

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ № 1 2015
ИССЛЕДОВАНИЯ Часть 4

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

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

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

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

Директор
к.м.н. Стукова Н.Ю.

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

Подписано в печать 17.04.2015

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. 27,5.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2015/1
Подписной индекс
33297

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Медицинские науки

д.м.н., профессор Бессмельцев С.С.
(Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Гальцева Г.В. (Новороссийск)
д.м.н., профессор Гладилин Г.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Горькова А.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Каде А.Х. (Краснодар)
д.м.н., профессор Казимилова Н.Е. (Саратов)
д.м.н., профессор Ломов Ю.М. (Ростов-на-Дону)
д.м.н., профессор Лямина Н.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Максимов В.Ю. (Саратов)
д.м.н., профессор Молдавская А.А. (Астрахань)
д.м.н., профессор Пятакович Ф.А. (Белгород)
д.м.н., профессор Редько А.Н. (Краснодар)
д.м.н., профессор Романцов М.Г.
(Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Румш Л.Д. (Москва)
д.б.н., профессор Сентябрев Н.Н. (Волгоград)
д.фарм.н., профессор Степанова Э.Ф. (Пятигорск)
д.м.н., профессор Терентьев А.А. (Москва)
д.м.н., профессор Хадарцев А.А. (Тула)
д.м.н., профессор Чалык Ю.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Шейх-Заде Ю.Р. (Краснодар)
д.м.н., профессор Щуковский В.В. (Саратов)
д.м.н., Ярославцев А.С. (Астрахань)

Педагогические науки

к.п.н. Арутюнян Т.Г. (Красноярск)
д.п.н., профессор Голубева Г.Н. (Набережные Челны)
д.п.н., профессор Завьялов А.И. (Красноярск)
д.филос.н., профессор Замогильный С.И. (Энгельс)
д.п.н., профессор Ильмушкин Г.М. (Дмитровград)
д.п.н., профессор Кирьякова А.В. (Оренбург)
д.п.н., профессор Кузнецов А.С. (Набережные Челны)
д.п.н., профессор Литвинова Т.Н. (Краснодар)
д.п.н., доцент Лукьянова М. И. (Ульяновск)
д.п.н., профессор Марков К.К. (Красноярск)
д.п.н., профессор Стефановская Т.А. (Иркутск)
д.п.н., профессор Тутолмин А.В. (Глазов)

Химические науки

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

Иностранные члены редакционной коллегии

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

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

Технические науки

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

Геолого-минералогические науки

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

Искусствоведение

д. искусствоведения Казанцева Л.П. (Астрахань)

Филологические науки

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

Физико-математические науки

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

Экономические науки

д.э.н., профессор Безрукова Т.Л. (Воронеж)
д.э.н., профессор Зарецкий А.Д. (Краснодар)
д.э.н., профессор Князева Е.Г. (Екатеринбург)
д.э.н., профессор Куликов Н.И. (Тамбов)
д.э.н., профессор Савин К.Н. (Тамбов)
д.э.н., профессор Щукин О.С. (Воронеж)

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 1 2015
Part 4
Scientific journal

The journal is based in 2003

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

EDITORS-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

Senior Director and Publisher

Bizenkova M.N.

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

EDITORIAL BOARD

Medical sciences

Bessmeltsev S.S. (St. Petersburg)
Galtsev G.V. (Novorossiysk)
Gladilin G.P. (Saratov)
Gorkova A.V. (Saratov)
Cade A.H. (Krasnodar)
Kazimirova N.E. (Saratov)
Lomov Y.M. (Rostov-na-Donu)
Ljamina N.P. (Saratov)
Maksimov V.Y. (Saratov)
Moldavskaia A.A. (Astrakhan)
Pjatakovich F.A. (Belgorod)
Redko A.N. (Krasnodar)
Romantsov M.G. (St. Petersburg)
Rumsh L.D. (Moscow)
Sentjabrev N.N. (Volgograd)
Stepanova E.F. (Pyatigorsk)
Terentev A.A. (Moscow)
Khadartsev A.A. (Tula)
Chalyk J.V. (Saratov)
Shejh-Zade J.R. (Krasnodar)
Shchukovsky V.V. (Saratov)
Yaroslavtsev A.S. (Astrakhan)

Pedagogical sciences

Arutyunyan T.G. (Krasnoyarsk)
Golubev G.N. (Naberezhnye Chelny)
Zavialov A.I. (Krasnoyarsk)
Zamogilnyj S.I. (Engels)
Ilmushkin G.M. (Dimitrovgrad)
Kirjakova A.V. (Orenburg)
Kuznetsov A.S. (Naberezhnye Chelny)
Litvinova T.N. (Krasnodar)
Lukyanov M.I. (Ulyanovsk)
Markov K.K. (Krasnoyarsk)
Stefanovskaya T.A. (Irkutsk)
Tutolmin A.V. (Glazov)

Chemical sciences

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

Foreign members of an editorial board

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

Technical sciences

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

Art criticism

Kazantseva L.P. (Astrakhan)

Economic sciences

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

Philological sciences

Gadzhiahmedov A.E. (Dagestan)

Geologo-mineralogical sciences

Lebedev V.I. (Kyzyl)

Physical and mathematical sciences

Krishtop V.V. (Khabarovsk)

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ТКАНЕВЫХ ФЕРМЕНТОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ЗОНАХ ДАГЕСТАНА, ВЕСНОЙ <i>Абдулгалимова Г.Н., Труженикова С.Е., Никитина В.В.</i>	671
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПОДРОСТКОВ КАБАРДИНО-БАЛКАРСКОЙ РЕСПУБЛИКИ <i>Анаева Л.А., Жетишев Р.А.</i>	679
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СТРУКТУРЫ РЕЦИДИВНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ НА КИНЕТИКУ ИХ РОСТА <i>Базанов К.В.</i>	684
АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕНЗОФУРОКАИНА И ВЛИЯНИЕ ЕГО НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ И K ⁺ -КАНАЛОПАТИЮ АОРТЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ <i>Бедросова К.А., Галенко-Ярошевский П.А., Попков В.Л., Соловьев А.И., Уваров А.В.</i>	689
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БЕНЗОФУРОКАИНА И ГЛИБЕНКЛАМИДА НА МОДЕЛИ ГЛЮКОЗО-ТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА <i>Бедросова К.А., Галенко-Ярошевский П.А., Попков В.Л., Уваров А.В.</i>	695
ОЦЕНКА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ТИРЕОЦИТОВ ПРИ УЗЛОВОМ ЗОБЕ <i>Боташева В.С., Калоева А.А., Эркенова Л.Д.</i>	699
ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ <i>Бурыкин И.М., Хафизьянова Р.Х.</i>	704
ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР МУКОВИСЦИДОЗА <i>Водовозова Э.В., Леденева Л.Н., Дубовой Р.М., Калмыкова А.С., Пустабаева М.С., Пономарева Т.А., Енина Е.А.</i>	712
ОПЫТ КОНСТРУИРОВАНИЯ ДЕНДРИТНО-КЛЕТОЧНОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ <i>Водолажский Д.И., Меньшенина А.П., Двадненко К.В., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Бахтин А.В., Моисеенко Т.И., Селютин О.Н., Франциянц Е.М.</i>	716
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ СТЕПЕНИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И ПРОГНОЗ РАКА ЯИЧНИКОВ <i>Воробьева О.В., Новичков Е.В.</i>	721
СВЯЗЬ ВЕКТОРА СКОРОСТИ С УШИРЕНИЕМ ДОПЛЕРОВСКИХ СПЕКТРОВ <i>Галев К.И.С., Абдулкарим С.Н., Проскурин С.Г.</i>	725
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ И БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЮГЕ И СЕВЕРЕ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Дуров А.М., Губин Д.Г., Денежкина В.Л., Назаренко М.А.</i>	730

ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ ДЕСТРУКТИВНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ИОНОЛА <i>Еникеев Д.А., Хисамов Э.Н., Нургалева Е.А., Срубиллин Д.В., Идрисова Л.Т.</i>	735
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА <i>Етобаева И.Г., Чукаев С.А., Архипова Э.В., Тыхеева Н.А., Роднаева О.А.</i>	740
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА <i>Жулев Е.Н., Кочубейник А.В., Лапшин Р.Д.</i>	744
К ВОПРОСУ О МИКРОСКОПИЧЕСКОМ СТРОЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ ЗАДНЕЙ ПОВЕРХНОСТИ ПЛЕЧА В ОБЛАСТИ СРЕДНЕЙ ТРЕТИ <i>Затолокина М.А., Мантулина Л.А., Липатов В.А.</i>	748
РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ <i>Иваненко И.Л., Гладилин Г.П., Никитина В.В., Веретенников С.И.</i>	752
МЕЖЗРАЧКОВЫЙ ИНДЕКС ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СООТВЕТСТВИЯ РАЗМЕРОВ ФРОНТАЛЬНОЙ ГРУППЫ ЗУБОВ ПАРАМЕТРАМ КРАНИО-ФАЦИАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА <i>Иванова О.П., Вологина М.В., Фурсик Д.И., Тимаков И.Е.</i>	755
ИЗМЕНЕНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕВЕНТИВНОГО РЕЖИМА ТГЧ-ОБЛУЧЕНИЯ НА ЧАСТОТАХ МОЛЕКУЛЯРНОГО СПЕКТРА ИЗЛУЧЕНИЯ И ПОГЛОЩЕНИЯ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОМ СТРЕССЕ <i>Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Нозеров А.Р.</i>	758
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ВЫСОКОГО НОРМАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТОНИЮ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СУБМАКСИМАЛЬНОГО НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ <i>Ковалев Д.В., Курзанов А.Н., Скибицкий В.В., Пономарева А.И.</i>	766
ИЗМЕНЕНИЕ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ВОЗМОЖНОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПСОРИАЗА И САХАРНОГО ДИАБЕТА <i>Мелконян К.И., Попов К.А., Литвинова М.Г., Карташевская М.И.</i>	774
ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ СТЕНОЗИРУЮЩЕМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ <i>Мешков А.В., Кривошеиков Е.П.</i>	779
ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TNFA-308G > A НА ЭКСПРЕССИЮ TNF-A У БОЛЬНЫХ С РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ <i>Мироманов А.М., Миронова О.Б., Мироманова Н.А., Трубицын М.В.</i>	783
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КЛЕТОЧНОЙ КАРДИОМИОПЛАСТИКИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТЕЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ (МСК) НА ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА <i>Михайличенко В.Ю., Самарин С.А.</i>	789

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: ЕЕ РОЛЬ В ГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОГО СПОНТАННОГО ПНЕВМОТОРАКСА <i>Михеев А.В.</i>	793
МОДИФИКАЦИЯ РЕСПИРАТОРНОГО МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА У ЛЫЖНИКОВ И БИАТЛОНИСТОВ С БРОНХОСПАЗМОМ, ВЫЗВАННЫМ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ <i>Никитина Л.Ю., Соодаева С.К., Петровский Ф.И.</i>	798
СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА КРЫС В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ОБЩЕГО ПЕРЕГРЕВАНИЯ <i>Николаев В.Ю., Шахматов И.И., Киселёв В.И., Москаленко С.В.</i>	805
ПРИМЕНЕНИЕ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ <i>Петров С.В., Корневский Н.А., Серегин С.П., Халилов М.А., Михайлов И.В., Чуклинова Л.В.</i>	810
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ <i>Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В., Можейко Е.Ю., Каскаева Д.С.</i>	814
ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛИМФОЦИТОВ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ <i>Сергеева И.В., Камзалакова Н.И., Тихонова Е.П., Зотина Г.П., Алимов А.Д.</i>	821
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ГИНГИВИТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ <i>Соболева Л.А., Шульдяков А.А., Булкина Н.В., Зайцева Е.М.</i>	825
ВЫЯВЛЕНИЕ ОЧАГА ИНИЦИАЦИИ ВОЗБУЖДЕНИЯ В СИНОАТРИАЛЬНОМ УЗЛЕ СЕРДЦА КОШКИ <i>Сомов И.М.</i>	829
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСЛОВИЙ ПОЛУЧЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ДЕТЬМИ И ПОДРОСТКАМИ Г. ВЛАДИКАВКАЗА <i>Туаева И.Ш.</i>	833
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РЯДА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ТЕЧЕНИЕ МЕСТНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У БЕРЕМЕННЫХ С ХПН <i>Успенская О.А., Шевченко Е.А.</i>	837
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ КОРОТКОГО БЕДРЕННОГО КОМПОНЕНТА ПОД КОНТРОЛЕМ НАВИГАЦИИ <i>Фирсов С.А., Верещагин Н.А., Шевченко В.П.</i>	840
РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ ПРИ РАЗВИТИИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ <i>Юлдашева Д.Ю.</i>	845

Научные обзоры

ПРОТЕОГЛИКАНЫ МУЖСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ <i>Ветошкин Р.В., Николаев А.А.</i>	848
МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕР ФИЗИЧЕСКОГО СТЕСНЕНИЯ ПРИ ОКАЗАНИИ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ <i>Ржевская Н.К., Руженков В.А.</i>	854
СОСТОЯНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ИЛЕОЦЕКАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ <i>Шепелев А.Н., Дронова О.Б., Каган И.И., Фатеев И.Н.</i>	859
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	863

