные физические факторы как основа спа-терапии // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – № 3 (3). – С. 112–120.

9. Гвоздикова Е.А. Коррекция функционального состояния организма у пациентов с нейроциркуляторной дистонией под влиянием интервальных нормобарических гипоксических тренировок и сильвинитовой спелеотерапии / Е.А. Гвоздикова, М.А. Рассулова // Физиотерапевт. – 2011. – № 5. – С. 4–8.

10. Глазачев О.С.Технологии коррекции психофизиологических функций и повышения резервов здоровья человека: реализация принципов адаптационной медицины // Вестник Международной академии наук (Русская секция). – 2013. – Т. 1. – № 1. – С. 045–054.

11. Григорьева В.Д. Профилактика и медицинская реабилитация больных с болезнями мягких тканей / В.Д. Григорьева, Г.О. Шавианидзе // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2010. – № 1. – С. 42–46.

12. Денисенко И.А. Использование системы роботизированной обратной биологической связи (КОБС) в комплексной реабилитации пациентов в разные восстановительные периоды ишемического инсульта / И.А. Денисенко, Н.А. Амосова // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2013. – Т. 15. – № 11. – С. 55–57.

13. Дмитриева М.К. Влияние адаптации к периодической барокамерной гипоксии на систолическую и диастолическую функции сердца при хронической сердечной недостаточности // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8. – № 2. – С. 247–251.

14. Довгань Е.О. Кинезотерапия больных с неврологическими проявлениями поражений межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника / Е.О. Довгань, Г.К. Кирдогло, Н.Г. Николаева // Физиотерапевт. – 2013. – № 2. – С. 004–012.

15. Домрачев А.А. Способ диагностики утомления организма / А.А. Домрачев, Л.А. Михайлова, Т.В. Толмачева и др. // Патент РФ № 2306844, МКИ7, А 61 В 5/00. от 27.09.07. – Опубл. БИПМ 27.09.07. – Бюл. № 27. – С. 388.

16. Казакова П.В., Возможности использования метода биологической обратной связи в реабилитации больных с профессиональными заболеваниями от воздействия химического и физического факторов / П.В. Казакова, Н.Г. Судакова, Д.В. Русанова и др. // Бюлл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 5–2 (87). – С. 12–17.

17. Ковлен Д.В. Лечебные эффекты физических факторов у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (обзор литературы)/ // Физиотерапевт. – 2012. – № 2. – С. 020–029.

18. Контовский Е.А. Динамика клинических проявлений у больных стабильной стенокардией с сопутствующим хроническим обструктивным заболеванием легких на фоне интервальной нормобарической гипокситерапии // Вестн. неотложной и восстановительной медицины. – 2011. – Т. 12. – № 4. – С. 485–488.

19. Лях Ю.Е. Особенности изменений функции внешнего дыхания под воздействием общей воздушной криотерапии / Ю.Е. Лях, О.А. Панченко, С.М. Тетюра и др. // Університетська клініка. – 2010. – Т.6. – № 1–2. – С. 57–61.

20. Мартинес Д.А.Криотерапия (обзор литературы) // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2013. – № 3. – С. 45–48.

21. Матвеева В.В. Оценка эффективности сочетания физиотерапевтических методик с аппаратами биоуправления в восстановительном лечении лиц опасных профессий // Журн. научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2009. – Т. 11. – № 1. – С. 101–102.

22. Медалиева Р.Х. Адаптация системы внешнего дыхания женщин к различным режимам экстремальной общей воздушной криотерапии // Известия Кабардино-Балкарского научного центра РАН. – 2013. – № 1(51). – С. 185–188.

23. Михайлова Л.А. Гигиенические и физиологические аспекты деятельности специалистов экстремальных профессий (обзор литературы) // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (часть 8). – С. 1626–1631.

24. Мухарлямов Ф.Ю., Физиотерапия в комплексной реабилитации больных хроническими заболеваниями легких / Ф.Ю. Мухарлямов, М.Г. Сычева, М.А. Рассулова и др. // Физиотерапевт. – 2013. – № 4. – С. 85–92.

25. Мятыга Е.Н. Комплексная программа физической реабилитации при травматических повреждениях спинного мозга / Е.Н. Мятыга, Д.С. Мятыга // Слобожанский научно-спортивный вестник. – 2011. – № 1 (25). – С. 81–84.

26. Николаева А.Г.. Качество жизни пациентов, прошедших курс прерывистой гипобарической адаптации / А.Г. Николаева, Е.А. Колбасова, А.А. Солкин и др.// Вестн. Витебского государств. мед. университета. – 2013. – Т. 12. – № 1. – С. 112–116.

27. Пешкова О.В. Физическая реабилитация спортсменов при остеохондрозе пояснично-крестцового отдела позвоночника на тренирующем двигательном режиме / О.В. Пешкова, А.Г. Гончаров // Слобожанский научно-спортивный вестник. – 2012. – № 5. – 2 (33). – С. 103–107.

28. Пирогова Л.А. SPA-терапия – метод лечения, оздоровления, профилактики и реабилитации / Л.А. Пирогова, М.И. Семенчук // Медицинские новости. – 2012. – № 12 (219). – С. 47–50.

29. Полякова А.Г. Динамическая сегментарная диагностика в реабилитации больных с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы / А.Г. Полякова, И.В. Бойцов, Е.А. Локтионова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. – С. 72.

30. Пономаренко Г.Н. Физиотерапевтические аспекты медицинской реабилитации // Физиотерапевт. – 2012. – № 4. – С.031–035.

31. Пономаренко Г.Н. Локальная воздушная криотерапия пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Методические рекомендации / Г.Н. Пономаренко, В.В. Портнов, Е.В. Орлова // Физиотерапевт. – 2013. – № 3. – С. 76–82.

32. Портнов В.В. Общая воздушная криотерапия в современной медицине // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2012. – № 4. – С. 48–51.

33. Ромашин О.В. Становление физической культуры как базового средства восстановительного лечения, медицинской реабилитации и целенаправленного оздоровления человека / О.В. Ромашин, К.В. Лядов, Т.В. Шаповаленко и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2013. – Т. 90. – № 1. – С. 39–43.

34. Рябчиков И.В. Пассивная механотерапия в реабилитации пациентов с повреждениями крупных суставов нижних конечностей / И.В. Рябчиков, И.О. Панков, Е.Н. Рябчикова // Бюлл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 4–1. – С. 168–171.

35. Советов В.И. Способ повышения неспецифической резистентности организма / В.И. Советов, Н.И.Сапова // Патент на изобретение RUS 2238112 19.03.2003.

36. Тихомирова Н.Н. Комплексный подход к организации системы сохранения и восстановления профессионального здоровья лиц опасных профессий / Н.Н. Тихомирова, С.Б. Артифексов // Медицинский альманах. – 2013. – № 2 (26). – С.130–133.

37. Ушаков И.Б. Гипобарическая интервальная гипоксия как метод для повышения устойчивости к воздействию профессионально вредных факторов / И.Б. Ушаков, И.В. Бухтияров, А.А. Шишов и др. // Вестн. Росс. академии медицинских наук. – 2010. – № 12. – С. 3–7.

38. Чижов А.Я. Способ гипокситерапии – резонансная прерывистая нормобарическая гипокситерапия / А.Я. Чижов, А.А. Блудов // Патент на изобретение RUS 2197280 25.05.1999.

39. Banes C.J. Firefighters' cardiovascular risk behaviors // Workplace Health. Saf. – 2014. – Jan;62(1):27-34.

40. Crystal N.J. Effect of cryotherapy on muscle recovery and inflammation following a bout of damaging exercise / N.J. Crystal, D.H. Townson , S.B. Cook et al. // Eur. J. Appl. Physiol. – 2013. – Oct;113(10):2577-86.

41. Dunne P.J. Respiratory care year in review 2011: long-term oxygen therapy, pulmonary rehabilitation, airway management, acute lung injury, education, and management / P.J. Dunne, N.R. Macintyre, U.H. Schmidt et al. // Respir. Care. – 2012. – Apr;57(4):590-606.

42. Fonda B. Effects of whole-body cryotherapy on recovery after hamstring damaging exercise: a crossover study / B. Fonda, N. Sarabon // Scand. J. Med. Sci. Sports. – 2013. – Oct;23(5):e270-8.

43. Guilhem G. Effects of air-pulsed cryotherapy on neuromuscular recovery subsequent to exercise-induced muscle damage / G. Guilhem, Hug F, A. Couturier, S. Regnault et al. // Am. J. Sports Med. – 2013. – Aug;41(8):1942–51.

44. Hayes H.B. Daily intermittent hypoxia enhances walking after chronic spinal cord injury: a randomized trial / H.B. Hayes, A. Jayaraman, M. Herrmann et al. // Neurology. – 2014. – Jan 14;82(2):104–13.

45. McNamara R.J. Water-based exercise training for chronic obstructive pulmonary disease / R.J.McNamara, Z.J. McKeough, D.K. McKenzie et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – Dec 18;12:CD008290.

46. Ogińska-Bulik N. Negative and positive effects of traumatic experiences in a group of emergency service workers – the role of personal and social resources // Med. Pr. – 2013;64(4):463–72.

47. Plow E.B. Hypoxic locomotor rehabilitation for incomplete spinal cord injury: not an oxymoron / E.B. Plow, M.G. Fehlings // Neurology. – 2014. – Jan 14;82(2):98–9.

48. Porszasz J. Physiologic effects of an ambulatory ventilation system in chronic obstructive pulmonary disease / J. Porszasz, R.Cao, R. Morishige et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Aug 1;188(3):334–42.

49. White G.E. Cold-water immersion and other forms of cryotherapy: physiological changes potentially affecting recovery from high-intensity exercise / G.E. White, G.D. Wells // Extrem.Physiol. Med. – 2013. – Sep 1;2(1):26.

References

1. Agadzhanjan N.A. Fiziologicheskie i terapevticheskie aspekty jekstremal'nyh obshhih vozdushnyh kriogennyh vozdejstvij / N.A. Agadzhanjan, A.T. Bykov, R.H. Medalieva // Jekologija cheloveka. 2012. no. 2. pp. 15–21.

2. Alekseenko Ju.V. Sostojanie reguljacii serdechnogo ritma u pacientov s pervichnymi cefalgijami na fone gipobaricheskoj gipoksiterapii / Ju.V. Alekseenko, Ju.V. Sharjakova // Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2012. T. 11. no. 1. pp. 107–115.

3. Bezjazychnaja O.V. Lechebnaja fizicheskaja kul'tura v kompleksnoj fizicheskoj reabilitacii muzhchin molodogo vozrasta posle artroskopicheskoj operacii po povodu razryva bokovyh svjazok kolennogo sustava na vosstanovitel'no-trenirovochnom periode // Slobozhanskij nauchno-sportivnyj vestnik. 2013. no. 3(36). pp. 136–140.

4. Bodrova R.A. Mehanoterapija s biologicheskoj obratnoj svjaz'ju: jeffektivnaja reabilitacija pri travme spinnogo mozga // Doktor.Ru. 2012. no. 10 (78). pp. 46–47.

5. Borukaeva I.H. Interval'naja gipoksicheskaja trenirovka i jenteral'naja oksigenoterapija v lechenii bol'nyh bronhial'noj astmoj // Vrach-aspirant. 2010. T. 41. no. 4 (1). pp. 109–117.

6. Bratik A.V. Jeffektivnost' interval'noj gipoksicheskoj trenirovki v medicine i sporte / A.V. Bratik, T.N. Cyganova // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2013. no. 1. pp. 54.

7. Viktorova R.V. Optimizacija reabilitacionnyh programm u bol'nyh osteoartrozom na fone sanatorno-kurortnogo lechenija / R.V. Viktorova, A.N. Karkavina, T.V. Kulishova // Fundamental'nye issledovanija. 2013. no. 9–4. pp. 596–601.

8. Volotovskaja A.V. Lechebnye fizicheskie faktory kak osnova spa-terapii / /Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaja praktika i zdorov'e. 2013. no. 3 (3). pp. 112–120.

9. Gvozdikova E.A. Korrekcija funkcional'nogo sostojanija organizma u pacientov s nejrocirkuljatornoj distoniej pod vlijaniem interval'nyh normobaricheskih gipoksicheskih trenirovok i sil'vinitovoj speleoterapii / E.A. Gvozdikova, M.A. Rassulova // Fizioterapevt. 2011. no. 5. pp. 4–8.

10. Glazachev O.S.Tehnologii korrekcii psihofiziologicheskih funkcij i povyshenija rezervov zdorov'ja cheloveka: realizacija principov adaptacionnoj mediciny // Vestnik Mezhdunarodnoj akademii nauk (Russkaja sekcija). 2013. T. 1. no. 1. pp. 045–054.

11. Grigor'eva V.D. Profilaktika i medicinskaja reabilitacija bol'nyh s boleznjami mjagkih tkanej / V.D. Grigor'eva, G.O. Shavianidze // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. 2010. no. 1. pp. 42–46.

12. Denisenko I.A. Ispol'zovanie sistemy robotizirovannoj obratnoj biologicheskoj svjazi (KOBS) v kompleksnoj reabilitacii pacientov v raznye vosstanovitel'nye periody ishemicheskogo insul'ta / I.A. Denisenko, N.A. Amosova // Jelektronnyj nauchno-obrazovatel'nyj vestnik Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2013. T. 15. no. 11. pp. 55–57.

13. Dmitrieva M.K.Vlijanie adaptacii k periodicheskoj barokamernoj gipoksii na sistolicheskuju i diastolicheskuju funkcii serdca pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2012. T. 8. no. 2. pp. 247–251.

14. Dovgan' E.O. Kinezoterapija bol'nyh s nevrologicheskimi projavlenijami porazhenij mezhpozvonkovyh diskov shejnogo otdela pozvonochnika./ E.O. Dovgan', G.K. Kirdoglo, N.G. Nikolaeva // Fizioterapevt. 2013. no. 2. pp. 004–012.

15. Domrachev A.A. Sposob diagnostiki utomlenija organizma / A.A. Domrachev, L.A. Mihajlova, T.V. Tolmacheva i dr. // Patent RF no. 2306844, MKI7, A 61 V 5/00. ot 27.09.07. Opubl. BIPM 27.09.07. Bjul. no. 27. S. 388.

16. Kazakova P.V., Vozmozhnosti ispol'zovanija metoda biologicheskoj obratnoj svjazi v reabilitacii bol'nyh s professional'nymi zabolevanijami ot vozdejstvija himicheskogo i fizicheskogo faktorov // P.V. Kazakova, N.G. Sudakova, D.V. Rusanova i dr. / Bjull. Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN. 2012. no. 5-2 (87). S. 12-17.

17. Kovlen D.V. Lechebnye jeffekty fizicheskih faktorov u pacientov s zabolevanijami serdechno-sosudistoj sistemy (obzor literatury) // Fizioterapevt. 2012. no. 2. pp. 020–029.

18. Kontovskij E.A.Dinamika klinicheskih projavlenij u bol'nyh stabil'noj stenokardiej s soputstvujushhim hronicheskim obstruktivnym zabolevaniem legkih na fone interval'noj normobaricheskoj gipoksiterapii // Vestn. neotlozhnoj i vosstanovitel'noj mediciny. 2011. T. 12. no. 4. pp. 485–488.

19. Ljah Ju.E. Osobennosti izmenenij funkcii vneshnego dyhanija pod vozdejstviem obshhej vozdushnoj krioterapii / Ju.E. Ljah, O.A. Panchenko, S.M. Tetjura i dr. // Universitets'ka klinika. 2010. T.6. no. 1–2. pp.57–61.

20. Martines D.A.Krioterapija (obzor literatury) // Lechebnaja fizkul'tura i sportivnaja medicina. 2013. no. 3. pp. 45–48.

21. Matveeva V.V. Ocenka jeffektivnosti sochetanija fizioterapevticheskih metodik s apparatami bioupravlenija v vosstanovitel'nom lechenii lic opasnyh professij // Zhurn. nauchnyh statej Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2009. T. 11. no. 1. pp. 101–102.

22. Medalieva R.H. Adaptacija sistemy vneshnego dyhanija zhenshhin k razlichnym rezhimam jekstremal'noj obshhej vozdushnoj krioterapii // Izvestija Kabardino-Balkarskogo nauchnogo centra RAN. 2013. no. 1(51). pp. 185–188.

23. Mihajlova L.A. Gigienicheskie i fiziologicheskie aspekty dejatel'nosti specialistov jekstremal'nyh professij (obzor literatury) // Fundamental'nye issledovanija. 2014. no. 10 (chast' 8). pp. 1626–1631.

24. Muharljamov F.Ju., Fizioterapija v kompleksnoj reabilitacii bol'nyh hronicheskimi zabolevanijami legkih / F.Ju. Muharljamov, M.G. Sycheva, M.A. Rassulova i dr.//Fizioterapevt. 2013. no. 4. pp. 85–92.

25. Mjatyga E.N. Kompleksnaja programma fizicheskoj reabilitacii pri travmaticheskih povrezhdenijah spinnogo mozga / E.N. Mjatyga, D.S.Mjatyga // Slobozhanskij nauchno- sportivnyj vestnik. 2011. no. 1 (25). pp. 81–84.

26. Nikolaeva A.G.. Kachestvo zhizni pacientov, proshedshih kurs preryvistoj gipobaricheskoj adaptacii / A.G. Nikolaeva, E.A. Kolbasova, A.A. Solkin i dr. // Vestn. Vitebskogo gosudarstv med. universiteta. 2013. T. 12. no. 1. pp. 112–116.

27. Peshkova O.V. Fizicheskaja reabilitacija sportsmenov pri osteohondroze pojasnichno-krestcovogo otdela pozvonochnika na trenirujushhem dvigatel'nom rezhime / O.V. Peshkova, A.G. Goncharov // Slobozhanskij nauchno-sportivnyj vestnik. 2012. no. 5. 2 (33). pp. 103–107.

28. Pirogova L.A. SPA-terapija metod lechenija, ozdorovlenija, profilaktiki i reabilitacii / L.A. Pirogova, M.I. Semenchuk // Medicinskie novosti. 2012. no. 12 (219). pp. 47–50.

29. Poljakova A.G. Dinamicheskaja segmentarnaja diagnostika v reabilitacii bol'nyh s posledstvijami pozvonochno-spinnomozgovoj travmy / A.G. Poljakova, I.V. Bojcov, E.A. Loktionova // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2012. no. 1. pp. 72.

30. Ponomarenko G.N. Fizioterapevticheskie aspekty medicinskoj reabilitacii // Fizioterapevt. 2012. no. 4. pp. 031–035.

31. Ponomarenko G.N. Lokal'naja vozdushnaja krioterapija pacientov s zabolevanijami oporno-dvigatel'nogo apparata. Metodicheskie rekomendacii / G.N. Ponomarenko, V.V. Portnov, E.V. Orlova // Fizioterapevt. 2013. no. 3. pp. 76–82.

32. Portnov V.V. Obshhaja vozdushnaja krioterapija v sovremennoj medicine // Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik. 2012. no. 4. pp. 48–51.

33. Romashin O.V. Stanovlenie fizicheskoj kul'tury kak bazovogo sredstva vosstanovitel'nogo lechenija, medicinskoj reabilitacii i celenapravlennogo ozdorovlenija cheloveka / O.V. Romashin, K.V. Ljadov, T.V. Shapovalenko i dr. // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. 2013. T. 90. no. 1. pp. 39–43.

34. Rjabchikov I.V. Passivnaja mehanoterapija v reabilitacii pacientov s povrezhdenijami krupnyh sustavov nizhnih konechnostej / I.V. Rjabchikov, I.O. Pankov, E.N. Rjabchikova // Bjull. Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN. 2011. no. 4–1. pp. 168–171.

35. Sovetov V.I. Sposob povyshenija nespecificheskoj rezistentnosti organizma / V.I. Sovetov, N.I. Sapova // Patent na izobretenie RUS 2238112 19.03.2003.