CONTENTS
Medical sciences

CHANGES OF THE ACTIVITY OF THE TISSUE ENZYMES AT CHILDREN AND TEENAGS LIVING IN THE VARIOUS ECOLOGIC ZONES OF DAGHESTAN IN SPRING <i>Abdulgalimova G.N., Truzhenikova S.E., Nikitina V.V.</i>	671
YOUTH SICKNESS IN KABARDINO-BALKARIAN REPUBLIC <i>Anaeva L.A., Zhetishev R.A.</i>	679
RESEARCH OF INFLUENCE OF STRUTURA OF RECURRENT AND METASTATIC TUMOURS ON KINETICS OF THEIR GROWTH <i>Bazanov K.V.</i>	684
ANTIDIABETIC PROPERTIES OF BENZOFUROCAINUM AND ITS INFLUENCE UPON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND K ⁺ -CHANNEL DEFECT OF AORTA EXPERIMENTALLY <i>Bedrosova K.A., Galenko-Yaroshevskiy P.A., Popkov V.L., Solovov A.I., Uvarov A.V.</i>	689
COMPARATIVE ACTIVITY OF BENZOFUROCAINE AND GLYBENKLAMIDE IN GLUCOSOTOLERANSE TEST <i>Bedrosova K.A., Galenko-Yaroshevskiy P.A., Popkov V.L., Uvarov A.V.</i>	695
RATING OF PROLIFERATIVE OF THYROCYTES IN NODULAR GOITER <i>Botasheva V.S., Kaloeva A.A., Erkenova L.D.</i>	699
INFLUENCE OF SOCIAL FACTORS ON POPULATION MORTALITY <i>Burykin I.M., Khafisyanova R.K.</i>	704
CHANGES OF ELEMENTS STATUS AND LIPID METABOLISM AS AN ADDITIONAL DIAGNOSTIC MARKER OF CYSTIC FIBROSIS <i>Vodovozova E.V., Ledeneva L.N., Dybovoy R.M., Kalmykova A.S., Pustabaeva M.S., Ponomareva T.A., Enina E.A.</i>	712
EXPERIENCE OF DENDRITIC CELL VACCINE DESIGN FOR CERVICAL CANCER TREATMENT <i>Vodolazhskiy D.I., Menshenina A.P., Dvadnenko K.V., Novikova I.A., Zlatnik E.Y., Bakhtin A.V., Moiseenko T.I., Selyutina O.N., Frantsiyants E.M.</i>	716
MORPHOLOGICAL VERIFICATION OF DEGREE OF DIFFERENTIATION AND PROGNOSIS OF OVARIAN CANCER <i>Vorobeva O.V., Novichkov E.V.</i>	721
COMMUNICATION OF A VECTOR OF SPEED WITH BROADENING OF DOPPLER RANGES <i>Galeb K.I.S., Abdulkarim S.N., Proskurin S.G.</i>	725
COMPARATIVE ANALYSIS OF CIRCADIAN RHYTHMS OF CARDIORESPIRATORY SYSTEM AND THE BIOLOGICAL AGE OF INHABITANTS OF THE SOUTH AND THE NORTH OF THE TYUMEN REGION <i>Durov A.M., Gubin D.G., Denezhkina V.L., Nazarenko M.A.</i>	730
ELECTRON MICROSCOPY DESTRUCTIVE WHITE CELLS OF BLOOD UNDER THE ACTION OF IONOL <i>Enikeev D.A., Khisamov E.N., Nurgaleeva E.A., Srubilin D.V., Idrisova L.T.</i>	735

PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF THE USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS <i>Etobaeva I.G., Chukaev S.A., Arkhipova E.V., Tykheeva N.A., Rodnaeva O.A.</i>	740
EXPERIMENTAL MODELING OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES <i>Zhulev E.N., Kochubeynik A.V., Lapshin R.D.</i>	744
THE QUESTION OF MICROSCOPIC STRUCTURE OF THE PERIPHERAL NERVES IN THE BACK OF THE SHOULDER THE MIDDLE THIRD <i>Zatolokina M.A., Mantulina L.A., Lipatov V.A.</i>	748
THE ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF COMPLICATIONS IN BURN DISEASE <i>Ivanenko I.L., Gladilin G.P., Nikitina V.V., Veretennikov S.I.</i>	752
INTERPUPILLARY INDEX APPLIED TO DETERMINE RELATIONS OF CRANIOFACIAL COMPLEX PARAMETERS WITH THE SIZE OF THE FRONT TEETH <i>Ivanova O.P., Vologina M.V., Fursik D.I., Timakov I.E.</i>	755
THE CHANGES OF BEHAVIOURAL REACTIONS INFLUENCED BY PREVENTIVE THZ-RADIATION AT FREQUENCIES OF MOLECULAR EMISSION AND ABSORPTION SPECTRA OF NITRIC OXIDE OF ANIMALS UNDER HYPOKINETIC STRESS <i>Kirichuk V.F., Antipova O.N., Nogerov A.R.</i>	758
PREDICTION OF TRANSFORMATION OF HIGH NORMAL BLOOD PRESSURE TO HYPERTENSION BY SUBMAXIMAL EXERCISE-TESTINGS RESULTS <i>Kovalev D.V., Kurzanov A.N., Skibitskiy V.V., Ponomareva A.I.</i>	766
CHANGE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF BLOOD PLASMA AND POSSIBLE ANTIOXIDANT CORRECTION IN PATIENTS WITH PSORIASIS AND DIABETES MELLITUS <i>Melkonyan K.I., Popov K.A., Litvinova M.G., Kartashevskaya M.I.</i>	774
PREOPERATIVE BOWEL PREPARATION FOR OBSTRUCTIVE COLORECTAL CANCER PATIENTS IN SPECIALISED ONCOSURGERY DEPARTMENT <i>Meshkov A.V., Krivoshchekov E.P.</i>	779
INFLUENCE OF POLYMORPHISM OF GENE TNFA-308G > A ON EXPRESSION TNF-A AT PATIENTS WITH DEVELOPMENT OF A CHRONIC TRAUMATIC OSTEOMYELITIS IN ZABAİKALIAN EDGE <i>Miromanov A.M., Mironova O.B., Miromanova N.A., Trubitsyn M.V.</i>	783
IMPACT ASSESSMENT OF CELL CARDIOMYOPLASTY BY MESENCHYMAL SREM CELLS (MSCS) ON INDICES OF CARDIOMYOCYTES METABOLIC ACTIVITY IN EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION <i>Mikhaylichenko V.Y., Samarin S.A.</i>	789
NONDIFFERENTIATED DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE: IT'S ROLE IN PRIMARY SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX GENESIS <i>Mikheev A.V.</i>	793

MODIFICATION OF NITRIC OXIDE RESPIRATORY METABOLISM IN SKIERS AND BIATHLONISTS WITH EXERCISE-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION <i>Nikitina L.Y., Soodaeva S.K., Petrovskiy F.I.</i>	798
THE HEMOSTATIC SYSTEM IN RATS IT AN EARLY RECOVERY PERIOD AFTER CUTE SINGLE GENERAL OVER HEATING <i>Nikolaev V.Y., Shakhmatov I.I., Kiselev V.I., Moskalenko S.V.</i>	805
APPLICATION OF INFORMATION TECHNOLOGY IN UROLOGICAL DISEASES <i>Petrov S.V., Korenevskiy N.A., Seregin S.P., Khalilov M.A., Mikhaylov I.V., Chuklinova L.V.</i>	810
LONG-TERM RESULTS OF COGNITIVE DISORDERS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY <i>Petrova M.M., Prokopenko S.V., Eremina O.V., Mozheyko E.Y., Kaskaeva D.S.</i>	814
STRUCTURAL RELATIONSHIP METABOLIC PARAMETERS OF LYMPHOCYTES AND THEIR FUNCTIONAL STATE <i>Sergeeva I.V., Kamzalakova N.I., Tikhonova E.P., Zotina G.P., Alimov A.D.</i>	821
CLINIC-PATHOGENETIC ASPECTS OF GINGIVITIS IN PATIENTS WITH CRHONIC INFECTIOUS DISEASES <i>Soboleva L.A., Shuldyakov A.A., Bulkina N.V., Zaytseva E.M.</i>	825
IDENTIFY THE GLOW OF INITIATION OF THE EXCITATION IN THE SINOATRIAL NODE OF THE HEART CATS <i>Somov I.M.</i>	829
HYGIENIC CHARACTERISTIC OF CONDITIONS OF RECEIVING ADDITIONAL EDUCATION BY CHILDREN AND ADOLESCENTS, OF VLADIKAVKAZ <i>Tuaeva I.S.</i>	833
A STUDY OF THE INFLUENCE OF A RANGE OF MEDICAL PRODUCTS ON THE CLINICAL COURSE OF LOCAL INFLAMMATORY PROCESSES IN THE BUCCAL CAVITY AND UROGENITAL TRACT AT PREGNANT WOMEN WITH CPI <i>Uspenskaya O.A., Shevchenko E.A.</i>	837
FUNCTIONAL OUTCOMES OF TOTAL HIP ARTHROPLASTY AFTER IMPLANTATION OF SHORT STEM UNDER NAVIGATION CONTROL <i>Firsov S.A., Vereschagin N.A., Shevchenko V.P.</i>	840
ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR INHIBITORS AT ENDOMETRIAL HYPERPLASIA <i>Yuldasheva D.Y.</i>	845

Scientific reviews

PROTEOGLYCANS OF THE MALE REPRODUCTIVE SYSTEM <i>Vetoshkin R.V., Nikolaev A.A.</i>	848
---	-----

INTERNATIONAL EXPERIENCE IN THE APPLICATION OF RESTRAINT
IN THE PROVISION OF PSYCHIATRIC CARE

Rzhevskaya N.K., Ruzhenkov V.A. 854

THE STUDY OF THE ANATOMICAL STRUCTURE ILEOCECAL REGION

Shepelev A.N., Dronova O.B., Kagan I.I., Fateev I.N. 859

RULES FOR AUTHORS.....863

УДК 577.15 + 517.122.124-053.2

ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ТКАНЕВЫХ ФЕРМЕНТОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ЗОНАХ ДАГЕСТАНА, ВЕСНОЙ

Абдулгалимова Г.Н., Труженникова С.Е., Никитина В.В.

ГОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия»,
Махачкала, e-mail: dgma@list.ru

В научной работе мы исследовали показатели активности некоторых ферментов углеводно-энергетического и белкового обменов в крови у детей и подростков в возрасте 9, 11, 13, 14 и 17 лет, живущих в условиях высокогорья и равнины, весной. Активность общей ЛДГ и изоферментов лактатдегидрогеназы в крови была наиболее высокой у детей в возрасте 9 лет в обеих группах. Активность ЛДГ₄ и ЛДГ₅ была наиболее высокой в возрасте 11 и 14 лет у детей, проживающих в условиях высокогорья. Результаты исследования по определению глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в крови показали наивысший уровень активности фермента в возрасте 9 лет. В возрасте 11 лет отмечалось значительное уменьшение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, более выраженное у проживающих в условиях равнины. У подростков 13 и 14 лет активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы значительно увеличивается по сравнению с предыдущей возрастной группой. В возрасте 17 лет активность этого фермента уменьшается опять по сравнению с предыдущей возрастной группой в обеих группах. Активность аланинаминотрансферазы в крови у незрелых в течение всего возрастного периода наблюдения претерпевала определенные изменения, которые выразились в том, что в возрасте 9 лет активность фермента низкая. В последующие возрастные периоды (11, 13 и 14 лет) активность фермента увеличивается в обеих группах. В возрасте 17 лет активность аланинаминотрансферазы уменьшается незначительно по сравнению с предыдущей возрастной группой и составляет в условиях высокогорья $17,3 \pm 1,5$ мЕ/л и у живущих в условиях равнины – $16,0 \pm 1,7$ мЕ/л. Результаты изучения активности аспартат-аминонотрансферазы показывают, что активность фермента в возрасте 9 лет низкая. В последующие возрастные периоды активность фермента увеличивается равномерно по сравнению с 9-летними. Результаты изучения по определению активности альфа-амилазы в различные возрастные периоды показывают, что активность этого фермента у живущих в условиях высокогорья и в условиях равнины претерпевает незначительные изменения.

Ключевые слова: дети, подростки, высокогорье, равнина, общая лактатдегидрогеназа и ее изоферменты, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, альфа-амилаза

CHANGES OF THE ACTIVITY OF THE TISSUE ENZYMES AT CHILDREN AND TEENAGS LIVING IN THE VARIOUS ECOLOGIC ZONES OF DAGHESTAN IN SPRING

Abdulgalimova G.N., Truzhenikova S.E., Nikitina V.V.

Daghestan State Medical Academy, Makhachkala, e-mail: dgma@list.ru

In scientific work we have investigated the activity indexes of some enzymes of carbohydrate – energy and protein metabolism in blood of children and teenagers at the age of 9, 11, 13, 14 and 17 years old who living in the condition of the High up mountain and of the plain in spring. The activity of general LDH and isozyme lactate dehydrogenase in the blood was great importance at children of the age 9 years old in the both groups. The activity LDH₄ and LDH₅ was great importance at the age of 11 and 14 years old living in the condition of High up mountain. The results of the research on defining glucose-6-phosphate dehydrogenase in blood showed highest level of the enzyme activity at the age of 9. At the age of 11 considerable glucose-6-phosphate dehydrogenase active decreasing much more living in condition of the plain. In teenagers of 13 and 14 the glucose-6-phosphate dehydrogenase activity increases considerable compared to the previous age group. At the age of 17 the activity of this enzyme decreases again compared to the previous age group in both group. The activity of alaninaminotransferase in the blood of non-adults during the investigated age periods suffers specific changes which lie in the fact that at the age of 9 the enzyme activity is low. In the following age period (11, 13 and 14 years old) the enzyme activity increases in both groups. At the age of 17 the alaninaminotransferase activity decreases inconsiderably compared to the previous age group and makes living in the condition of the High up mountain $17,3 \pm 1,5$ mE/l, and living in the conditions of the plain – $16,0 \pm 1,7$ mE/l. The aspartataminotrasferase activity research results show that the activity of the enzyme at the age of 9 is low. In the following age period the activity of the enzyme increase essentially both compared to 9-year-old teens. The results of the research on defining alpha-amylase activity in different age period show that the activity of this enzyme both living in the condition of the High up mountain and living in the condition of the plain suffers no essential changes.

Keywords: children, teenagers, the High up mountain, the plain, general lactate dehydrogenase and izoferments, glukoso-6-phosphatdehydrogesa, alaninaminotransferasa, aspartataminotransferasa, alpha-amylasa

Дагестан – регион резких природных контрастов [2]. Хунзахское плато расположено в центральной части горного Дагестана на высоте 1700-2200 м над уровнем моря.

Хунзахское плато является одним из самых густонаселенных районов Дагестана.

Махачкала – столица Дагестана, расположена на берегу Каспийского моря.

Ранее были выявлены изменения уровня ферментов в различных экологических условиях [1, 3, 4, 6].

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были дети и подростки, проживающие в высокогорной местности (с. Хунзах) и на равнине (г. Махачкала). Для проведения исследования в возрастном аспекте нами были подобраны 140 учащихся. Исследования проводили весной у детей и подростков в возрасте 9, 11, 13, 14 и 17 лет. Кровь брали из вены в одно и то же время, днем через 3 часа после утреннего приема пищи. Образцы крови для анализа активности ферментов [лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаргатаминотрансферазы (АсАТ), альфа-амилазы] стабилизировали гепарином, немедленно центрифугировали и слитую плазму хранили в морозильной камере до проведения анализов. Активность этих ферментов определяли по общепринятым методикам [5].

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнении активности некоторых тканевых ферментов углеводно-энергетического и белкового обмена в крови у детей и подростков, проживающих в условиях высокогорья (Хунзах) и в условиях равнины

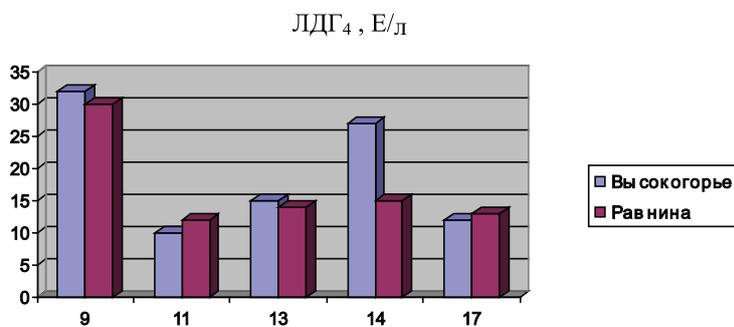
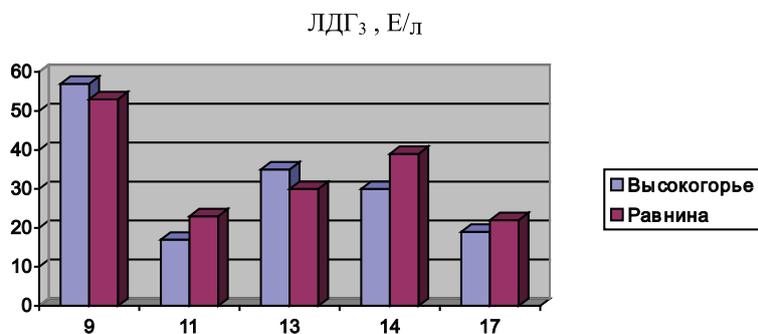
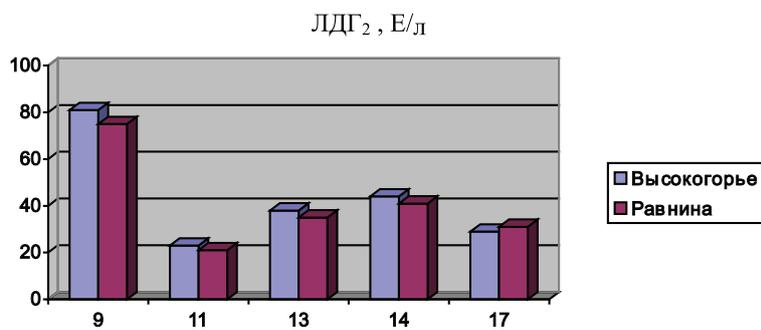
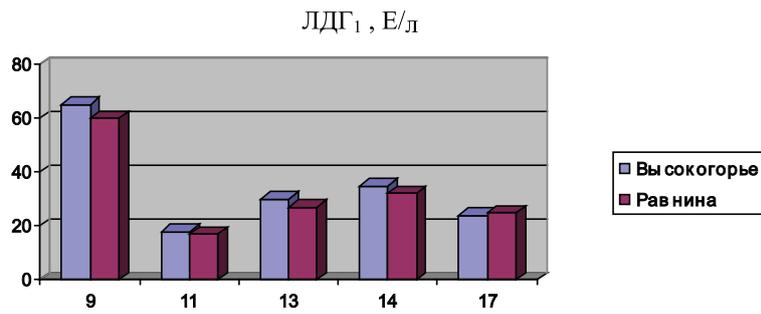
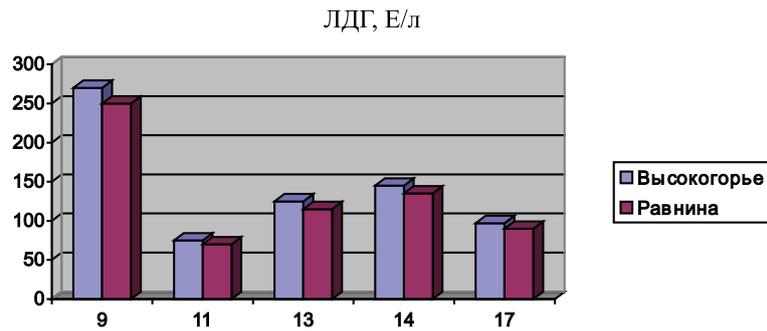
(Махачкала), весной получены следующие результаты (таблица и рисунок).

Активность общей ЛДГ у детей в возрасте 9 лет, проживающих в условиях высокогорья (Хунзах), составила $270 \pm 11,0$ Е/л, а у проживающих в условиях равнины, – $250 \pm 4,7$ Е/л. Разница в показателях активности общей ЛДГ у детей этого возраста, проживающих в условиях высокогорья и равнины, не существенна ($p > 0,05$). У детей в возрасте 11 лет, проживающих в условиях высокогорья, весной активность общей ЛДГ значительно понижается и составляет $75 \pm 4,7$ Е/л. У детей этого же возраста, проживающих в условиях равнины, активность общей ЛДГ составила $70 \pm 2,3$ Е/л. У подростков в возрасте 13 лет, проживающих в условиях высокогорья, активность общей ЛДГ значительно повышается ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущим возрастом и составляет $125 \pm 9,7$ Е/л, а у подростков, проживающих в условиях равнины, – $115 \pm 4,1$ Е/л. У подростков 14 лет, проживающих в условиях высокогорья, активность общей ЛДГ незначительно ($p > 0,05$) повышается по сравнению с предыдущей возрастной группой и составляет $145 \pm 7,1$ Е/л.

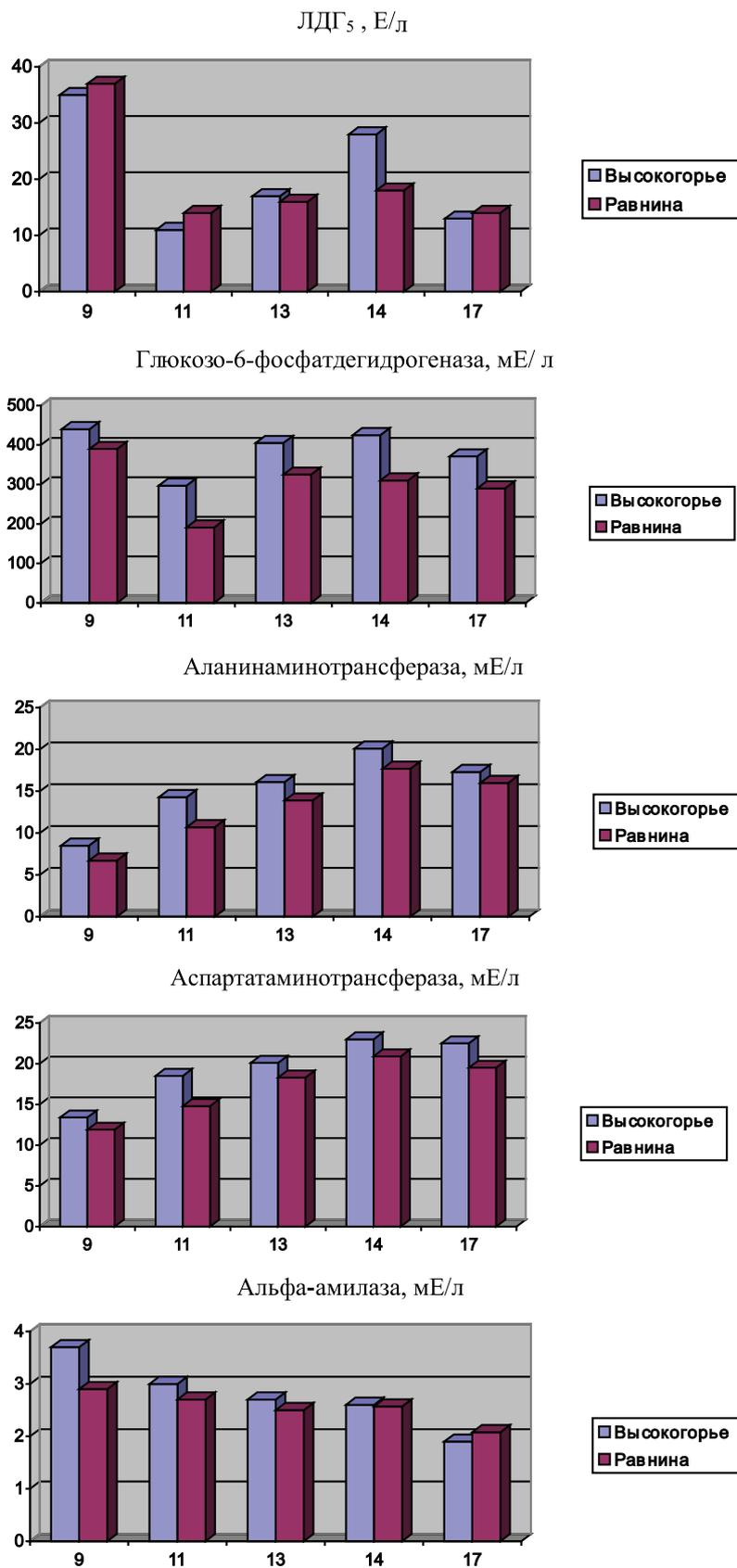
Динамика активности некоторых ферментов углеводно-энергетического и белкового обмена в крови у детей и подростков, проживающих в различных экологических зонах, весной

Ферменты	Зоны	Возраст (лет)				
		9	11	13	14	17
ЛДГ, Е/л	1	$270 \pm 11,0$	$75 \pm 4,7$	$125 \pm 9,7$	$145 \pm 7,1$	$97 \pm 5,7$
	2	$250 \pm 4,7$	$70 \pm 2,3$	$115 \pm 4,1$	$135 \pm 2,7$	$90 \pm 4,5$
ЛДГ ₁ , Е/л	1	$65 \pm 3,1$	$18 \pm 0,7$	$30 \pm 2,3$	$35 \pm 2,9$	$24 \pm 1,9$
	2	$60 \pm 3,4$	$17 \pm 0,9$	$27 \pm 0,8$	$32 \pm 0,9$	$25 \pm 1,6$
ЛДГ ₂ , Е/л	1	$81 \pm 4,3$	$23 \pm 2,1$	$38 \pm 2,5$	$44 \pm 3,0$	$29 \pm 1,3$
	2	$73 \pm 3,1$	$21 \pm 1,3$	$35 \pm 1,1$	$41 \pm 1,4$	$31 \pm 1,4$
ЛДГ ₃ , Е/л	1	$57 \pm 2,9$	$17 \pm 1,3$	$35 \pm 2,7$	$30 \pm 2,1$	$19 \pm 1,1$
	2	$53 \pm 2,7$	$23 \pm 1,0$	$30 \pm 1,2$	$39 \pm 1,2$	$22 \pm 1,3$
ЛДГ ₄ , Е/л	1	$32 \pm 2,1$	$10 \pm 1,0$	$15 \pm 1,6$	$27 \pm 1,9^*$	$12 \pm 0,7$
	2	$30 \pm 2,1$	$12 \pm 1,3$	$14 \pm 0,7$	$15 \pm 0,7$	$13 \pm 0,1$
ЛДГ ₅ , Е/л	1	$35 \pm 1,9$	$11 \pm 0,7^*$	$17 \pm 1,3$	$28 \pm 1,7^*$	$13 \pm 0,5$
	2	$37 \pm 2,3$	$14 \pm 1,2$	$16 \pm 0,6$	$18 \pm 0,5$	$14 \pm 0,3$
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, мЕ/л	1	$440 \pm 10,1^*$	$297 \pm 9,4^*$	$405 \pm 8,9^*$	$425 \pm 5,7^*$	$371 \pm 4,5^*$
	2	$390 \pm 3,5$	$191 \pm 2,7$	$325 \pm 4,5$	$310 \pm 2,3$	$290 \pm 3,1$
АлАТ, мЕ/л	1	$8,5 \pm 0,3^*$	$14,3 \pm 0,7^*$	$16,1 \pm 0,3$	$20,1 \pm 1,7$	$17,3 \pm 1,5$
	2	$6,7 \pm 0,7$	$10,7 \pm 1,3$	$13,9 \pm 1,9$	$17,7 \pm 1,4$	$16,0 \pm 1,7$
АсАТ, мЕ/л	1	$13,4 \pm 1,7$	$18,5 \pm 1,5$	$20,1 \pm 2,3$	$23,0 \pm 1,5$	$22,5 \pm 1,9$
	2	$11,9 \pm 1,1$	$14,8 \pm 1,4$	$18,3 \pm 1,5$	$20,9 \pm 2,9$	$19,5 \pm 1,5$
Альфа-амилаза, мЕ/л	1	$3,7 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,4$	$2,7 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$
	2	$2,9 \pm 0,4$	$2,7 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,7$	$2,57 \pm 0,8$	$2,08 \pm 0,9$

Примечание: 1 – высокогорье, 2 – равнина, * – при $p < 0,05$.