36. Tihomirova N.N. Kompleksnyj podhod k organizacii sistemy sohranenija i vosstanovlenija professional'nogo

zdorov'ja lic opasnyh professij / N.N. Tihomirova, S.B. Artifeksov // Medicinskij al'manah. 2013. no. 2 (26) . pp. 130–133.

37. Ushakov I.B. Gipobaricheskaja interval'naja gipoksija kak metod dlja povyshenija ustojchivosti k vozdejstviju professional'no vrednyh faktorov / I.B. Ushakov, I.V. Buhtijarov, A.A. Shishov i dr. // Vestn. Ross. akademii medicinskih nauk. 2010. no. 12. pp. 3–7.

38. Chizhov A.Ja. Sposob gipoksiterapii rezonansnaja preryvistaja normobaricheskaja gipoksiterapija / A.Ja. Chizhov, A.A. Bludov // Patent na izobretenie RUS 2197280 25.05.1999.

39. Banes C.J. Firefighters' cardiovascular risk behaviors // Workplace Health Saf. 2014. Jan;62(1):27–34.

40. Crystal N.J. Effect of cryotherapy on muscle recovery and inflammation following a bout of damaging exercise / N.J. Crystal, D.H. Townson, S.B. Cook et al. // Eur. J. Appl. Physiol. 2013. Oct;113(10):2577–86.

41. Dunne P.J. Respiratory care year in review 2011: long-term oxygen therapy, pulmonary rehabilitation, airway management, acute lung injury, education, and management / P.J. Dunne, N.R. Macintyre, U.H. Schmidt et al. // Respir. Care. 2012. Apr;57(4):590–606.

42. Fonda B. Effects of whole-body cryotherapy on recovery after hamstring damaging exercise: a crossover study / B. Fonda, N. Sarabon // Scand. J. Med. Sci.Sports. 2013. Oct;23(5):e270–8.

43. Guilhem G. Effects of air-pulsed cryotherapy on neuromuscular recovery subsequent to exercise-induced muscle damage / G. Guilhem, Hug F., A. Couturier, S. Regnault et al. // Am. .J. Sports .Med. 2013. Aug;41(8):1942–51.

44. Hayes H.B. Daily intermittent hypoxia enhances walking after chronic spinal cord injury: a randomized trial / H.B. Hayes, A. Jayaraman, M. Herrmann et al. // Neurology. 2014. Jan 14;82(2):104–13.

45. McNamara R.J. Water-based exercise training for chronic obstructive pulmonary disease / R.J. McNamara, Z.J. McKeough, D.K. McKenzie et al. // Cochrane Database Syst. Rev.- 2013. Dec. 18;12:CD008290.

46. Ogińska-Bulik N. Negative and positive effects of traumatic experiences in a group of emergency service workers – the role of personal and social resources // Med. Pr. 2013; 64(4): 463–72.

47. Plow E.B. Hypoxic locomotor rehabilitation for incomplete spinal cord injury: not an oxymoron / E.B. Plow, M.G. Fehlings // Neurology. 2014. Jan. 14;82(2):98–9.

48. Porszasz J. Physiologic effects of an ambulatory ventilation system in chronic obstructive pulmonary disease / J. Porszasz , R.Cao, R. Morishige et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. Aug 1;188(3):334–42.

49. White G.E. Cold-water immersion and other forms of cryotherapy: physiological changes potentially affecting recovery from high-intensity exercise / G.E. White, G.D. Wells // Extrem.Physiol. Med. 2013. Sep 1;2(1):26.

Рецензенты:

Рукша Т.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии им. проф. В.В. Иванова, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, г. Красноярск;

Прокопенко С.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 12.02.2015.

УДК 618.19-006.6-02-039.4(045)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

[1]Федоров В.Э., [2]Чебуркаева М.Ю.

[1]ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: v.e.fedorov@yandex.ru;

[2]МУЗ «Городская поликлиника № 3», Саратов, e-mail: lukynin545@yandex.ru

В данной статье дается обзор литературы по распространенности рака молочной железы, который находиться на первом месте среди онкологических заболеваний во всем мире являются и второй по значимости причиной смерти от рака у женщин. Указывается неравномерность его распространения с явной тенденцией к росту. Особое внимание уделяется разнообразным факторам риска. Диспансеризации и скрининговых методов для улучшения диагностики в настоящее время уже недостаточно, а роль многочисленных прочих факторов повышенного риска для оценки диагностики и лечения требует дальнейшего изучения. Классификация всех факторов, наличие осложнений при раке молочной железы с оценкой их значимости повысит эффективность классификации TNM. На этой основе можно формировать группы повышенного риска рака молочной железы. Проводится анализ зависимости возникновения факторов риска от возраста.

Ключевые слова: рак молочной железы, распространенность, факторы риска

PREVALENCE AND RISK FACTORS OF THE BREAST CANCER

[1]Fedorov V.E., [2]Cheburkaeva M.Y.

[1]Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: v.e.fedorov@yandex.ru;

[2]Saratov municipal polyclinic № 3, Saratov, e-mail: lukynin545@yandex.ru

The main objective of the article is to provide an overview of the literature on the incidence of breast cancer, which is in the first place among cancer diseases over the world and the second leading cause of lethality in women. The distribution of the disease with its growth prevalence is determined to be varied. Particular attention is paid to various risk factors. Clinical examination and screening methods to improve diagnostics are considered to be sufficient, and the role of other risk factors for the assessment of diagnostics and treatment requires further study. Classification of all the factors and the presence of breast cancer complications with estimation of their prognosis may help increase the efficiency of the classification of TNM. According to the data received it is possible to form groups with high risk of breast cancer development. The analysis of the occurrence of risk factors depending on age is under the study.

Keywords: breast cancer, prevalence, risk factors

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной формой рака у женщин во всем мире, достигающей 31% [44]. В 2012 г. в мире зарегистрировано 1,67 млн больных РМЖ [27].

В России в 2013 г. выявлено более 55 тысяч случаев РМЖ, а умерли от данного заболевания более 23 тысяч женщин [18].

Последнее время самая высокая заболеваемость РМЖ регистрировалась преимущественно в индустриально развитых странах Европы, Северной Америки и Новой Зеландии: 60–100 случаев на 100000 населения. По оценкам американского Общества по борьбе с раком в течение 2008 года было зарегистрировано 184450 новых случаев РМЖ [28; 24].

Самая низкая частота развития данной патологии выявлена в развивающихся странах Африки, Юго-Восточной Азии, а также в Японии, где подобные опухоли регистрировались у 8–9% женщин на протяжении жизни до 75 лет [23].

На фоне общего роста онкологической заболеваемости особенно высокий темп роста (в 2,7 раза) отмечался именно среди пациенток РМЖ, превышая группу всех других заболеваний репродуктивной системы вместе взятых, таких как рак шейки матки, тела матки и яичников [5]. Таким образом, актуальность проблемы диагностики и лечения РМЖ остается высокой.

Обследование мигрантов из регионов с низкой заболеваемостью показало, что заболеваемость среди них достигает уровня страны местонахождения в течение одного-двух поколений, что также свидетельствует о значительном влиянии окружающей среды и образа жизни [9]. В многочисленных эпидемиологических исследованиях показана территориальная неравномерность заболеваемости РМЖ на территории нашей страны, что, возможно, связано с разнообразием медико-демографических, социально-гигиенических, этнических и иных факторов [13].

В Московском регионе отмечаются наиболее высокие показатели заболеваемости РМЖ, которые составляют 20,07 на 100 тысяч населения, что выше по сравнению

со среднероссийскими данными: 10,7 на 100 тысяч женщин; они еще имеют и тенденцию к росту [17]. В Санкт-Петербурге заболеваемость РМЖ среди женщин также занимает первое место и составляет 17,4% от всех выявленных больных злокачественными новообразованиями [10].

В Ставропольском крае данный показатель заболеваемости за 2011 год составил 66,6 на 100 тыс. населения, а в 2012 году – 68,96 на 100 тыс. населения [1]. На севере, в Югре, по данным за 2011 год, среди злокачественных заболеваний превалирует РМЖ, который составлял 13,2% больных [19]. И.Н. Одинцова, Л.Ф. Писарева, 2013 [11], отмечали, что в структуре онкологической заболеваемости женщин Сибири и Дальнего Востока РМЖ занимает ведущую позицию и составляет 19,5%. Иркутская область среди территорий Сибири и Дальнего Востока попадает в группу повышенного риска по заболеваемости РМЖ, ее отличает высокий темп прироста показателей за период с 1989 по 2003 год, а показатель запущенности в области был выше, чем в среднем по РФ, и составлял 41,5 и 37,2% соответственно, а одногодичная летальность составляла 10,3% [12]. Если рассматривать заболеваемость злокачественными новообразованиями в Уфе, то на первом месте также находится РМЖ – 14,8% больных, но здесь отмечается снижение доли больных с запущенными стадиями заболеваний с 23,3% в 2010 году до 20,0% в 2012 году [7].

В Саратовской области с 2007 по 2011 гг. наблюдается рост показателя заболеваемости РМЖ и составляет 65,1 на 100 тыс. населения и 79,4 на 100 тыс. населения [21].

Таким образом, РМЖ является очень частым заболеванием с неравномерным распространением по стране и с явной тенденцией к росту по всем регионам.

Возраст, репродуктивные факторы, личный или семейный анамнез по заболеваниям молочной железы, генетическая предрасположенность и экологические факторы ассоциируются с повышенным риском развития РМЖ. Пик заболеваемости РМЖ приходится на период постменопаузы и составляет до 75% всех случаев. У женщин моложе 35 лет заболеваемость низкая – менее 5% всех случаев. Риск развития РМЖ в возрасте после 65 лет в 5,8 раз выше, чем до 65 лет, и в 150 раз выше, чем в возрасте до 30 лет [2].

Наличие РМЖ в анамнезе у женщины также является значительным фактором риска для развития рецидива или контралатерального РМЖ. К факторам, связанным с повышением риска рака второй молочной железы, можно отнести первичную диагностику DCIS, IIB стадию, тройной негативный РМЖ, молодой возраст [33].