Изменение активности некоторых тканевых ферментов углеводно-энергетического и белкового обмена в крови у детей и подростков, проживающих в различных экологических зонах, весной (начало)



Изменение активности некоторых тканевых ферментов углеводно-энергетического и белкового обменов в крови у детей и подростков, проживающих в различных экологических зонах, весной (окончание)

У подростков этой же возрастной группы, проживающих в условиях равнины, активность общей ЛДГ значительно ($p < 0,05$) повышается по сравнению с предыдущей возрастной группой и составляет $135 \pm 2,7$ Е/л. У подростков 17 лет, проживающих в условиях высокогорья, активность общей ЛДГ значительно падает ($p < 0,05$) и составляет $97 \pm 5,7$ Е/л. У подростков этого же возраста, проживающих в условиях равнины, активность общей ЛДГ составляет $90 \pm 4,5$ Е/л. Разница в показателях активности этого фермента у подростков, проживающих в условиях высокогорья и равнины, незначительна ($p > 0,05$).

Наибольшая активность ЛДГ₁ отмечается у детей в возрасте 9 лет, она составила у проживающих в условиях высокогорья $65 \pm 3,1$ Е/л, а у проживающих в условиях равнины $60 \pm 3,4$ Е/л. В возрасте 11 лет отмечается существенное снижение ($p < 0,05$) активности ЛДГ₁ у детей, как проживающих в условиях высокогорья, так и проживающих в условиях равнины, $18 \pm 0,7$ и $17 \pm 0,9$ Е/л соответственно. В возрасте 13 лет отмечается существенное повышение ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущим возрастом активности ЛДГ₁. У подростков этого возраста, проживающих в условиях высокогорья, активность ЛДГ₁ составила $30 \pm 2,3$ Е/л, а у проживающих в условиях равнины, – $27 \pm 0,8$ Е/л. У подростков 14 лет, проживающих в условиях высокогорья, активность ЛДГ₁ существенно не отличается ($p > 0,05$) от показателей активности этого фермента у подростков 13-ти лет и составляет $35 \pm 2,9$ Е/л. У подростков 14 лет, проживающих в условиях равнины, активность ЛДГ₁ существенно повышается ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущей возрастной группой и составляет $32 \pm 0,9$ Е/л. Однако разница в показателях активности ЛДГ₁ у подростков этого возраста, проживающих в условиях высокогорья и в условиях равнины, незначительна ($p > 0,05$). У подростков в возрасте 17 лет отмечается существенное понижение ($p < 0,05$) активности ЛДГ₁. У подростков, проживающих в условиях высокогорья, активность ЛДГ₁ составила $24 \pm 1,9$ Е/л, а у проживающих в условиях равнины, – $25 \pm 1,6$ Е/л.

Наибольшая активность ЛДГ₂ отмечается у детей в возрасте 9 лет. Уровень активности этого изофермента у проживающих в условиях высокогорья составляет $81 \pm 4,3$ Е/л, а у проживающих в условиях равнины – $75 \pm 3,1$ Е/л. У детей в возрасте 11 лет отмечается заметное снижение ($p < 0,05$) активности ЛДГ₂. У детей, проживающих в условиях высокогорья, ак-

тивность этого изофермента составила $23 \pm 2,1$ Е/л, а у проживающих в условиях равнины, – $21 \pm 1,3$ Е/л. У подростков в возрасте 13 лет отмечается заметное повышение ($p < 0,05$) активности этого изофермента. У подростков, проживающих в условиях высокогорья, активность ЛДГ₂ составила $38 \pm 2,5$ Е/л, а у проживающих в условиях равнины – $35 \pm 1,1$ Е/л. В возрасте 14 лет активность ЛДГ₂ незначительно повышается у подростков, проживающих в условиях высокогорья, и составляет $44 \pm 3,0$ Е/л. У подростков этой возрастной группы, проживающих в условиях равнины, отмечается значительное повышение ($p < 0,05$) активности этого изофермента по сравнению с предыдущей возрастной группой, которая составила $41 \pm 1,4$ Е/л. Разница в показателях активности ЛДГ₂ у подростков 14 лет, проживающих в условиях высокогорья и в условиях равнины, незначительна ($p > 0,05$). У подростков в возрасте 17 лет активность ЛДГ₂ существенно снижается ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущей возрастной группой. У подростков, проживающих в условиях высокогорья, составляет $29 \pm 1,3$ Е/л, а у проживающих в условиях равнины – $31 \pm 1,4$ Е/л.

Наибольший уровень ЛДГ₃ отмечается у детей в возрасте 9 лет и составляет у проживающих в условиях высокогорья $57 \pm 2,9$ Е/л, а в условиях равнины – $53 \pm 2,7$ Е/л. В возрасте 11 лет отмечается существенное снижение ($p < 0,05$) активности этого изофермента. Причем у детей, проживающих в условиях высокогорья, снижение активности наиболее выражено ($p < 0,05$) и составляет $17 \pm 1,3$ Е/л. У подростков, проживающих в условиях равнины, активность ЛДГ₃ составила $23 \pm 1,0$ Е/л. У подростков в возрасте 13 лет отмечается существенное повышение ($p < 0,05$) активности этого изофермента, уровень которого составил у проживающих в условиях высокогорья $35 \pm 2,7$ Е/л, а у проживающих в условиях равнины – $30 \pm 1,2$ Е/л. У подростков в возрасте 14 лет, проживающих в условиях высокогорья, активность ЛДГ₃ мало чем отличалась ($p > 0,05$) от показателей активности у подростков 13-ти лет и составляла $30 \pm 2,1$ Е/л. У подростков этой возрастной группы, проживающих в условиях равнины, активность ЛДГ₃ существенно повысилась ($p > 0,05$) по сравнению с предыдущей возрастной группой и составила $39 \pm 1,2$ Е/л. Разница в показателях активности ЛДГ₃ у подростков 14 лет, проживающих в условиях высокогорья и в условиях равнины, незначительна ($p > 0,05$). У подростков в возрасте 17 лет отмечается значительное снижение ($p < 0,05$)

активности ЛДГ₃, уровень которой у лиц, проживающих в условиях высокогорья, составил $19 \pm 1,1$ Е/л, а у проживающих в условиях равнины – $22 \pm 1,3$ Е/л. Разница в показателях активности ЛДГ₃ у подростков, проживающих в условиях высокогорья и равнины, несущественна ($p > 0,05$).

Уровень активности ЛДГ₄ у детей в возрасте 9 лет, проживающих в условиях высокогорья, составляет $32 \pm 2,1$ Е/л, а у проживающих в условиях равнины, – $30 \pm 2,1$ Е/л. У детей в возрасте 11 лет активность ЛДГ₄ значительно снижается ($p < 0,05$) и составляет у проживающих в условиях высокогорья $10 \pm 1,0$ Е/л, а у проживающих в условиях равнины $12 \pm 1,3$ Е/л. У подростков 13 и 14 лет, проживающих в условиях высокогорья, отмечается значительное повышение ($p < 0,05$) содержания этого изофермента, активность которого у подростков 13 лет составила $15 \pm 1,6$ Е/л, а у подростков 14 лет – $27 \pm 1,9$ Е/л. У подростков 13 и 14 лет, проживающих в условиях равнины, активность ЛДГ₄ незначительно повышается ($p > 0,05$) и составляет в возрасте 13 лет $14 \pm 0,7$ Е/л, а в возрасте 14 лет – $15 \pm 0,7$ Е/л. Разница в показателях активности ЛДГ₄ у подростков 14 лет, проживающих в условиях высокогорья и в условиях равнины, существенна ($p < 0,05$). У подростков 17 лет отмечается значительное снижение ($p < 0,05$) активности ЛДГ₄. Уровень активности этого изофермента у подростков, проживающих в условиях высокогорья, составил $12 \pm 0,7$ Е/л, а у проживающих в условиях равнины – $13 \pm 0,1$ Е/л.

Активность ЛДГ₅ у детей в возрасте 9 лет, проживающих в условиях высокогорья, составила $35 \pm 1,9$ Е/л, а у проживающих в условиях равнины, – $37 \pm 2,3$ Е/л. У детей в возрасте 11 лет значительно понижается активность ($p < 0,05$) ЛДГ₅. У детей, проживающих в условиях высокогорья, она составила $11 \pm 0,7$ Е/л, а у проживающих в условиях равнины – $14 \pm 1,2$ Е/л. Разница в показателях активности ЛДГ₅ у детей 11 лет, проживающих в условиях высокогорья и равнины, существенна ($p < 0,05$). У подростков 13 лет, проживающих в условиях высокогорья, активность ЛДГ₅ существенно повышается ($p < 0,05$) и составляет $17 \pm 1,3$ Е/л. У подростков этого возраста, проживающих в условиях равнины, отмечается несущественное ($p > 0,05$) повышение активности этого изофермента. У подростков 14 лет отмечается существенное повышение ($p < 0,05$) активности ЛДГ₅, уровень которой у лиц, проживающих в условиях высокогорья, составил $28 \pm 1,7$ Е/л, а у проживающих в условиях равнины – $18 \pm 0,5$ Е/л. Разница в показателях активности этого

изофермента у подростков этой возрастной группы, проживающих в условиях высокогорья и в условиях равнины, существенна ($p < 0,05$). У подростков в возрасте 17 лет обнаружено существенное снижение ($p < 0,05$) активности ЛДГ₅ по сравнению с предыдущей возрастной группой. Активность ЛДГ₅ у подростков этой возрастной группы, проживающих в условиях высокогорья, составила $13 \pm 0,5$ Е/л, а у проживающих в условиях равнины, – $14 \pm 0,3$ Е/л.

Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у детей в возрасте 9 лет, проживающих в условиях высокогорья, составляет $440 \pm 10,1$ мЕ/л, а у проживающих в условиях равнины, – $390 \pm 3,5$ мЕ/л. Разница в показателях активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у детей этой возрастной группы, проживающих в условиях высокогорья и в условиях равнины, значительна ($p < 0,05$). В возрасте 11 лет отмечается значительное понижение содержания ($p < 0,05$) этого фермента. У детей, проживающих в условиях высокогорья, уровень активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы составил $297 \pm 9,4$ мЕ/л, а у проживающих в условиях равнины – $191 \pm 2,7$ мЕ/л. У подростков 13 лет, проживающих в условиях высокогорья, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы значительно выше ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущей возрастной группой и составляет $405 \pm 8,9$ мЕ/л. У подростков этой же возрастной группы, проживающих в условиях равнины, также отмечается повышение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы до $325 \pm 4,5$ мЕ/л. Однако показатели активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у подростков 13 лет, проживающих в условиях равнины, намного ниже ($p < 0,05$), чем у проживающих в условиях высокогорья. У подростков 14 лет, проживающих в условиях высокогорья, показатели активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы мало чем ($p > 0,05$) отличаются от предыдущей возрастной группы и составляют $425 \pm 5,7$ мЕ/л. У подростков 14 лет, проживающих в условиях равнины, отмечается значительное снижение ($p < 0,05$) содержания глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы до $310 \pm 2,3$ мЕ/л по сравнению с предыдущей возрастной группой. У подростков 17 лет содержание глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы значительно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущей возрастной группой. У подростков, проживающих в условиях высокогорья, уровень активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы составил $371 \pm 4,5$ мЕ/л, а у проживающих в условиях равнины, – $290 \pm 3,1$ мЕ/л. Разница в показателях активности этого фер-

мента у подростков 17 лет, проживающих в условиях высокогорья и равнины, существенна ($p < 0,05$).

Активность АлАТ у детей 9 лет, проживающих в условиях высокогорья, составила $8,5 \pm 0,3$ мЕ/л, а у проживающих в условиях равнины – $6,7 \pm 0,7$ мЕ/л. Разница в показателях активности этого фермента у детей 9 лет, проживающих в условиях высокогорья и в условиях равнины, существенна ($p < 0,05$). В возрасте 11 лет отмечается значительное повышение ($p < 0,05$) активности АлАТ по сравнению с предыдущей возрастной группой. Содержание АлАТ у детей этой группы, проживающих в условиях высокогорья, составило $14,3 \pm 0,7$ мЕ/л, а у проживающих в условиях равнины – $10,7 \pm 1,3$ мЕ/л. Разница в показателях активности АлАТ у детей этой группы, проживающих в условиях высокогорья и в условиях равнины, существенна ($p < 0,05$). У подростков 13 и 14 лет, проживающих в условиях высокогорья, активность АлАТ значительно возрастает ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущей возрастной группой и составляет $16,1 \pm 0,3$ и $20,1 \pm 1,7$ мЕ/л соответственно. У подростков 13 и 14 лет, проживающих в условиях равнины, также отмечается увеличение содержания АлАТ до $13,9 \pm 1,9$ и $17,7 \pm 1,4$ мЕ/л соответственно. Однако показатели активности АлАТ у подростков 13 и 14 лет, проживающих в условиях высокогорья, несущественно ($p > 0,05$) отличались от активности этого фермента у подростков этих возрастных групп, проживающих в условиях равнины. У подростков 17 лет уровень содержания АлАТ незначительно понижается ($p > 0,05$) по сравнению с предыдущей возрастной группой. У подростков этой возрастной группы, проживающих в условиях высокогорья, содержание АлАТ составило $17,3 \pm 1,5$ мЕ/л, а у проживающих в условиях равнины – $16 \pm 1,7$ мЕ/л.

Активность АсАТ у детей 9 лет, проживающих в условиях высокогорья, весной составила $13,4 \pm 1,7$ мЕ/л, а у проживающих в условиях равнины – $11,9 \pm 1,1$ мЕ/л. У детей 11 лет, проживающих в условиях высокогорья, отмечается существенное увеличение ($p < 0,05$) показателей АсАТ, уровень активности которой в этой возрастной группе составил $18,5 \pm 1,5$ мЕ/л. У детей 11 лет, проживающих в условиях равнины, также отмечается некоторое повышение ($p > 0,05$) показателей активности АсАТ до $14,8 \pm 1,4$ мЕ/л. У подростков 13 и 14 лет, проживающих в условиях высокогорья, активность АсАТ составила $20,1 \pm 2,3$ и $23,0 \pm 1,5$ мЕ/л соответственно. У подростков 13 и 14 лет, проживающих

в условиях равнины, показатели активности АсАТ заметно возросли ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем активности этого фермента у 9-летних детей и составили $18,3 \pm 1,5$ и $20,9 \pm 2,9$ мЕ/л соответственно. Однако разница в показателях активности АсАТ у подростков этих возрастных групп, проживающих в условиях высокогорья и в условиях равнины, несущественна ($p > 0,05$). Показатели активности АсАТ у подростков 17 лет, проживающих в условиях высокогорья, составили $22,5 \pm 1,9$ мЕ/л, а у проживающих в условиях равнины, – $19,5 \pm 1,5$ мЕ/л. Разница в этих показателях также несущественна ($p > 0,05$).

Активность α -амилазы у детей 9 лет, проживающих в условиях высокогорья, весной несколько выше ($p > 0,05$) по сравнению с проживающими в условиях равнины и составляет $3,7 \pm 0,3$ мЕ/л. У детей этой же возрастной группы, проживающих в условиях равнины, содержание α -амилазы было $2,9 \pm 0,4$ мЕ/л. У детей 11 лет активность α -амилазы несколько ниже ($p > 0,05$) по сравнению с предыдущей возрастной группой и составляет у проживающих в условиях высокогорья $3 \pm 0,4$ мЕ/л, а у проживающих в условиях равнины, – $2,7 \pm 0,1$ мЕ/л. У подростков 13 и 14 лет, проживающих в условиях высокогорья, весной активность α -амилазы составила $2,7 \pm 0,4$ и $2,6 \pm 0,1$ мЕ/л соответственно. У подростков этих возрастных групп, проживающих в условиях равнины, показатели активности α -амилазы были $2,5 \pm 0,7$ мЕ/л у 13-летних и $2,57 \pm 0,8$ мЕ/л у 14-летних. У подростков 17 лет, проживающих в условиях высокогорья, значительно понижается ($p < 0,05$) активность α -амилазы по сравнению с предыдущими возрастными группами и составляет $1,9 \pm 0,1$ мЕ/л. У подростков 17 лет, проживающих в условиях равнины, также отмечается снижение активности α -амилазы до $2,08 \pm 0,9$ мЕ/л. Разница в показателях активности α -амилазы у подростков, проживающих в условиях высокогорья и в условиях равнины, несущественна ($p > 0,05$).

Выводы

1. Наибольшая активность общей ЛДГ и ее изоферментов наблюдается в возрасте 9 лет. В возрасте 11 лет отмечается существенное понижение активности ферментов как у проживающих в условиях высокогорья, так и у проживающих в условиях равнины. В возрасте 13 и 14 лет в обеих группах отмечается повышение с последующим понижением в возрасте 17 лет. Причем разница в показателях активности ЛДГ₃ и ЛДГ₄ у подростков 14 лет, ЛДГ₅ у подростков

11 лет и 14 лет существенна. Более высокие показатели ЛДГ₄ и ЛДГ₅ отмечаются у лиц, проживающих в условиях высокогорья.

2. Наиболее высокие показатели глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы отмечаются у детей в возрасте 9 лет, как у проживающих в условиях высокогорья, так и у проживающих на равнине. В возрасте 11 лет активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы существенно понижается в обеих группах. В возрасте 13 и 14 лет отмечается повышение активности этого фермента с последующим значительным понижением в возрасте 17 лет. Однако активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы во всех возрастных группах выше у лиц, проживающих в условиях высокогорья.

3. Наименьшая активность АЛАТ отмечается у детей в возрасте 9 лет как у проживающих в условиях высокогорья, так и у проживающих в условиях равнины. В последующие возрастные периоды отмечается повышение активности этого фермента в обеих группах. Причем показатели активности АЛАТ наиболее высокие у лиц, проживающих в условиях высокогорья. Разница в показателях наиболее существенна в возрасте 9 и 11 лет.

4. Наименьшая активность АсАТ наблюдается у детей 9 лет, как у проживающих в условиях высокогорья, так и у проживающих на равнине. В последующие возрастные периоды показатели активности возрастают в обеих группах. Однако разница в этих показателях во все возрастные периоды несущественна.

5. Результаты исследований активности α -амилазы в различные возрастные периоды показывают, что наибольшая активность отмечается у детей в возрасте 9 лет, как у проживающих в условиях высокогорья, так и в условиях равнины. В последующие возрастные периоды (11, 13, 14 и 17 лет) активность фермента уменьшается в обеих исследуемых группах. Разница в показателях активности α -амилазы у детей и подростков в различные возрастные периоды, проживающих в условиях высокогорья и в условиях равнины, несущественна.

Список литературы

1. Абдулнатилов А.И., Алимирзоева З.М. Динамика изменений некоторых тканевых ферментов у детей и подростков в различных экологических зонах Дагестана // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 1. – С. 75.
2. Акаев Б.А., Атаев З.В., Гаджиев Б.С. Физическая география Дагестана. – М.: Школа, 1996. – 396 с.
3. Никитина В.В., Абдулнатилов А.И., Шарапкикова П.А. Динамика изменений некоторых ферментов у детей и подростков, проживающих в различных экологических зонах Дагестана // Юг России: Экология, развитие. – 2010. – № 2. – С. 216–223.
4. Никитина В.В., Минеева С.Н. Сезонные изменения активности тканевых ферментов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С. 542–548.
5. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 348 с.
6. Nikitina V.V., Abdulnatiyov A.I., Sharapnikova P.A. Seasonal activity changes of carbohydrate – energy and protein metabolism tissue enzymes in blood of non-adults living in conditions of a plain // European journal of natural history. – 2007. – № 4. – P. 103.

References

1. Abdulnatiyov A.I., Alimirzoeva Z.M. Dinamika izmenenij nekotoryh tkanevyh fermentov u detej i podrostkov v razlichnyh jekologicheskix zonah Dagestana // Sovremennye naukoemkie tehnologii. 2007. no. 1. pp. 75.
2. Akaev B.A., Ataev Z.V., Gadzhiev B.S. Fizicheskaja geografija Dagestana. M.: Shkola, 1996. 396 p.
3. Nikitina V.V., Abdulnatiyov A.I., Sharapnikova P.A. Dinamika izmenenij nekotoryh fermentov u detej i podrostkov, prozhivajushih v razlichnyh jekologicheskix zonah Dagestana // Jug Rossii: Jekologija, razvitie. 2010. no. 2. pp. 216–223.
4. Nikitina V.V., Mineeva S.N. Sezonnje izmenenija aktivnosti tkanevyh fermentov // Fundamental'nye issledovanija. 2014. no. 10. pp. 542–548.
5. Laboratornye metody issledovanija v klinike: spravochnik / pod red. V.V. Men'shikova. M.: Medicina, 1987. 348 p.
6. Nikitina V.V., Abdulnatiyov A.I., Sharapnikova P.A. Seasonal activity changes of carbohydrate energy and protein metabolism tissue enzymes in blood of non-adults living in conditions of a plain // European journal of natural history. 2007. no. 4. pp. 103.

Рецензенты:

Абдулазизов А.И., д.б.н., профессор кафедры медицинской биологии Дагестанской государственной медицинской академии, академик РАЕ, г. Махачкала;

Нагиев Э.Р., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и биологической химии Дагестанской государственной медицинской академии, г. Махачкала.

УДК 616-053.2

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПОДРОСТКОВ КАБАРДИНО-БАЛКАРСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Анаева Л.А., Жетишев Р.А.

*Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова,
Нальчик, e-mail: anaeva.lima78@mail.ru*

С целью изучения динамики и структуры первичной и общей заболеваемости подростков 15–17 лет Кабардино-Балкарской республики (КБР) проведен статистический анализ данных отчетной документации Министерства здравоохранения КБР за период 2004–2013 гг. За исследуемый период в КБР численность подростков 15–17 лет снизилась на 38,7%. Выявлен прогрессивный рост показателя общей заболеваемости в целом и по большинству классов болезней. Темп прироста общей заболеваемости составил 105,3%. При этом отмечался выраженный рост первичной заболеваемости – на 84,8%, что свидетельствует об ухудшении качественных показателей состояния здоровья подростков, обусловленном увеличением вновь выявленных заболеваний и ростом числа обострений ранее зарегистрированных хронических болезней. В структуре общей и первичной заболеваемости ведущие места принадлежали болезням органов дыхания и пищеварения, травмам и отравлениям, что диктует необходимость совершенствования профилактических и лечебно-диагностических мероприятий у детей с данной патологией.

Ключевые слова: подростки, первичная заболеваемость, общая заболеваемость

YOUTH SICKNESS IN KABARDINO-BALKARIAN REPUBLIC

Anaeva L.A., Zhetishev R.A.

Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, e-mail: anaeva.lima78@mail.ru

In order to study the dynamics and structure of primary and general morbidity of teenagers of 15–17 years of Kabardino-Balkarian Republic (KBR), the statistical analysis of data reporting documentation of the Ministry of Health of KBR for the period 2004–2013 has been carried. During the study period in KBR the number of teenagers aged 15–17 decreased by 38,7%. Progressive increase has been revealed in the index of general morbidity in general and in most classes of diseases. The growth rate of the overall disease rate was 105,3%. At the same time, there is an increase in the primary morbidity of – by 84,8%, reflecting a decline in the quality of the health status of teenagers due to an increase of newly diagnosed diseases and an increase in the number of exacerbations of chronic diseases previously registered. Leading positions in the structure of general and primary morbidity belonged to respiratory diseases and digestive system, injuries and poisoning, which causes the need to improve the prevention, treatment and diagnostic procedures in children with this disorder.

Keywords: teens, primary morbidity, general morbidity

Состояние здоровья детского населения в настоящее время является важнейшим индикатором качества работы системы здравоохранения и критерием оценки благополучия общества в целом [2, 5, 6]. Внедрение новых перинатальных технологий в Российской Федерации и в отдельных ее регионах способствовало снижению перинатальной и младенческой смертности, однако распространенность хронической патологии у детей с каждым годом растет [1, 3]. Чрезвычайно важной является оценка состояния подростков 15–17 лет, поскольку объединяет юношей и девушек в начале их фертильного периода, что позволяет иметь представление о состоянии здоровья будущих родителей, а также судить о качестве потенциальных трудовых ресурсов [4].

Одним из основных показателей оценки состояния здоровья населения является заболеваемость, характеризующая распространенность, структуру и динамику зарегистрированных болезней, выявленных и зарегистрированных в течение года среди населения в целом или в отдельных группах

(возрастных, профессиональных, территориальных и др.) [2, 3]. Данные о динамике и структуре заболеваемости позволяют планировать первичную профилактику заболеваемости и вторичную профилактику хронических и инвалидизирующих форм болезней. При этом учет региональных особенностей является необходимым условием рациональной организации деятельности системы здравоохранения на конкретной территории [7].

Количественный анализ заболеваемости является необходимым условием для обоснования управленческих решений на различных уровнях системы охраны здоровья детского населения, разработки федеральных и региональных целевых программ и определения приоритетов деятельности первичного звена, специализированных и лечебно-профилактических учреждений нового типа.

Целью настоящей работы стало изучение динамики и структуры первичной и общей заболеваемости подростков 15–17 лет в КБР за период 2004–2013 гг.