Наследственная форма РМЖ встречается чаще у молодых женщин репродуктивного возраста, особенно при наличии в семье родственников, больных РМЖ. Возраст манифестации рака является ведущим признаком всех наследственных неоплазий, в том числе и РМЖ. Развитие мутации начинается уже в зародышевых клетках, для проявления которых необходима повторная соматическая мутация. Для наследственной формы РМЖ характерны первично-множественные поражения, так как все ткани уже несут «патологический» ген [20; 25].

Семейный анамнез имеют около 20–25% больных РМЖ, а аутосомно-доминантное наследование составляет только 5–10% случаев РМЖ. Мутации в гене BRCA1 являются преобладающими в российской популяции и составляют около 80%. Мутации в гене BRCA2 (за исключением 6174delT), уникальны, это необходимо учитывать при широкомасштабном скрининге женщин в Российской Федерации. У носителей мутации BRCA1 возрастной пик выявления РМЖ составляет 35–39 лет, у носителей мутаций BRCA2 отмечают 2 возрастных пика: 43 и 54 года. Риск данных мутаций повышается при наличии рака яичников у кого-либо из родственниц I степени родства, двустороннего РМЖ или сочетания РМЖ и рака яичников. Около 80% BRCA1-ассоциированных опухолей молочной железы являются трижды негативными [8; 30].

Также отмечается значительное повышение риска РМЖ (в 8–10 раз) при двух очень редких наследственных синдромах – Ли-Фраумени и Коудена, обусловленных герминальными мутациями в генах TP53 и PTEN соответственно, характеристикой которых является развитие множественных опухолей различных локализаций, в том числе и РМЖ [34].

Ранний возраст менархе является фактором риска РМЖ среди женщин в пре- и постменопаузе. Более позднее менархе (16–17 лет) не сопряжено с увеличением риска развития РМЖ. Также было отмечено, что риск развития РМЖ выше у женщин, у которых месячные были нерегулярными или имелись сбои, сопровождающиеся предменструальным синдромом [4; 36]. Отсутствие грудного вскармливания повышает риск развития РМЖ в 1,9 раза, поздние первые роды (в возрасте старше 26–30 лет), нерегулярность половой жизни, наличие абортов, особенно до 1-х родов, нерожавшие женщины – также имеют более высокий риск заболеть РМЖ. Позднее

наступление менопаузы также связано с повышением риска РМЖ. С каждым годом задержки наступления климакса риск развития РМЖ увеличивается на 3% [22; 38].

Эндогенный гормональный фон представляется доминирующим механизмом во взаимосвязи ожирения и риска РМЖ. В постменопаузе происходит снижение продукции гормонов в яичниках, активируется синтез эстрогенов в жировой ткани и печени при участии ароматазы. Таким образом, избыточное количество жировой ткани становится причиной гиперэстрогении и, соответственно, повышенного риска РМЖ. У молодых женщин в пременопаузе избыточная масса тела не является фактором риска РМЖ. [16].

В развитых странах лица, страдающие различными формами ожирения, составляют 20–30% от общего числа популяции, а 40–50% имеют избыточную массу тела. Согласно эпидемиологическим прогнозам, предполагается, что к 2025 г. ожирением будут страдать около 40% мужчин и 50% женщин. При ожирении у женщин происходит изменения функции гипоталамо-гипофизарной системы, нарушается гипоталамический контроль за продукцией фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов яичника. Эти нарушения приводят к аменорее, меноррагиям или удлинению менструального цикла – факторам риска РМЖ [24].

Ожирение практически всегда сочетается с диабетом и артериальной гипертензией. Исследования показывают, что сочетание диабета и сердечных заболеваний увеличивает риск развития РМЖ в 2,2 раза [14].

При исследовании 566 пациенток в Иркутском областном онкологическом диспансере с гормонозависимыми опухолями репродуктивной системы артериальная гипертензия (АГ) встречалась при РМЖ 50,7% от всей сопутствующей патологии. Причем распространенность АГ достигала максимума в 50 лет и старше, независимо от локализации опухоли [15].

В результате многоцентрового проспективного когортного исследования было выявлено, что женщины в период менопаузы (не использующие заместительную гормонотерапию) имели повышенный риск РМЖ с увеличением веса, индекса массы тела и окружности бедер, он составлял 1,28 по сравнению с женщинами в нормальном весовом диапазоне [29].

К нейроэндокринным факторам риска развития РМЖ относятся также заболевания щитовидной железы. Гипотиреоз – является одним из ведущих факторов риска развития РМЖ. Снижение уровня гормонов щитовидной железы приводит к стимуляции роста эпителиальных клеток молочных желез, развитию дисплазии и злокачественных новообразований [31; 33].

Женщины, получавшие облучения в детском возрасте грудной стенки по поводу болезни Ходжкина, находятся в группе наивысшего риска РМЖ. Рост заболеваемости РМЖ также отмечен в Японии после ядерной атаки на Хиросиму и Нагасаки и на территориях вокруг Чернобыля после ядерной аварии. Заболеваемость РМЖ возросла также в Белоруссии и Украине [32].

Травмы молочных желез и перенесенные острые маститы также могут повышать риск развитие РМЖ, что, скорее всего, связано со стимуляцией уже имеющихся предопухолевых и начальных опухолевых изменений. Среди больных РМЖ травмы встречались в 12,7%, острый мастит – в 17,6% случаев [14].

Высокий риск развития РМЖ наблюдается у больных с фиброзно-кистозной болезнью и доброкачественными опухолями молочной железы, т.к. на их фоне частота возникновения РМЖ в 25–30 раз выше, чем в общей популяции. Различными формами мастопатии страдает каждая 2–3 женщина и соответственно имеет определенный риск развития РМЖ [3].

Плотность ткани МЖ – маммографический показатель соотношения железистой и жировой тканей, который в значительной степени отражает состояние эндогенного гормонального фона. Высокая плотность ткани МЖ является фактором риска РМЖ. Уменьшение плотности наблюдается с возрастом, после родов и в период менопаузы. *У* женщин с длительно сохраняющейся высокой плотностью молочной железы риск РМЖ в 4–6 раз выше, чем у женщин с менее плотной тканью [22].

В то же время влияние оральных контрацептивов, заместительной гормонотерапии, диеты (богатой жирами) на риск развития РМЖ остается спорным и требует дальнейшего изучения.

В репродуктивном возрасте раннее менархе, отягощенный гинекологический анамнез, прогестерон-дефицитные состояния являются основными факторами риска развития РМЖ. В данный период фактором риска становятся также заболевания щитовидной железы. В постменопаузе основную роль играют другие факторы: ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа. У молодых женщин с РМЖ в большем проценте случаев имеется предрасположенность к гормональному канцерогенезу и чаще возникает стремительное развитие заболевания [6].

Выводы

1. РМЖ – это заболевание гетерогенной природы с явной тенденцией к росту в нашей стране.

2. Гиперпластические процессы в молочной железе вплоть до развития рака в большинстве случаев являются результатом наследственной предрасположенности, нарушений функции яичников, щитовидной железы, перенесенных лактационных маститов, оперативных вмешательств на молочной железе.

3. Среди большого числа разнообразных факторов риска, увеличивающих частоту возникновения РМЖ, можно выделить две основные группы:

1) факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы организма;

2) эндокринно-метаболические факторы. Именно их действие следует считать главным.

4. Для повышения эффективности активного поиска РМЖ необходимо пристальное внимание уделять изучению возрастных особенностей и сочетанию факторов риска у таких больных.

Список литературы

1. Боташев Р.Х.М. Тенденции заболеваемости раком молочной железы в Ставропольском крае и пути улучшения результатов лечения / Боташев Р.Х.М., Марченко А.Г., Соловьев И.Г., Байчоров Э.А. // Материалы VIII Всероссийский съезд онкологов России (Санкт-Петербург, 11–13 сент. 2013 г.). – 2013. – С. 259–260.

2. Будик Ю.А. Генетически обусловленный рак молочной железы: особенности, хирургическая профилактика / Будик Ю.А., Крохина О.В., Соболевский В.А., Любченко Л.Н. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2012. – Т. 23. № 2. – С. 14–19.

3. Добренький М.Н., Добренькая Е.М. Факторы риска, современные возможности профилактики и ранней диагностики рака молочной железы // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 8. – С. 107–108.

4. Дыхно Ю.А., Черненко О.Н. Анализ факторов риска рака молочной железы у женщин республики Хакасия // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 6 (54). – С. 47–51.

5. Иванов О.А. Изменения заболеваемости злокачественными новообразованиями и их структуры в Астраханской области с 1970 по 2010 годы / Иванов О.А., Старинский В.В., Сухарев А.Е., Ажгалиев Р.Т., Иванова С.П. // Материалы VIII Всероссийский съезд онкологов России (Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.).– 2013. – С. 163–164.

6. Кит О.И. Уровень половых гормонов и пролактина в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста / Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Шатова Ю.С. и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7 (часть 3). – С. 560–564.

7. Кудряшова Л.Н. Медико-статистические показатели – основа планирования противораковых мероприятий (на примере г. Уфы) // Материалы VIII Всероссийский съезд онкологов России (Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.). – 2013. – С. 172–173.

8. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и яичников / Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Абрамов И.С., Емельянова М.А. и др. // Журнал «Злокачественные опухоли». – 2013. – № 2. – С. 53–61.

9. Нелюбина Л.А., Лактионов К.П. Причины заболевания молочной железы и возможности его профилактики // Вестник РОНЦ им. Н. Н.Блохина РАМН. – 2013. – Т. 24. – № 2. – С. 3–10.

10. Манихас Г.М. Организация скринингового обследования женщин для раннего выявления рака молочной железы в Санкт-Петербурге / Манихас Г.М., Манихас А.Г., Сереброва М.К., Груздев П.В., Савельева С.Г. // Материалы VIII Всероссийский съезд онкологов России (Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.). – 2013. – С. 303.

11. Одинцова И.Н. Злокачественные новообразования в женской популяции Сибири и Дальнего Востока / Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Бояркина А.П. // Материалы VIII Всероссийский съезд онкологов России (Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.). – 2013. – С. 186–187.

12. Писарева Л.Ф. Заболеваемость раком молочной железы женского населения Иркутской области. Факторы риска / Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Панферова Е.В, Ананина О.А., Одинцова И.Н. // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 5 (53). – С. 12–17.

13. Пак Д.Д. Стандартизация оказания медицинской помощи больным раком молочной железы / Пак Д.Д., Александрова Л.М., Мамонтов А.С., Ермощенкова М.В., Борисева Н.В. // Материалы научно-практической конференции «Новые технологии в диагностике и лечении рака молочной железы и меланомы кожи» (Москва, 16–17 декабря 2010г.). – М., 2010. – С. 8–9.

14. Писарева Л.Ф. Заболеваемость раком молочной железы женского населения Иркутской области. Факторы риска / Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Панферова Е.В., Ананина О.А., Одинцова И.Н. // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 5 (53). – С. 12–17.

15. Писарева Л.Ф. Рак репродуктивных органов: эпидемиология, факторы риска / Писарева Л.Ф., Мельник А.А., Одинцова И.Н, Мартынова Н.А. // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – № 1. – С. 56–71.

16. Протасов К.В., Дзизинский А.А. Артериальная гипертензия у женщин с гормонозависимыми опухолями репродуктивной сиситемы // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2003. – № 3. – С. 86–90.

17. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 г. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.П. Петровой. – М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена, 2014.

18. Терновой С.К. Влияние абсолютного количества факторов риска на заболеваемость и стадию рака молочной железы / Терновой С.К., Матхев С., Абдураимов А.Б., Солопова А.Е., Лесько К.А. // Российский электронный Журнал Лучевой Диагностики. – 2012. – Т. 2. – № 2. – С. 575–576.

19. Трифонова Н.Ю., Призова Н.С. Социально-гигиенические особенности заболеваемости женщин, больных раком молочной железы // Социальные аспекты здоровья населения. – 2012. – № 5. – С. 6–12.

20. Филимонов А.В. Региональная программа скрининга злокачественных новообразований в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре / Филимонов А.В., Котляров Е.В., Козлова Н.А., Билан Е.В., Сиверская Я.В. // Материалы VIII Всероссийский съезд онкологов России (Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.). – 2013. – С. 203–204.

21. Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Плохов В.Н. Факторы риска развития рака молочной железы // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 1. – С. 30–36.

22. Щенникова Т.И., Бирюкова Н.В. Распространенность рака молочной железы в Саратовской области // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3. – № 3. – С. 614.

23. 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.

24. Althuis M.D. Breast cancers among very young premenopausal women (United States) / Althuis M.D., Brogan D.D., Coates R.J., Daling J.R., Gammon M.D., Malone K.E., et al. // Cancer Causes Control. – 2003. – С.151–60.

25. Boyd N.F. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study / Boyd N.F., Byng J.W., Jong R.A., Fishell E.K., Little L.E., Miller A.B., et al. // J Natl Cancer Inst. – 1995. – Vol. 87. – № 9. – P. 670–674.

26. Boyd N.F. Body size, mammographic density, and breast cancer risk / Boyd N.F., Martin L. J., Sun L., Guo H., Chiarelli A., Hislop G., et al. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2006. – Vol. 15. – № 11. – P. 2086–2092.

27. Bray F. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality / Bray F., McCarron P., Parkin D.M. // Breast Cancer Res. – 2004. – Vol. 6. – № 6. – P. 229–239.

28. Chang W.C. The Association between Single-Nucleotide Polymorphisms of ORAII Gene and Breast Cancer in a Taiwanese Population / Chang W.C., Woon P.Y., Hsu Y.W., Yang S., Chiu Y.C., Hou M.F. // Scientific World Journal. Published online Jun 18, 2012. doi: 10.1100/2012/916587.

29. Colditz G.A. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study / Colditz G.A., Kaphingst K.A., Hankinson S.E., Rosner B. // Breast Cancer Res Treat. – 2012. – Vol. 133. – № 3. – P. 1097–1104.

30. Danaei G. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors / Danaei G., Hoorn S.V., Lopez A.D., Murray C.J., Ezzati M. // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – № 9499. – P. 1784–1793.

31. GLOBOGAN 2012. Cancer Incidence, mortality and prevalence world-wide 2012 estimates; http: // globocaniarc.fr/ Pages facts beets cancer. aspx.

32. Jemal A. Global cancer statistics / Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. // CA Cancer J Clin. – 2011. – Vol. 61. – № 2. – P. 69–90.

33. Lahmann P.H. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC) / Lahmann P.H., Hoffmann K., Allen N., van Gils C.H., Khaw K.T., Tehard B., Berrino F., Tjonneland A., Bigaard J., Olsen A., et al. // Int J Cancer. – 2004. – Vol. 111. – № 5. – P. 762–771.

34. Margolin S. Family history, and impact on clinical presentation and prognosis, in a population-based breast cancer cohort from the Stockholm County / Margolin S., Johansson H., Rutqvist L.E., Lindblom A., Fornander T. // Fam Cancer. – 2006. – Vol. 36. – № 5. – P. 309–321.

35. Michalaki V. Breast cancer in association with thyroid disorders / Michalaki V., Kondi-Pafiti A., Gennatas S., Antoniou A., Primetis H., Gennatas C. // J BUON. – 2009. – Vol. 14. – № 35. – P. 425–428.

36. Prinzi N. Prevalence of breast cancer in thyroid diseases: results of a cross-sectional study of 3,921 patients / Prinzi N., Baldini E., Sorrenti S., De Vito C., Tuccilli C., Catania A., Carbotta S., Mocini R., Coccaro C., Nesca A., Bianchini M., De Antoni E., D'Armiento M., Ulisse S. // Breast Cancer Res Treat. – 2014. – Vol. 144. – № 3. – P. 683–688.

37. Pukkala E. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident / Pukkala E., Kesminiene A., Poliakov S., Ryzhov A., Drozdovitch V., Kovgan L., Kyyrönen P., Malakhova I. V., Gulak L., Cardis E. // Int J Cancer. – 2006. – Vol. 3. – № 3. – P. 651–658.

38. Shah R., Rosso K., Nathanson S.D. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer / Shah R., Rosso K., Nathanson S.D. // World J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 3. – P. 283–298.

39. Sharif S.Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening / Sharif S., Moran A., Huson S.M., Iddenden R., Shenton A., Howard E., Evans D.G. // J. Med Genet. – 2007. – Vol. 44. – P. 481–484.

40. Sweeney C. Reproductive history in relation to breast cancer risk among Hispanic and non-Hispanic white women / Sweeney C., Baumgartner K.B., Byers T., Giuliano A.R., Herrick J.S., Murtaugh M.A., et al. // Cancer Causes Control. – 2008. – Vol. 4. – P. 391–401.

41. Tfayli A., Temraz S., R.A., Shamseddine A. Breast Cancer in Low- and Middle-Income Countries: An Emerging and Challenging Epidemic // J. Oncol. Published online. – http:// dx.doi.org/10.1155/2010/490631 (Received 14 May 2010).

42. Yip C.H., Bhoo Pathy N., Teo S.H. A review of breast cancer research in Malaysia // J. Med Malaysia. – 2014. – Vol. 69. – P. 8–22.

43. Winter M., Blettner M., Zeeb H. Prevalence of risk factors for breast cancer in German airline cabin crew: a cross-sectional study // J. Occup Med Toxicol. – 2014. – Vol. 9. – P. 27–36.

References

1. Botashev R.H.M. Tendencii zabolevae-mosti rakom molochnoj zhelezy v Stavropol'skom krae i puti uluchshenija rezul'tatov lechenija / Botashev R.H.M., Marchenko A.G., Solov'ev I.G., Bajchorov Je.A. // Materialy VIII Vserossijskij syezd onkologov Rossii (Sankt-Peterburg, 11–13 sent. 2013 g.). 2013. pp. 259–260.

2. Budik Ju.A. Geneticheski obuslov-lennyj rak molochnoj zhelezy: osobennosti, hirurgicheskaja profilaktika / Budik Ju.A., Krohina O.V., Sobolevskij V.A., Ljubchenko L.N. // Vestnik RONC im. N. N. Blohina RAMN. 2012. T.23. no. 2. pp. 14–19.

3. Dobren'kij M.N., Dobren'kaja E.M. Faktory riska, sovremennye vozmozhnosti profilaktiki i rannej diagnostiki raka molochnoj zhelezy // Fundamental'nye issledovanija. 2008. no. 8. pp. 107–108.

4. Dyhno Ju.A., Chernenko O.N. Analiz faktorov riska raka molochnoj zhelezy u zhenshchin respubliki Hakasija // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2012. no. 6 (54). pp. 47–51.

5. Ivanov O.A. Izmenenija zabolevaemosti zlokachestvennymi novoobrazovanijami i ih struktury v Astrahanskoj oblasti s 1970 po 2010 gody / Ivanov O.A., Starinskij V.V., Suharev A.E., Azhgaliev R.T., Ivanova S P. // Materialy VIII Vserossijskij syezd onkologov Rossii (Sankt-Peterburg, 11-13 sentjabrja 2013 g.). 2013. pp. 163–164.

6. Kit O.I. Uroven' polovyh gormonov i prolaktina v tkani zlokachestvennyh opuholej molochnoj zhelezy u bol'nyh raznogo vozrasta / Kit O.I., Francijanc E.M., Bandovkina V.A., Shatova Ju.S., Komarova E.F., Vereskunova M.I., Kuchkina L.P // Fundamental'nye issledovanija. 2013. no. 7 (chast' 3). pp. 560–564.

7. Kudrjashova L.N. Mediko-statisticheskie pokazateli osnova planirovanija protivorakovyh meroprijatij (na primere g. Ufy) // Materialy VIII Vserossijskij syezd onkologov Rossii (Sankt-Peterburg, 11–13 sentjabrja 2013 g.). 2013. pp. 172–173.