Материалы и методы исследования

Для анализа данных о заболеваемости подростков по обращаемости, в том числе выявленной впервые, использована отчетная статистическая форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр» МЗ КБР за 2004–2013 гг. Проведен статистический анализ изученных показателей.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ статистических данных показал, что за последние десять лет в КБР численность подростков 15–17 лет снизилась на 38,7%, составив в 2013 году 31983 человек, что обусловлено падением рождаемости, охватившим Россию и ее регионы в 90-х годах.

Однако проблемы начала XXI века связаны не только с численностью, но и с состоянием здоровья подростков как будущего контингента для воспроизводства населения и грядущего трудового потенци-

ала республики. Данные по КБР за период 2004–2013 гг., представленные в табл. 1, свидетельствуют о негативных тенденциях повышения первичной заболеваемости в целом и по большинству классов болезней. За 10 лет заболеваемость подростков 15–17 лет с диагнозом, установленным впервые в жизни, выросла на 84,8%, достигнув в 2013 году 742,9‰.

Ведущим классом впервые выявленной заболеваемости в течение всего анализируемого периода были болезни органов дыхания, частота которых за 10 лет увеличивалась на 136,5%, достигнув в 2013 году 265,7‰. На второй и третьей позициях со значительным отставанием по частоте находились травмы и отравления (40,8–131,3‰) и болезни кожи и подкожной клетчатки (39,0–99,7‰). За исследуемый период частота этих нозологий возросла на 65,5 и 156,0% соответственно. В 2013 году вклад первых трех рейтинговых классов болезней в структуру заболеваний, выявленных впервые в жизни у подростков 15–17 лет, составил 66,9%.

Таблица 1

Динамика и структура заболеваемости подростков 15–17 лет с диагнозом, установленным впервые в жизни (на 1000 данного возраста)

Классы болезней	Годы				Темп прироста / снижения (%) 2004–2013
	2004	2007	2010	2013	
Всего заболеваний	401,9	458,9	576,5	742,9	84,8
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	3,8	3,0	7,0	12,4	228,2
Новообразования	0,7	0,9	1,2	0,6	–20,5
Болезни крови и кроветворных органов	1,0	2,2	3,2	4,3	327,0
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	36,8	29,5	32,2	37,8	2,7
Психические расстройства и расстройства поведения	4,5	5,0	3,8	2,7	–40,1
Болезни нервной системы	9,7	16,3	20,7	30,4	214,6
Болезни глаза и его придаточного аппарата	16,0	20,5	24,3	26,9	68,1
Болезни уха и сосцевидного отростка	6,9	7,7	16,0	17,7	157,9
Болезни системы кровообращения	5,3	4,6	5,7	5,8	10,4
Болезни органов дыхания	112,3	161,5	226,8	265,7	136,5
Болезни органов пищеварения	38,7	52,1	48,8	61,5	58,9
Болезни кожи и подкожной клетчатки	39,0	58,6	77,0	99,7	156,0
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	20,9	25,8	20,5	16,0	–23,4
Болезни мочеполовой системы	20,4	23,7	21,7	23,3	14,0
Беременность, роды и послеродовый период	1,3	2,0	1,0	0,7	–46,4
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	4,4	3,3	3,8	2,6	–40,4
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, не классифицированные в других рубриках	0,8	1,6	5,3	3,3	326,1
Травмы и отравления	79,3	40,8	57,5	131,3	65,5

За период 2004–2013 гг. выраженный темп прироста первичной заболеваемости подростков наблюдался среди таких классов болезней, как некоторые инфекционные и паразитарные болезни (на 228,2%), болезни крови и кроветворных органов (на 327,0%), болезни нервной системы (на 214,6%), болезни глаза и его придаточного аппарата (на 68,1%), болезни органов пищеварения (на 58,9%), болезни уха и сосцевидного отростка (на 157,9%), а также симптомы, признаки и отклонения от нормы, не классифицируемые в других рубриках (на 326,1%). Это обусловило рост показателя первичной заболеваемости подростков 15–17 лет в целом. Существенное снижение уровня первичной заболеваемости было выявлено среди пяти классов болезней: новообразования (на 20,5%), психические расстройства и расстройства поведения (на 40,1%), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (на 23,4%), беременность, роды и послеродовый период (на 46,4%), врожденные аномалии (пороки развития),

деформации и хромосомные нарушения (на 40,4%). Однако отмеченная положительная динамика не смогла компенсировать негативные тенденции повышения первичной заболеваемости за исследуемый период в целом.

В табл. 2 представлена динамика и структура общей заболеваемости подростков в возрасте 15–17 лет КБР за период 2004–2013 гг. Ретроспективный анализ общей заболеваемости подростков 15–17 лет за период 2004–2013 гг. позволил выявить ее выраженный рост в целом и по большинству классов болезней. Показатель общей заболеваемости подростков за исследуемый период увеличился более чем в 2 раза, составив в 2013 году 1435,6 ‰. Одновременный рост общей заболеваемости подростков при тенденции увеличения первичной заболеваемости отражает ухудшение их состояния здоровья, обусловленное увеличением вновь выявленных заболеваний и ростом числа обострений (рецидивов) ранее зарегистрированных хронических болезней.

Таблица 2

Динамика и структура общей заболеваемости подростков 15–17 лет (на 1000 данного возраста)

Классы болезней	Годы				Темп прироста / снижения (%) 2004–2013
	2004	2007	2010	2013	
Всего заболеваний	699,4	931,6	1088,0	1435,6	105,3
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	6,7	5,0	9,9	15,5	130,2
Новообразования	1,5	2,4	3,0	3,8	155,4
Болезни крови и кроветворных органов	2,1	4,6	6,6	8,8	323,3
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	98,5	103,2	122,0	127,0	29,0
Психические расстройства и расстройства поведения	17,4	21,7	21,4	19,1	10,0
Болезни нервной системы	27,0	44,3	64,2	78,8	191,5
Болезни глаза и его придаточного аппарата	40,7	55,9	75,9	92,0	125,7
Болезни уха и сосцевидного отростка	14,1	16,1	25,8	30,4	115,1
Болезни системы кровообращения	17,1	21,7	18,7	18,0	5,5
Болезни органов дыхания	137,1	196,7	259,0	292,6	113,4
Болезни органов пищеварения	100,2	162,4	165,8	344,4	243,7
Болезни кожи и подкожной клетчатки	45,3	68,2	89,7	119,8	164,2
Болезни костно-мышечной системы и соединит. ткани	49,2	76,8	80,5	61,5	25,1
Болезни мочеполовой системы	44,2	55,6	62,3	69,2	56,6
Беременность, роды и послеродовый период	1,4	3,1	1,5	0,9	-37,4
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	15,7	16,9	17,9	18,5	18,1
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, не классифицированные в других рубриках	1,1	2,8	6,3	4,1	259,2
Травмы и отравления	80,1	74,2	57,5	131,3	64,0

В течение анализируемого периода из 18 классов болезней 17 имели тенденцию к росту. Исключение составили заболевания связанные с беременностью, родами и послеродовым периодом. В данной нозологической группе за 10 лет показатель снизился на 37,4%, что связано с широким внедрением санитарно-просветительской деятельности по предупреждению нежелательной беременности, проводимой в рамках реализации федеральных и региональных программ по планированию семьи, охране материнства и детства, а также обусловлено достаточной распространенностью и доступностью современных эффективных методов контрацепции.

До 2013 г. в структуре общей заболеваемости подростков 15–17 лет первое ранговое место принадлежало болезням органов дыхания, составляя от 19,6 до 20,4% в различные периоды. В течение анализируемого периода темп прироста данного класса болезней составил 113,4%. В этой группе болезней накопление «контингента» идет за счет роста первичной заболеваемости, что свидетельствует об обращении подавляющего большинства подростков к врачам в случаях острых воспалительных заболеваний органов дыхания. Рост преимущественно острых заболеваний обусловлен усилением влияния факторов риска этих болезней, так как их диагностика не так сложна, как хронических болезней, и свидетельствует о неиспользованных резервах первичной профилактики на уровне амбулаторного звена здравоохранения, семьи и образовательного учреждения.

В 2013 году в структуре общей заболеваемости подростков на первый план вышли болезни органов пищеварения, составив 24,0%. Частота данной патологии достигла 344,4%, что обусловлено выраженным темпом прироста за 10 лет (243,7%), а уровень распространенности болезней органов пищеварения оказался выше показателя первичной заболеваемости (61,5%) почти в 4 раза. Возможно, что рост хронической патологии в данной возрастной группе помимо простого накопления связан и с более тщательным обследованием в связи с передачей подростков во взрослую сеть, поступлением в образовательные учреждения и на работу, а у юношей – с предстоящим призывом.

Третье место в нозологической структуре общей заболеваемости подростков до 2013 г. занимали болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, составляя 8,8–14,1% в различные периоды. Темп прироста данной патологии в динамике общей заболе-

ваемости за 10 лет составил 29,0% при относительной стабилизации первичной заболеваемости (темп прироста 2,7%). Рост распространенности указанного класса свидетельствует об увеличении количества обострений хронических болезней или об активной диспансерной работе врачей, а тенденция первичной заболеваемости указывает на снижение влияния факторов риска развития патологии эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ за счет проведения профилактических мероприятий.

В 2013 г. третье ранговое место заняли травмы и отравления, отстранив болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ на четвертое место (9,1% от всех болезней). За исследуемый период времени темп прироста заболеваний, связанных с травмами и отравлениями, у подростков 15–17 лет составил 64,0%, достигнув к 2013 г. 131,3%, что соответствовало уровню первичной заболеваемости данной патологии в указанном году. Это свидетельствует о том, что рост показателя общей заболеваемости данного класса болезней происходит исключительно за счет роста первичной заболеваемости. Вклад первых трех рейтинговых классов болезней в структуру общей заболеваемости подростков 15–17 лет в 2013 году составил 53,5%.

За период 2004–2013 гг. в структуре общей заболеваемости выраженный темп прироста (более 100%) был отмечен среди некоторых инфекционных и паразитарных болезней (130,2%), новообразований (155,4%), болезней крови и кроветворных органов (323,3%), болезней нервной системы (191,5%), болезней глаза и его придаточного аппарата (125,7%), болезней уха и сосцевидного отростка (115,1%), болезней кожи и подкожной клетчатки (164,2%), симптомы, признаки и отклонения от нормы, не классифицированные в других рубриках (259,2%).

Заключение

За период 2004–2013 гг. в Кабардино-Балкарии среди подростков 15–17 лет выявлен прогрессивный рост показателя общей заболеваемости в целом и по большинству классов болезней. За десять лет темп прироста общей заболеваемости составил 105,3%. При этом отмечался выраженный рост первичной заболеваемости – на 84,8%, что свидетельствует об ухудшении качественных показателей состояния здоровья подростков, обусловленном увеличением вновь выявленных заболеваний и ростом числа обострений ранее зарегистрированных хронических болезней.

В структуре общей и первичной заболеваемости 15–17-летних подростков на протяжении всего анализируемого периода первое место принадлежало болезням органов дыхания. Большой удельный вес приходился на болезни органов пищеварения, травмы и отравления, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, болезни кожи и подкожной клетчатки, что требует разработки и осуществления комплекса лечебно-профилактических мероприятий в республике у детей с вышеперечисленной патологией.

Список литературы

1. Анаева Л.А., Жетишев Р.А. Младенческая смертность в Кабардино-Балкарии // Известия Кабардино-Балкарского государственного университета. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 5–8.
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Основные тенденции здоровья детского населения России. – М.: Союз педиатров России, 2011. – 116 с.
3. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Модестов А.А. Заболеваемость детского населения России. – М.: ПедиатрЪ, 2013. – 280 с.
4. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Состояние здоровья современных детей и подростков и роль медико-социальных факторов его формирования // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2009. – № 5. – С. 6–10.
5. Валиulina С.А., Винярская И.В. Состояние здоровья детей с позиции качества жизни // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т.5. – С. 18–21.
6. Максимова Т.М., Белова В.Б., Лушкина Н.П. с соавт. Состояние здоровья, условия жизни и медицинское обеспечение детей в России. – М., 2008. – 367 с.

7. Стародубов В.И., Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Концепция федерального атласа «Региональные факторы и особенности состояния здоровья детского населения Российской Федерации» // Педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 10–13.

References

1. Anaeva L.A., Zhetishev R.A. *Izvestija Kabardino-Balkarskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2013, T.3, no. 2, pp. 5–8.
2. Baranov A.A., Albickij V.Ju. *Osnovnye tendencii zdorovja detskogo naselenija Rossii*, M.: Sojuz pediatrov Rossii, 2011, 116 p.
3. Baranov A.A., Albickij V.Ju., Modestov A.A. *Zabolevaemost detskogo naselenija Rossii*, M.: PEDIATR, 2013, 280 p.
4. Baranov A.A., Kuchma V.R., Suhareva L.M. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2009, no.5, pp. 6–10.
5. Valiulina S.A., Vinjarskaja I.V. *Voprosy sovremennoj pediatrii*, 2006, T.5, pp. 18–21.
6. Maksimova T.M., Belova V.B., Lushkina N.P. *Sostojanie zdorovja, uslovija zhizni i medicinskoe obespechenie detej v Rossii*, Moscow, 2008, 367 p.
7. Starodubov V.I., Baranov A.A., Albickij V.Ju. *Pediatrija*, 2005, no. 1, pp. 10–13.

Рецензенты:

Уметов М.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии медицинского факультета, Кабардино-Балкарский государственный университет, г. Нальчик;

Сабанчиева Ж.Х., д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения медицинского факультета, Кабардино-Балкарский государственный университет, г. Нальчик.