8. Ljubchenko L.N. Nasledstvennyj rak molochnoj zhelezy i jaichnikov / Ljubchenko L.N., Bateneva E.I., Abramov I.S., Emel'janova M.A., Budik Ju.A., Tjuljan-dina A.S., Krohina O.V., Vorotnikov I.K., Sobolevskij V.A., Nasedkina T.V., Portnoj S.M. // Zhurnal «Zlokachestvennye opuholi». 2013. no. 2. pp. 53–61.

9. Neljubina L.A., Laktionov K. P. Prichiny zabolevanija molochnoj zhelezy i vozmozhnosti ego profilaktiki // Vestnik RONC im. N. N. Blohina RAMN. 2013. T. 24. no. 2. pp. 3–10.

10. Manihas G.M. Organizacija skriningovogo obsledovanija zhenshchin dlja rannego vyjavlenija raka molochnoj zhelezy v Sankt-Peterburge / Manihas G.M., Manihas A.G., Serebrova M.K., Gruzdev P.V., Savel'eva S.G. // Materialy VIII Vserossijskij syezd onkologov Rossii (Sankt-Peterburg, 11-13 sentjabrja 2013 g.). 2013. pp. 303.

11. Odincova I.N. Zlokachestvennye novoobrazovanija v zhenskoj populjacii Sibiri i Dal'nego Vostoka / Odincova I.N., Pisareva L.F., Ananina O.A., Bojarkina A.P. // Materialy VIII Vserossijskij syezd onkologov Rossii (Sankt-Peterburg, 11–13 sentjabrja 2013 g.). 2013. pp. 186–187.

12. Pisareva L.F. Zabolevaemost' rakom molochnoj zhelezy zhenskogo naselenija Irkutskoj oblasti. Faktory riska / Pisareva L.F., Bojarkina A.P., Panferova E.V, Ananina O.A., Odincova I N. // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2012. no. 5 (53). pp. 12–17.

13. Pak D.D. Standartizacija okazanija medicinskoj pomoshchi bol'nym rakom molochnoj zhelezy / Pak D.D., Aleksandrova L.M., Mamontov A.S., Ermoshhenkova M.V., Boriseva N.V. // Materialy nauchno-prakticheskoj konferencii

«Novye tehnologii v diagnostike i lechenii raka molochnoj zhelezy i melanomy kozhi» (Moskva, 16–17 dekabrja 2010g.).– Moskva, 2010. pp. 8–9.

14. Pisareva L.F. Zabo-levaemost' rakom molochnoj zhelezy zhenskogo naselenija Irkutskoj oblasti. Faktory riska / Pisareva L.F., Bojarkina A.P., Panferova E.V., Ananina O.A., Odincova I.N // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2012. no. 5 (53). pp. 12–17.

15. Pisareva L.F. Rak reproduktivnyh organov: jepidemiologija, faktory riska / Pisareva L.F., Mel'nik A.A., Odincova I.N, Martynova N.A. // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2003. no. 1. pp. 56–71.

16. Protasov K.V., Dzizinskij A.A. Arterial'naja gipertenzija u zhenshhin s gormonozavisimymi opuholjami reproduktivnoj sisitemy // Bjulleten' VSNC SO RAMN. 2003. no. 3. pp. 86–90.

17. Sostojanie onkologicheskoj pomoshchi naseleniju Rossii v 2013 g. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.P. Petrovoj. M.: FGBU MNIOI im. P.A. Gercena, 2014.

18. Ternovoj S.K. Vlijanie ab-soljutnogo kolichestva faktorov riska na zabolevaemost' i stadiju raka molochnoj zhelezy / Ternovoj S.K., Mathev S., Abduraimov A.B., Solopova A.E., Les'ko K.A. // Rossijskij jelektronnyj Zhurnal Luchevoj Diagnostiki. 2012. T. 2. no. 2. pp. 575–576.

19. Trifonova N.Ju., Prizova N.S. Social'no-gigienicheskie osobennosti zabolevaemosti zhenshchin, bol'nyh rakom molochnoj zhelezy // Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija. 2012. no. 5. pp. 6–12.

20. Filimonov A. V. Regional'naja programma skrininga zlokachestvennyh novoobrazovanij v Hanty-Mansijskom avtonomnom okruge Jugre / Filimonov A.V., Kotljarov E. ., Kozlova N.A., Bilan E.V., Siverskaja Ja. V. // Materialy VIII Vserossijskij syezd onkologov Rossii (Sankt-Peterburg, 11–13 sentjabrja 2013 g.). 2013. pp. 203–204.

21. Chesnokova N.P., Barsukov V.Ju., Plohov V.N. Faktory riska razvitija raka molochnoj zhelezy // Fundamental'nye issledovanija. 2008. no. 1. pp. 30–36.

22. Shchennikova T.I., Birjukova N.V. Rasprostrannennost' raka molochnoj zhelezy v Sara-tovskoj oblasti // Bjulleten' medicinskih internet-konferencij. 2013. T. 3. no. 3. pp. 614.

23. 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. no. 58. pp. 75–85.

24. Althuis M.D. Breast cancers among very young premenopausal women (United States) / Althuis M.D., Brogan D.D., Coates R.J., Daling J.R., Gammon M.D., Malone K.E., et al.// Cancer Causes Control. 2003. pp. 151–60.

25. Boyd N.F. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study / Boyd N.F., Byng J.W., Jong R.A., Fishell E.K., Little L.E., Miller A.B., et al. // J Natl Cancer Inst. 1995. Vol. 87. no. 9. pp. 670–674.

26. Boyd N.F. Body size, mammographic density, and breast cancer risk / Boyd N.F., Martin L. J., Sun L., Guo H., Chiarelli A., Hislop G., et al. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006. Vol. 15. no. 11. pp. 2086–2092.

27. Bray F. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality / Bray F., McCarron P., Parkin D.M. // Breast Cancer Res. 2004. Vol. 6. no. 6. pp. 229–239.

28. Chang W.C. The Association between Single-Nucleotide Polymorphisms of ORAII Gene and Breast Cancer in a Taiwanese Population / Chang W.C., Woon P.Y., Hsu Y.W., Yang S., Chiu Y.C., Hou M.F. // Scientific World Journal. Published online Jun 18, 2012. doi: 10.1100/2012/916587.

29. Colditz G.A. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study / Colditz G.A., Kaphingst K.A., Hankinson S.E., Rosner B. // Breast Cancer Res Treat. 2012. Vol. 133. no. 3. pp. 1097–1104.

30. Danaei G. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors / Danaei G., Hoorn S.V., Lopez A.D., Murray C.J., Ezzati M. // Lancet. 2005. Vol. 366. no. 9499. pp. 1784–1793.

31. GLOBOGAN 2012. Cancer Incidence, mortality and prevalence world-wide 2012 estimates; http: // globocaniarc.fr/ Pages facts beets cancer. aspx.

32. Jemal A. Global cancer statistics / Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. // CA Cancer J Clin. 2011. Vol. 61. no. 2. pp. 69–90.

33. Lahmann P.H. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC) / Lahmann P.H., Hoffmann K., Allen N., van Gils C.H., Khaw K.T., Tehard B., Berrino F., Tjonneland A., Bigaard J., Olsen A., et al. // Int J Cancer. 2004. Vol. 111. no. 5. pp. 762–771.

34. Margolin S. Family history, and impact on clinical presentation and prognosis, in a population-based breast cancer cohort from the Stockholm County / Margolin S., Johansson H., Rutqvist L.E., Lindblom A., Fornander T. // Fam Cancer. 2006. Vol. 36. no. 5. pp. 309–321.

35. Michalaki V. Breast cancer in association with thyroid disorders / Michalaki V., Kondi-Pafiti A., Gennatas S., Antoniou A., Primetis H., Gennatas C. // J BUON. 2009. Vol. 14. no. 35. pp. 425–428.

36. Prinzi N. Prevalence of breast cancer in thyroid diseases: results of a cross-sectional study of 3,921 patients / Prinzi N., Baldini E., Sorrenti S., De Vito C., Tuccilli C., Catania A., Carbotta S., Mocini R., Coccaro C., Nesca A., Bianchini M., De Antoni E., D'Armiento M., Ulisse S. // Breast Cancer Res Treat. 2014. Vol. 144. no. 3. pp. 683–688.

37. Pukkala E. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident / Pukkala E., Kesminiene A., Poliakov S., Ryzhov A., Drozdovitch V., Kovgan L., Kyyrönen P., Malakhova I. V., Gulak L., Cardis E. // Int J Cancer. 2006. Vol. 3. no. 3. pp. 651–658.

38. Shah R., Rosso K., Nathanson S.D. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer / Shah R., Rosso K., Nathanson S.D. // World J Clin Oncol. 2014. Vol. 3. pp. 283–298.

39. Sharif S.Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening / Sharif S., Moran A., Huson S.M., Iddenden R., Shenton A., Howard E., Evans D.G. // J. Med Genet. 2007. Vol. 44. pp. 481–484.

40. Sweeney C. Reproductive history in relation to breast cancer risk among Hispanic and non-Hispanic white women / Sweeney C., Baumgartner K.B., Byers T., Giuliano A.R., Herrick J.S., Murtaugh M.A., et al. // Cancer Causes Control. 2008. Vol. 4. pp. 391–401.

41. Tfayli A., Temraz S., R.A., Shamseddine A. Breast Cancer in Low- and Middle-Income Countries: An Emerging and Challenging Epidemic // J. Oncol. Published online. http:// dx.doi.org/10.1155/2010/490631 (Received 14 May 2010).

42. Yip C.H., Bhoo Pathy N., Teo S.H. A review of breast cancer research in Malaysia // J. Med Malaysia. 2014. Vol. 69. pp. 8–22.

43. Winter M., Blettner M., Zeeb H. Prevalence of risk factors for breast cancer in German airline cabin crew: a cross-sectional study // J. Occup Med Toxicol. 2014. Vol. 9. pp. 27–36.

Рецензенты:

Попова Т.Н., д.м.н., профессор, кафедра хирургии ФПК и ППС, ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Горемыкин И.В., д.м.н., профессор, кафедра детской хирургии, ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 16.02.2015.