УДК 616-006-033-036-092 (021)

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СТРУКТУРЫ РЕЦИДИВНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ НА КИНЕТИКУ ИХ РОСТА**Базанов К.В.***ГБУЗ «Нижегородский областной онкологический диспансер»,
Нижегород, e-mail: bazanov.k@inbox.ru*

В статье анализируется влияние параметров структуры опухоли на скорость ее роста. По мнению автора, продолжительность жизни больных при распространенных опухолях зависит от скорости роста опухолевых очагов. Скорость роста опухоли измеряется временем ее удвоения. Время удвоения опухоли зависит от доли раковых клеток в состоянии митоза, клеточных потерь и продолжительности клеточного цикла. Нами разработана оригинальная модель опухолевого роста, позволяющая построить кинетическую кривую опухолевого роста для каждого конкретного пациента. На основе этой модели написана компьютерная программа. Вводными параметрами для этой программы являются данные морфометрии опухолевых очагов пациента. Программа позволяет рассчитать время удвоения опухоли, процент клеточных потерь и построить кривую опухолевого роста. В статье проводится анализ влияния различных морфометрических параметров на скорость роста опухоли.

Ключевые слова: скорость роста опухоли, структура опухоли**RESEARCH OF INFLUENCE OF STRUTURA OF RECURRENT AND METASTATIC TUMOURS ON KINETICS OF THEIR GROWTH****Bazanov K.V.***GBUZ «Nizhegorodskij oblastnoj onkologicheskij dispanser»,
Nizhnij Novgorod, e-mail: bazanov.k@inbox.ru*

In article influence of parameters of structure of a tumor on the speed of its growth is analyzed. After opinion of the author, life expectancy of patients at widespread tumors depend on the growth rate of the tumors. Growth rate of a tumor is measured by time of its doubling. Time of doubling of a tumor depends on a multiplying of cancer cells in a condition of a mitosis, cellular losses and duration of a cellular cycle. We developed the original model of tumoral growth allowing to construct a kinetic curve of tumoral growth for each specific patient. On the basis of this model the computer program is written. Introduction parameters for this program are these morphometriya of the tumors. The program allows to time doubling of a tumor, percent of cellular losses and to construct a curve of tumoral growth. In article the analysis of influence various of the morphometric parameters on tumor growth rate is carried out.

Keywords: tumor growth rate, structure of a tumor

В последние несколько десятилетий в Российской Федерации [4] и во всем мире [10] отмечается рост заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО). Смерть при ЗНО наступает вследствие роста опухолевых очагов (достижения ими размеров, несовместимых с жизнедеятельностью организма, либо (при их определенной локализации) блокирования этими очагами жизненно важных функций различных органов). Смерть может наступить при первично распространенном опухолевом процессе и при прогрессировании вторичных очагов: рецидивов и метастазов опухоли. Лечение рецидивных и метастатических злокачественных опухолей – одна из нерешенных проблем современной онкологии. При технической невозможности или нецелесообразности удаления вторичных очагов, как правило, неблагоприятный исход заболевания предопределен. Химиотерапевтическое лечение в некоторых случаях может лишь продлить срок жизни

[7]. Однако сроки дожития пациентов с распространенными ЗНО, как правило, могут колебаться в достаточно широком диапазоне. По нашему мнению, основной критерий, который определяет срок дожития таких больных, это скорость роста рецидивных и метастатических очагов.

Структура опухоли неоднородна. Опухоль состоит из паренхимы и стромы [8]. Генез этих двух компонентов опухоли различен. Паренхима опухоли растет из первой раковой клетки, образовавшейся из обычной клетки организма в процессе канцерогенеза. Рост паренхимы происходит вследствие удвоения раковых клеток в процессе митоза. Строма опухоли формируется из соединительнотканых компонентов, окружающих опухолевый очаг и растет под влиянием стимулирующих сигналов от клеток паренхимы. Кроме того в опухолевом очаге встречаются зоны некрозов. Все эти три компонента опухоли (паренхима, строма и некрозы) распределены в опухолевом узле неоднородно. Центр узла представлен

преимущественно некрозами, наиболее пролиферативно активные клетки паренхимы сосредоточены по периферии очага [5].

Рост опухоли определяется прежде всего динамикой клеточного состава паренхимы. Известно, что в паренхиме опухоли одновременно с увеличением числа клеток в процессе их деления идут процессы убыли клеток вследствие их некроза [10] и апоптоза [2, 3] (фактор клеточных потерь – ФКП) [1]. На каждые 100 вновь образовавшихся клеток в процессе митоза в опухолях в среднем приходится 98–99 гибнущих опухолевых клеток [6]. Оставшихся 1–2% опухолевых клеток достаточно для того чтобы сдвинуть баланс кинетических процессов в сторону роста опухоли.

Таким образом, скорость роста опухоли определяется соотношением доли клеток в состоянии митоза и фактором клеточных потерь (ФКП) [9]. Рост опухоли обеспечен при ФКП меньше 100%. При ФКП более 100% наступает регрессия опухоли. В основе роста опухоли лежит удвоение ее клеток. Это определяет экспоненциальный характер кривой роста опухоли. Этот факт определил то, что в качестве параметров скорости роста опухоли мы выбрали время ее удвоения (ВУО). Чем меньше время удвоения опухоли, тем быстрее ее рост. Существует еще один фактор, влияющий на скорость роста опухоли, это продолжительность клеточного цикла опухолевой клетки. Чем меньше длительность клеточного цикла в паренхиме опухоли, тем быстрее ее рост.

Цель настоящего исследования: исследовать параметры структуры рецидивных и метастатических опухолей, влияющие на скорость роста этих опухолей.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Разработка математической модели опухолевого роста.
2. Создание на базе разработанной модели роста компьютерной программы, позволяющей моделировать рост рецидивных и метастатических опухолей для конкретных клинических случаев.
3. Исследование морфологической структуры опухолей различных локализаций.
4. Анализ влияния структурных параметров на скорость роста опухоли.
5. Провести сравнительный анализ структуры и кинетики роста рецидивных и метастатических очагов.

Нами совместно с сотрудниками кафедры математики Нижегородского университета имени Н.И. Лобачевского разработана математическая модель опухолевого роста. Согласно данной модели опухолевый рост

рассматривается как интегральный показатель баланса между увеличением числа опухолевых клеток в процессе их митотического деления и клеточными потерями. На базе разработанной модели с использованием языка программирования С++ создана компьютерная программа, позволяющая на основании данных морфометрии, а также таких клинических данных, как размер опухолевого очага и давность его роста, рассчитать время удвоения опухоли (ВУО) и ФКП для каждого клинического случая.

Всего на базе Нижегородского областного онкологического диспансера а период с 2009 по 2012 гг. нами было обследовано 130 пациентов с рецидивными и метастатическими опухолями 5 локализаций: сарком мягких тканей (СМТ), колоректального рака (КРР), меланомы кожи, рака молочной железы (РМЖ) и плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ). Информация о количественном соотношении больных в разных группах приведена в табл. 1. Каждому из исследуемых пациентов удалялись рецидивные или метастатические очаги (при технической невозможности или нецелесообразности их удаления бралась биопсия из нескольких участков очагов (преимущественно из их периферических отделов)).

Таблица 1
Распределение клинических наблюдений по локализациям первичных очагов и типу вторичных поражений

	Локальный рецидив	Отдаленные и регионарные метастазы
Саркомы мягких тканей	30	5
Колоректальный рак	17	19
Меланомы	8	19
Рак молочной железы	14	28
Плоскоклеточный рак головы и шеи	6	6
Всего	75	55

Проводилось морфометрическое исследование полученных гистологических препаратов. Определялись следующие структурные параметры опухолей: доля клеток паренхимы в состоянии митоза, доля клеток в интерфазе, доля клеток в состоянии пролиферативного покоя. Также определялись те доли объема, которые занимают в опухоли строма и некрозы.

Данные морфометрии для всех пяти видов исследуемых опухолей приведены в табл. 2.

Таблица 2

Структурные параметры рецидивных и метастатических опухолей различных локализаций

Митотическая активность опухоли	СМТ		КРР		Меланомы		РМЖ		ПРГШ	
	3,56 ± 0,46%		7,32 ± 0,93%		9,42 ± 1,23%		5,90 ± 0,62%		5,8 ± 0,88%	
	Рецидивы	Мета-стазы								
	3,25 ± 0,50%	5,44 ± 0,83%	7,05 ± 0,88%	7,59 ± 1,66%	8,83 ± 1,58%	9,85 ± 1,83%	6,02 ± 0,74%	5,79 ± 1,03%	4,81 ± 1,10%	6,96 ± 1,31%
Доля клеток паренхимы в интерфазе	СМТ		КРР		Меланомы		РМЖ		ПРГШ	
	8,55 ± 1,31%		14,28 ± 1,50%		19,49 ± 2,95%		11,14 ± 1,40%		11,24 ± 1,32%	
	Рецидивы	Мета-стазы								
	8,41 ± 1,42%	9,36 ± 3,79%	12,68 ± 1,97%	15,88 ± 2,26%	21,86 ± 4,25%	17,77 ± 4,15%	12,27 ± 2,09%	9,30 ± 2,03%	11,43 ± 1,95%	11,06 ± 1,97%
Доля клеток паренхимы в состоянии пролиферативного покоя	СМТ		КРР		Меланомы		РМЖ		ПРГШ	
	20,34 ± 1,81%		39,42 ± 2,23%		54,68 ± 4,20%		36,14 ± 2,31%		39,92 ± 3,55%	
	Рецидивы	Мета-стазы								
	20,39 ± 2,00%	20,00 ± 4,47%	41,22 ± 2,58%	37,61 ± 3,67%	51,63 ± 6,80%	56,91 ± 5,48%	33,43 ± 2,26%	38,86 ± 3,98%	39,50 ± 6,06%	40,33 ± 4,29%
Доля стромы в опухоли	СМТ		КРР		Меланомы		РМЖ		ПРГШ	
	52,63 ± 2,12%		20,56 ± 1,19%		7,37 ± 0,58%		28,32 ± 1,91%		35,42 ± 3,19%	
	Рецидивы	Мета-стазы								
	51,97 ± 2,42%	56,60 ± 2,75%	19,83 ± 1,68%	21,28 ± 1,73%	5,75 ± 0,88%	8,55 ± 0,58%	31,14 ± 2,62%	25,50 ± 2,64%	36,33 ± 4,94%	34,50 ± 4,49%
Доля некрозов в опухоли	СМТ		КРР		Меланомы		РМЖ		ПРГШ	
	15,00 ± 2,68%		18,72 ± 1,68%		8,95 ± 1,24%		19,93 ± 1,00%		7,33 ± 1,14%	
	Рецидивы	Мета-стазы								
	16,10 ± 3,07%	8,40 ± 2,04%	19,33 ± 2,59%	18,11 ± 2,20%	11,88 ± 1,99%	6,82 ± 1,31%	18,57 ± 1,50%	21,29 ± 1,27%	7,83 ± 1,82%	6,83 ± 1,51%

При анализе данных морфометрии, представленных в таблице № 2, можно сделать следующие выводы.

1. Митотическая активность метастатических опухолей в среднем выше митотической активности рецидивных опухолей.

2. Средние показатели МАО, доли клеток в состоянии интерфазы и доли клеток в состоянии пролиферативного покоя для исследо-

ванных нами локализаций ЗНО соотносятся друг к другу приблизительно как 1:2:6.

3. Значения средних показателей МАО, доли клеток в состоянии интерфазы и доли клеток в состоянии пролиферативного покоя в нашем исследовании, максимальны для меланом и минимальны для СМТ. Указанные показатели для КРР, РМЖ и ПРГШ занимают промежуточные позиции.

Таблица 3

Сопоставление кинетических параметров опухолей различных локализаций

	СМТ		КРР		Меланомы		РМЖ		ПРГШ	
	Рецидивы	Метастазы								
ФКП	90,35 ± 2,40%		94,38 ± 2,63%		89,99 ± 4,20%		96,21 ± 0,92%		93,64 ± 1,88%	
ВУО (сутки)	12,88 ± 2,02		33,04 ± 5,48		18,42 ± 7,38		29,37 ± 6,66		15,71 ± 4,85	
ФКП	89,1 ± 2,73%	98,04 ± 0,89%	97,74 ± 0,62%	91,02 ± 5,17%	83,34 ± 9,28%	94,84 ± 2,35%	96,82 ± 0,92%	95,60 ± 1,61%	91,91 ± 3,45%	95,36 ± 1,56%
ВУО (сутки)	11,59 ± 2,07	20,61 ± 6,29	28,81 ± 5,85	37,27 ± 9,36	6,93 ± 3,48	26,78 ± 12,10	27,06 ± 8,62	31,67 ± 10,45	17,06 ± 8,51	14,37 ± 5,51

4. При исследовании содержания стромы в опухолях указанных локализаций выявлено обратное соотношение. Среднее арифметическое доли стромы максимально для СМТ и минимально для меланом.

В результате математической обработки параметров морфометрии получены кинетические параметры роста рецидивных и метастатических опухолей (фактор клеточных потерь (ФКП) и время удвоения опухоли (ВУО)). Эти данные приведены в табл. 3.

Как правило, рецидивные очаги, растут быстрее метастатических очагов. В максимальной степени это различие выражено для меланом (рецидивные очаги этого вида опухоли, в среднем растут в 3,86 раза быстрее метастатических) и СМТ (различие между средней скорости роста рецидивных и метастатических очагов в 1,77 раза).