(http://www.rae.ru/fs/)

В журнале «Фундаментальные исследования» в соответствующих разделах публикуются научные обзоры, статьи проблемного и фундаментального характера по следующим направлениям.

1. Архитектура
2. Биологические науки
3. Ветеринарные науки
4. Географические науки
5. Геолого-минералогические науки
6. Искусствоведение
7. Исторические науки
8. Культурология
9. Медицинские науки
10. Педагогические науки
11. Политические науки
12. Психологические науки
13. Сельскохозяйственные науки
14. Социологические науки
15. Технические науки
16. Фармацевтические науки
17. Физико-математические науки
18. Филологические науки
19. Философские науки
20. Химические науки
21. Экономические науки
22. Юридические науки

При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.

1. Заглавие статей должны соответствовать следующим требованиям:

– заглавия научных статей должны быть информативными (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных);

– в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения;

– в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций с русского языка, кроме непереводимых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводимый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых международных систем транслитерации (см. далее раздел «Правила транслитерации»)

Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит
А	A	**З**	Z	**П**	P	**Ч**	CH
Б	B	**И**	I	**Р**	R	**Ш**	SH
В	V	**й**	Y	**С**	S	**Щ**	SCH
Г	G	**К**	K	**Т**	T	**Ъ, Ь**	опускается
Д	D	**Л**	L	**У**	U	**Ы**	Y
Е	E	**М**	M	**Ф**	F	**Э**	E
Ё	E	**Н**	N	**Х**	KH	**Ю**	YU
Ж	ZH	**О**	O	**Ц**	TS	**Я**	YA

На сайте http://www.translit.ru/ можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

3. В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы, сведения о рецензентах. Не допускаются обозначения в названиях статей: сообщение 1, 2 и т.д., часть 1, 2 и т.д.

4. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст после абзаца с первой ссылкой на нее.

5. Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Каждый рисунок должен иметь подпись (под рисунком), в которой дается объяснение всех его элементов. Для построения графиков и диаграмм следует использовать программу Microsoft Office Excel. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной

статьи – не менее 5 и не более 15 источников. Для научного обзора – не более 50 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008.

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники

Новые требования к оформлению списка литературы на английском языке (см. далее раздел «ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

7. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков, шрифт 12 Times New Roman, интервал – 1,5, поля: слева, справа, верх, низ – 2 см), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы. Публикация статьи, превышающей объем в 8 страниц, возможна при условии доплаты.

8. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

9. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках. Новые требования к резюме (см. далее раздел «АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТ 7.9-95 – 850 знаков, не менее 10 строк). Реферат объемом не менее 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты. Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт – полужирный, размер шрифта – 10 пт. **Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовок (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.**

10. Обязательное указание места работы всех авторов. (Новые требования к англоязычному варианту – см. раздел «НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ), их должностей и контактной информации.

11. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

12. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

13. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

14. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

15. Статьи могут быть представлены в редакцию двумя способами:

- **Через «личный портфель» автора**
- **По электронной почте edition@rae.ru**

Работы, поступившие через «Личный ПОРТФЕЛЬ автора» публикуются в первую очередь

Взаимодействие с редакцией посредством «Личного портфеля» позволяет в режиме on-line представлять статьи в редакцию, добавлять, редактировать и исправлять материалы, оперативно получать запросы из редакции и отвечать на них, отслеживать в режиме реального времени этапы прохождения статьи в редакции. Обо всех произошедших изменениях в «Личном портфеле» автор дополнительно получает автоматическое сообщение по электронной почте.

Работы, поступившие по электронной почте, публикуются в порядке очереди по мере рассмотрения редакцией поступившей корреспонденции и осуществления переписки с автором.

Через «Личный портфель» или по электронной почте в редакцию одномоментно направляется полный пакет документов:

- *материалы статьи;*
- *сведения об авторах;*
- *копии двух рецензий докторов наук (по специальности работы);*
- *сканированная копия сопроводительного письма (подписанное руководителем учреждения) – содержит информацию о тех документах, которые автор высылает, куда и с какой целью.*

Правила оформления сопроводительного письма.

Сопроводительное письмо к научной статье оформляется на бланке учреждения, где выполнялась работа, за подписью руководителя учреждения.

Если сопроводительное письмо оформляется не на бланке учреждения и не подписывается руководителем учреждения, оно должно быть **обязательно** подписано всеми авторами научной статьи.

Сопроводительное письмо **обязательно** (!) должно содержать следующий текст.

Настоящим письмом гарантируем, что опубликование научной статьи в журнале «Фундаментальные исследования» не нарушает ничьих авторских прав. Автор (авторы) передает на неограниченный срок учредителю журнала неисключительные права на использование научной статьи путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала.

Автор (авторы) несет ответственность за неправомерное использование в научной статье объектов интеллектуальной собственности, объектов авторского права в полном объеме в соответствии с действующим законодательством РФ.

Автор (авторы) подтверждает, что направляемая статья негде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания.

Также удостоверяем, что автор (авторы) согласен с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией журнала «Фундаментальные исследования», опубликованными и размещенными на официальном сайте журнала.

Сопроводительное письмо сканируется и файл загружается в личный портфель автора (или пересылается по электронной почте – если для отправки статьи не используется личный портфель).

• копия экспертного заключения – содержит информацию о том, что работа автора может быть опубликована в открытой печати и не содержит секретной информации (подпись руководителя учреждения). Для нерезидентов РФ экспертное заключение не требуется;

• копия документа об оплате.

Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

Редакция убедительно просит статьи, размещенные через «Личный портфель», не отправлять дополнительно по электронной почте. В этом случае сроки рассмотрения работы удлиняются (требуется время для идентификации и удаления копий).

16. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора (первого автора).

17. В конце каждой статьи указываются сведения о рецензентах: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город, рабочий телефон.

18. Журнал издается на средства авторов и подписчиков.

19. Представляя текст работы для публикации в журнале, автор гарантирует правильность всех сведений о себе, отсутствие плагиата и других форм неправоверного заимствования в рукописи произведения, надлежащее оформление всех заимствований текста, таблиц, схем, иллюстраций. Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений.

Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редакцию, принимает личную ответственность за оригинальность исследования, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.

Плагиатом считается умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или мыслей или искусства или изобретения. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве таковых может повлечь за собой юридическую ответственность Автора.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

Редакция оставляет за собой право направлять статьи на дополнительное рецензирование. В этом случае сроки публикации продлеваются. Материалы дополнительной экспертизы предъявляются автору.

20. Направление материалов в редакцию для публикации означает согласие автора с приведенными выше требованиями.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 615.035.4

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДА ТИТРАЦИИ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

[1]Шварц Ю.Г., [1]Артанова Е.Л., [1]Салеева Е.В., [1]Соколов И.М.

[1]ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

Проведен анализ взаимосвязи особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина и клинических характеристик у больных фибрилляцией предсердий. Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированная в процессе титрования. При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий его терапевтическая доза, длительность ее подбора и колебания при этом МНО, зависят от следующих клинических факторов – инсульты в анамнезе, наличие ожирения, поражения щитовидной железы, курения, и сопутствующей терапии, в частности, применение амиодарона. Однако у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функционального класса сердечной недостаточности и наличия стенокардии напряжения. По данным непараметрического корреляционного анализа изучаемые нами характеристики периода подбора терапевтической дозы варфарина не были значимо связаны между собой.

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий, международное нормализованное отношение (МНО)

CHARACTERISTICS OF THE PERIOD DOSE TITRATION WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. RELATIONSHIP WITH CLINICAL FACTORS

[1]Shvarts Y.G., [1]Artanova E.L., [1]Saleeva E.V., [1]Sokolov I.M.

[1]Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

We have done the analysis of the relationship characteristics of the individual selection of therapeutic doses of warfarin and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation. Following characteristics of the period of selection of a dose were considered: a definitive therapeutic dose of warfarin in mg, duration of selection of a dose in days and the maximum value of the international normalised relation (INR), registered in the course of titration. Therapeutic dose of warfarin, duration of its selection and fluctuations in thus INR depend on the following clinical factors – a history of stroke, obesity, thyroid lesions, smoking, and concomitant therapy, specifically, the use of amiodarone, in cases of appointment of warfarin in patients with atrial fibrillation. However at patients with combination Ischemic heart trouble and atrial fibrillation it is not established essential dependence of features of selection of a dose of warfarin from such characteristics, as a sex, age, quantity of accompanying diseases, presence of cholelithic illness, a diabetes of II type, duration of an arrhythmia, firmness of fibrillation of auricles, a functional class of warm insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системные эмболии [4]…

Список литературы

1….

References

1…

Рецензенты: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город.

Единый формат оформления пристатейных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»
(Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы на русском языке)

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т.В. К логике социальных наук // Вопр. философии. – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T.P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // Теплофизика и аэромеханика. – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369–385.

Кузнецов А.Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке. – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340–342.

Монографии:

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305–412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Сарат. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Сарат. ун-та, 1999. – 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.UJ. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. –18 с.

Диссертации

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит, наук. – М., 2002. – С. 54–55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион, конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьинских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

Интернет-документы:

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 20052007. URL:

http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

http://www.oim.ru/reader.asp7nomers 366 (дата обращения: 17.04.07).

http://www.nlr.ru/index.html (дата обращения: 20.02.2007).

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121 .html (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е.У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А.В. Колчака: сайт. – URL: http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm (дата обращения 23.08.2007).

Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы на латинице:

На библиографические записи на латинице не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «–»).

Составляющими в библиографических ссылках являются фамилии всех авторов и названия журналов.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin*., 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пример описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www. ascusc.org/ jcmc/vol5/ issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [*Ot katastrofy k vozrozhdeniju: prichiny i posledstvija razrushenija SSSR*]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friktsionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: http://www.scribd.com/doc/1034528/ (accessed 7 February 2011)

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Научное направление работы. Для мультидисциплинарных исследований указываются не более 3 научных направлений.

Класс статьи: оригинальное научное исследование, новые технологии, методы, фундаментальные исследования, научный обзор, дискуссия, обмен опытом, наблюдения из практики, практические рекомендации, рецензия, лекция, краткое сообщение, юбилей, информационное сообщение, решения съездов, конференций, пленумов.

Научная новизна: 1) Постановка новой проблемы, обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности 2) Фактическое подтверждение собственной концепции, теории 3) Подтверждение новой оригинальной заимствованной концепции 4) Решение частной научной задачи 5) Констатация известных фактов

Оценка достоверности представленных результатов.

Практическая значимость. Предложены: 1) Новые методы 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые препараты, вещества, механизмы, технологии, результаты их апробации 4) Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации 5) Практических целей не ставится.

Формальная характеристика статьи.

Стиль изложения − хороший, (не) требует правки, сокращения.

Таблицы − (не) информативны, избыточны.

Рисунки − приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статья актуальна, обладает научной и практической новизной, рекомендуется для печати.

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и звание, должность, сведения об учреждении (название с указанием ведомственной принадлежности), адрес, с почтовым индексом, номер, телефона и факса с кодом города).

Дата Подпись

Подлинность подписи рецензента подтверждаю: Секретарь

Печать учреждения

ПРАВИЛА ТРАНСЛИТЕРАЦИИ

Произвольный выбор транслитерации неизбежно приводит к многообразию вариантов представления фамилии одного автора и в результате затрудняет его идентификацию и объединение данных о его публикациях и цитировании под одним профилем (идентификатором – ID автора)

Представление русскоязычного текста (кириллицы) по различным правилам транслитерации (или вообще без правил) ведет к потере необходимой информации в аналитической системе SCOPUS.

НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ

Использование общепринятого переводного варианта названия организации является наиболее предпочтительным. Употребление в статье официального, без сокращений, названия организации на английском языке позволит наиболее точно идентифицировать принадлежность авторов, предотвратит потери статей в системе анализа организаций и авторов. Прежде всего, это касается названий университетов и других учебных заведений, академических и отраслевых институтов. Это позволит также избежать расхождений между вариантами названий организаций в переводных, зарубежных и русскоязычных журналах. Исключение составляют не переводимые на английский язык наименований фирм. Такие названия, безусловно, даются в транслитерированном варианте.

Употребление сокращений или аббревиатур способствует потере статей при учете публикаций организации, особенно если аббревиатуры не относятся к общепринятым.

Излишним является использование перед основным названием принятых в последние годы составных частей названий организаций, обозначающих принадлежность ведомству, форму собственности, статус организации («Учреждение Российской академии наук…», «Федеральное государственное унитарное предприятие…», «ФГОУ ВПО…», «Национальный исследовательский…» и т.п.), что затрудняет идентификацию организации.

В свете постоянных изменений статусов, форм собственности и названий российских организаций (в т.ч. с образованием федеральных и национальных университетов, в которые в настоящее время вливаются большое количество активно публикующихся государственных университетов и институтов) существуют определенные опасения, что еще более усложнится идентификация и установление связей между авторами и организациями. В этой ситуации **желательно в статьях указывать полное название организации**, включенной, например, в федеральный университет, **если она сохранила свое прежнее название.** В таком случае она будет учтена и в своем профиле, и в профиле федерального университета:

Например, варианты Таганрогский технологический институт Южного федерального университета:
Taganrogskij Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal’nogo Universiteta;
Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором, запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по

объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100-250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

– информативными (не содержать общих слов);
– оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
– содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
– структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
– «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
– компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, изобилуют общими ничего не значащими словами, увеличивающими объем, но не способствующими раскрытию содержания и сути статьи. А еще чаще объем аннотации составляет всего несколько строк (3-5). При переводе аннотаций не используется англоязычная специальная терминология, что затрудняет понимание текста зарубежными специалистами. В зарубежной БД такое представление содержания статьи совершенно неприемлемо.

Опыт показывает, что самое сложное для российского автора при подготовке аннотации – представить кратко результаты своей работы. Поэтому одним из проверенных вариантов аннотации является краткое повторение в ней структуры статьи, включающей введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение. Такой способ составления аннотаций получил распространение и в зарубежных журналах.

В качестве помощи для написания аннотаций (рефератов) можно рекомендовать, по крайней мере, два варианта правил. Один из вариантов – российский ГОСТ 7.9-95 «Реферат и аннотация. Общие требования», разработанные специалистами ВИНИТИ.

Второй – рекомендации к написанию аннотаций для англоязычных статей, подаваемых в журналы издательства Emerald (Великобритания). При рассмотрении первого варианта необходимо учитывать, что он был разработан, в основном, как руководство для референтов, готовящих рефераты для информационных изданий. Второй вариант – требования к аннотациям англоязычных статей. Поэтому требуемый объем в 100 слов в нашем случае, скорее всего, нельзя назвать достаточным. Ниже приводятся выдержки из указанных двух вариантов. Они в значительной степени повторяют друг друга, что еще раз подчеркивает важность предлагаемых в них положений. Текст ГОСТа незначительно изменен с учетом специфики рефератов на английском языке.

КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ АВТОРСКИХ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИЙ, РЕФЕРАТОВ К СТАТЬЯМ)

(подготовлены на основе ГОСТ 7.9-95)

Авторское резюме ближе по своему содержанию, структуре, целям и задачам к реферату. Это –краткое точное изложение содержания документа, включающее основные фактические сведения и выводы описываемой работы.

Текст авторского резюме (в дальнейшем – реферата) должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, отличаться убедительностью формулировок.

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТу – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат включает следующие аспекты содержания статьи:

– предмет, тему, цель работы;
– метод или методологию проведения работы;
– результаты работы;
– область применения результатов;
– выводы.

Последовательность изложения содержания статьи можно изменить, начав с изложения результатов работы и выводов.

Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи.

Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке).

В тексте реферата на английском языке следует применять терминологию, характерную для иностранных специальных текстов. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата.

В тексте реферата следует применять значимые слова из текста статьи.

Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных (в том числе в англоязычных специальных текстах), применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе СИ.

Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию, причем нумерация формул в реферате может не совпадать с нумерацией формул в оригинале.

В реферате не делаются ссылки на номер публикации в списке литературы к статье.

Объем текста реферата в рамках общего положения определяется содержанием документа (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением).

ВЫДЕРЖКА ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ АВТОРАМ ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА EMERALD

(http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm)

Авторское резюме (реферат, abstract) является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер, которое публикуется в отрыве от основного текста и, следовательно, само по себе должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Оно должно излагать существенные факты работы, и не должно преувеличивать или содержать материал, который отсутствует в основной части публикации.

Авторское резюме выполняет функцию справочного инструмента (для библиотеки, реферативной службы), позволяющего читателю понять, следует ли ему читать или не читать полный текст.

Авторское резюме включает:

1. Цель работы в сжатой форме. Предыстория (история вопроса) может быть приведена только в том случае, если она связана контекстом с целью.

2. Кратко излагая основные факты работы, необходимо помнить следующие моменты:

– необходимо следовать хронологии статьи и использовать ее заголовки в качестве руководства;

– не включать несущественные детали (см. пример «Как не надо писать реферат»);

– вы пишете для компетентной аудитории, поэтому вы можете использовать техническую (специальную) терминологию вашей дисциплины, четко излагая свое мнение и имея также в виду, что вы пишете для международной аудитории;

– текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example»,» the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать один из другого;

– необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т.е. «The study tested», но не «It was tested in this study» (частая ошибка российских аннотаций);

– стиль письма должен быть компактным (плотным), поэтому предложения, вероятнее всего, будут длиннее, чем обычно.

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&PHPSESSID=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники.

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, следовательно (по цепочке) –организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д. Из чего следует, что наиболее значимыми составляющими в библиографических ссылках являются фамилии авторов и названия журналов. Причем для того, чтобы все авторы публикации были учтены в системе, необходимо в описание статьи вносить всех авторов, не сокращая их тремя, четырьмя и т.п. Заглавия статей в этом случае дают дополнительную информацию об их содержании и в аналитической системе не используются, поэтому они могут опускаться.

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry,* 2008, no. 11, pp. 54–57.

Такая ссылка позволяет проводить анализ по авторам и названию журнала, что и является ее главной целью.

Ни в одном из зарубежных стандартов на библиографические записи не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «–»).

В Интернете существует достаточно много бесплатных программ для создания общепринятых в мировой практике библиографических описаний на латинице.

Ниже приведены несколько ссылок на такие сайты:

http://www.easybib.com/

http://www.bibme.org/

http://www.sourceaid.com/

При составлении списков литературы для зарубежных БД важно понимать, что чем больше будут ссылки на российские источники соответствовать требованиям, предъявляемым к иностранным источникам, тем легче они будут восприниматься системой. И чем лучше в ссылках будут представлены авторы и названия журналов (и других источников), тем точнее будут статистические и аналитические данные о них в системе SCOPUS.

Ниже приведены примеры ссылок на российские публикации в соответствии с вариантами описанными выше.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin*., 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

П р и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www. ascusc.org/ jcmc/vol5/ issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [*Ot katastrofy k vozrozhdeniju: prichiny i posledstvija razrushenija SSSR*]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friktsionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: http://www.scribd.com/doc/1034528/ (accessed 7 February 2011).

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация –перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего выше сказанного можно сформулировать следующее краткое резюме в качестве рекомендаций по составлению ссылок в романском алфавите в англоязычной части статьи и пристатейной библиографии, предназначенной для зарубежных БД:

1. Отказаться от использования ГОСТ 5.0.7. Библиографическая ссылка;

2. Следовать правилам, позволяющим легко идентифицировать 2 основных элемента описаний –авторов и источник.

3. Не перегружать ссылки транслитерацией заглавий статей, либо давать их совместно с переводом.

4. Придерживаться одной из распространенных систем транслитерации фамилий авторов, заглавий статей (если их включать) и названий источников.

5. При ссылке на статьи из российских журналов, имеющих переводную версию, лучше давать ссылку на переводную версию статьи.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

Оплата издательских расходов составляет:

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 Сбербанка 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
Банк получателя	БИК	046311649
Отделение № 8622 Сбербанка России, г. Саратов	к/с	30101810500000000649

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.