При помощи программы SPSS Statistic (версия 20) проведен линейный регрессионный анализ с целью выявления факторов, максимально влияющих на скорость роста опухоли. Целевой параметр – ВУО. В качестве предикторов использовались описанные параметры цитометрии (МАО, доля клеток в интерфазе, доля клеток в состоянии пролиферативного покоя,

доля стромы в опухоли, доля некрозов), а также ФКП. В результате вычислений выявлено, что наиболее значимым фактором является ФКП. Менее важным предиктором является доля клеток в состоянии пролиферативного покоя.

В заключение проведен анализ длительности клеточного цикла опухолей разных локализаций. Исходя из закона больших чисел, можно утверждать, что соотношение долей клеток в разных фазах клеточного цикла будет соответствовать соотношению продолжительности этих фаз. Установлено, что продолжительность фазы митоза в опухолевых (как и в нормальных клетках) равна приблизительно 1 часу. По нашим данным, продолжительность клеточного цикла опухолевых клеток для всех исследованных нами локализаций равна приблизительно 9 часам. Отношение продолжительности митоза к длительности интерфазы и к длительности фазы пролиферативного покоя составляет 1:2:6. У различных локализаций отношение фаз клеточного цикла, согласно нашим исследованиям, практически не меняется.

Таким образом, нами установлено, что основной фактор, влияющий на скорость роста, это доля клеточных потерь в опухоли в процессе ее роста.

Список литературы

1. Апоптоз: начало будущего / А.Н. Маянский [и др.] // Ж. микробиол., эпидемиол. иммунобиол. 1997. – № 2. – С. 88–94.
2. Барышников А.Ю. Программированная клеточная смерть (апоптоз) / А.Ю. Барышников, Ю.В. Шишкин // Российский онкологический журнал. – 1996. – № 1. – С. 58–61.
3. Барышников А.Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А.Ю. Барышников, Ю.В. Шишкин. – М.: Эдиториал УРСС, 2002. – 320 с.
4. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012г / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М.: РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН, 2014. – 226 с.
5. Колобов А.В., Анашкина А.А., Губернов В.В., Полежаев А.А. Математическая модель роста опухоли с учетом дихотомии миграции и пролиферации // Компьютерные исследования и моделирование. – 2009. – Т. 1. – № 4. – С. 415–422.
6. Моисеенко В.М. «Естественная история» роста рака молочной железы. Практическая онкология: избранные лекции / под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. – СПб., 2004.
7. Переводчикова Н.И. Основные этапы становления противоопухолевой химиотерапии в России // Этюды химиотерапии. – М., 2000. – С. 48–54.
8. Струков А.И. Патологическая анатомия / А.И. Струков, В.В. Серов. – М., 1995.
9. Эмануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. – М.: Наука, 1977. – 419 с.
10. Abraham J. Handbook of Clinical Oncology / J. Abraham, C.J. Allegra. – Bethesda. By Lippincott Williams & Wilkins. – 2001 p.

References

1. Apoptoz: nachalo budushhego / A.N. Majanskij [i dr.] // Zh. mikrobiol., jepidemiol. immunobiolju 1997. no. 2. pp. 88–94.
2. Baryshnikov, A.Ju. Programmirovannaja kletochnaja smert (apoptoz) / A.Ju. Baryshnikov, Ju.V. Shishkin // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 1996. no. 1. pp. 58–61.

3. Baryshnikov, A.Ju. Immunologicheskie problemy apoptoza / A.Ju. Baryshnikov, Ju.V. Shishkin. M.: Jeditorial URSS, 2002. 320 p.

4. Davydov, M.I. Statistika zlokachestvennyh novoo-brazovaniy v Rossii i stranah SNG v 2012g / M.I. Davydov, E.M. Aksel. M.: RONC im N.N. Blohina RAMN, 2014. 226 p.

5. Kolobov A.V., Anashkina A.A., Gubernov V.V., Polezhaev A.A. Matematicheskaja model rosta opuholi s uchetom dihotomii migracii i proliferacii // Kompjuternye issledovanija i modelirovanie. 2009. T. 1. no. 4. pp. 415–422.

6. Moiseenko V.M. «Estestvennaja istorija» rosta raka molochnoj zhelezy. Prakticheskaja onkologija: izbrannye lekcii. Pod red. S.A. Tjuljandina i V.M. Moiseenko. SPb; 2004.

7. Perevodchikova N.I. Osnovnye jetapy stanovlenija protivopuholevoj himioterapii v Rossii / N.I. Perevodchikova // Jetjudy himioterapii. M., 2000. pp. 48–54.

8. Strukov A.I. Patologicheskaja anatomija / A.I. Strukov, V.V. Serov. M., 1995.

9. Jemanujel N.M. Kinetika jeksperimentalnyh opuholevyh processov. M.: Nauka; 1977; 419 p.

10. Abraham J. Handbook of Clinical Oncology / J. Abraham, C.J. Allegra. Bethesda. By Lippincott Williams & Wilkins. 2001 p.

Рецензенты:

Базаев А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород;

Меньков А.В., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород.

УДК 616.379-008.64-08:615.241.25-092.9

**АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕНЗОФУРОКАИНА
И ВЛИЯНИЕ ЕГО НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ
И K⁺-КАНАЛОПАТИЮ АОРТЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

¹Бедросова К.А., ¹Галенко-Ярошевский П.А., ¹Попков В.Л.,

²Соловьев А.И., ¹Уваров А.В.

¹ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Краснодар, e-mail: kybfarma@rambler.ru;

²Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины, Киев, e-mail: farma@cki.ipri.kiev.ua

В результате проведенных исследований показано, что в условиях экспериментального (стрептозоцинового) сахарного диабета в опытах на крысах отечественный препарат бензофуурокаин, обладающий умеренной местноанестезирующей, кардиотропной (противоаритмической и антиангинальной) активностью, а также выраженными противовоспалительными (без сопутствующего ulcerогенного действия) и ранозаживляющими свойствами, проявляет гипогликемическое действие на ранних сроках сахарного диабета (30 дней), при этом имеет место тенденция к восстановлению эндотелий-зависимой дилатации гладкомышечных клеток аорты; не оказывает значимого действия на эти показатели при поздних сроках сахарного диабета (90 дней) и не влияет на функционирование K⁺-каналов гладкомышечных клеток аорты в оба срока исследования. Высказано предположение, что гипогликемическое действие бензофуурокаина может быть связано с наличием у препарата антиоксидантных, антигипоксантных и противовоспалительных свойств, а также способности повышать активность НАД и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в β-клетках островков Соболева – Лангерганса поджелудочной железы.

Ключевые слова: бензофуурокаин, сахарный диабет, сосудистые осложнения, гладкомышечные клетки, калиевые каналы

**ANTIDIABETIC PROPERTIES OF BENZOFUROCAINUM
AND ITS INFLUENCE UPON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION
AND K⁺-CHANNEL DEFECT OF AORTA EXPERIMENTALLY**

¹Bedrosova K.A., ¹Galenko-Yaroshevskiy P.A., ¹Popkov V.L., ²Solovov A.I., ¹Uvarov A.V.

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: kybfarma@rambler.ru;

²Ukrainian Institute of Pharmacology and Toxicology of NAofMS, Kiev, e-mail: farma@cki.ipri.kiev.ua

Experiments on rats have proved that under the conditions of experimental diabetes mellitus benzofurocainum manifests mild anesthetic and cardiotropic (antiarrhythmic and antianginal) activity as well as marked anti-inflammatory (without ulcerogenic side effect) and healing properties alongside the hypoglycemic effect in the early stages of diabetes mellitus (within 30 days). The trend to restoration of the endothelium-dependent dilatation of smooth aorta cells has been observed at that. Benzofurocainum influences neither these characteristics in the late stages of diabetes mellitus (within 90 days); nor the K⁺-canals functioning of smooth aorta cells in both stages of research. It has been assumed that the hypoglycemic effect of benzofurocainum might be attributed to its antioxidative, antihypoxic and anti-inflammatory properties as well as to its ability to stimulate the activity of NAD- and NADF-dependent dehydrogenases in β-cells of the Sobolev-Langerhans islets of the pancreas.

Keywords: benzofurocainum, diabetes mellitus, vascular complications, smooth cells, potassium channels

Известно, что сахарный диабет (СД) является одной из наиболее социально значимых проблем. Ежегодно СД уносит жизни более 5 млн человек. В 2013 г. в мире насчитывалось около 382 млн человек, больных СД, что на 11 млн больше, чем в 2012 г. К сожалению, СД продолжает быстро распространяться. По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2035 г. число заболевших СД увеличится на 55% и достигнет 592 млн [1, 5, 9, 10].

Микро- и макрососудистые нарушения, развивающиеся при СД, являются основной причиной инвалидности и смертности этого контингента пациентов. Среди основных нарушений функционирования сосудов при СД отмечается дисбаланс между процессами констрикции и дилатации вследствие

нарушения функционирования эндотелиальных и гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки. Большинство исследований в этом направлении позволяют утверждать, что основной причиной развития сосудистой дисфункции в условиях СД является гипергликемия [13, 14], хотя имеются данные, указывающие на то, что одной гипергликемией может быть недостаточно [16].

Вещества, обладающие антиоксидантными и антигипоксическими свойствами, могут оказывать положительное влияние на углеводный обмен при СД [4, 6, 11]. В этом плане наше внимание привлек отечественный препарат бензофуурокаин (БФК; этилового эфира 5-окси-6-диметиламинометил-2-метил-4-хлорбензофуран-3-карбоновой

кислоты тартрат), обладающий как вышеотмеченными свойствами, так и антикининовым, антисеротониновым и антигистаминным действием; способен активировать нуклеиновый и энергетический обмен, повышать выживаемость животных (собак) при остром экспериментальном панкреатите [2, 7, 8, 12].

Целью настоящей работы явилось выявление способности БФК проявлять антидиабетическое (гипогликемическое) действие и влиять на эндотелий-зависимую вазодилатацию, являющуюся основным показателем функционирования эндотелия [15], и K^+ -проводимость плазматической мембраны ГМК – основного фактора гиперполяризации этих клеток и расслабления сосудов [17].

Материалы и методы исследования

СД вызывали у взрослых самцов крыс линии Вистар (190–210 г) однократным внутривентральным введением стрептозоцина (AppliChem, Дармштадт, Германия) в дозе 65 мг/кг. Определение СД осуществляли по наличию гипергликемии. Концентрацию глюкозы в плазме крови измеряли каждый месяц после инъекции стрептозоцина и в день эксперимента у всех исследуемых групп животных. Стрептозоцин растворяли в цитратном буферном растворе, содержащем 0,9% NaCl и 10 ммоль цитрата, pH = 4,6. В эксперимент животных брали на 30 ± 7 и на 90 ± 7 день после индукции СД.

Уровень глюкозы (УГ) в крови контрольных ($n = 8$) и диабетических крыс ($n = 32$) измеряли до инъекции стрептозоцина экспериментальной группе животных, через каждые 30 суток в течение 3-х месяцев развития СД и в день эксперимента при помощи электронного глюкометра Bionime Rightest GS300 (Bionime GmbH, Швейцария). В период введения БФК диабетическим крысам ($n = 16$) УГ в крови измеряли каждый день у всех групп животных. Измерения УГ проводили утром после 3-часового голодания, пробу крови брали из хвоста животных.

БФК вводили животным внутримышечно в дозе 15 мг/кг на раннем (30 дней, $n = 8$) и позднем (90 дней, $n = 8$) сроке развития СД. БФК растворяли в физиологическом растворе и вводили в объеме 200 мкл два раза в день на протяжении 5 дней. Животных брали в эксперимент через 2 дня после последнего введения БФК.

Регистрацию тонуса сосудов проводили на сегментах грудного отдела аорты взрослых самцов крыс линии Вистар (190–210 г). После предварительной анестезии (кетамин 45 мг/кг, ксилазин 10 мг/кг) животных подвергали эвтаназии путём декапитации с последующим обескровливанием. После этого грудную клетку вскрывали, выделяли аорту и переносили ее в раствор Кребса следующего состава (в ммоль/л): 133 NaCl, 16,3 NaHCO₃, 4,7 KCl, 1,05 MgCl₂ × 6H₂O, 1,38 NaH₂PO₄, 2,75 CaCl₂, 7,82 глюкоза, 10 HEPES (pH 7,4), при температуре 18–23°C. Для сосудов животных с СД концентрация глюкозы в растворе была увеличена до 25 ммоль/л. Грудной отдел аорты очищали от жировой и соединительной ткани и нарезами на кольцевые сегменты шириной 1–2 мм.

Регистрацию сократительной активности сосудистых препаратов осуществляли в изометрическом режиме при помощи датчиков напряжения (Danish Myo

Technology, Aarhus, Дания) и компьютерной программы LabScribe 2 (World Precession Instrument Inc., США).

Сосудистые сегменты размещали в рабочей плексилгласовой камере объемом 1 мл с проточным буферным раствором, где закреплялись на стальных крючках, один из которых был стационарно прикреплен к стенке камеры, а другой соединен со штоком тензодатчика. Для получения оптимальной силы сокращения сосудистые сегменты пассивно растягивали с силой 1300–1400 мг и периодически стимулировали раствором Кребса, содержащим 60 ммоль/л KCl (гиперкалиевый раствор, ГК60) до достижения стабильных сократительных ответов.

Сосудистые сегменты в камере перфузировали буферным раствором с постоянной скоростью 1,5 мл/мин при помощи 4-канального перистальтического насоса IPS ISM 930 «Ismatec» (Германия) при температуре 37°C. Для определения эндотелий-зависимой вазодилатации использовали аппликацию ацетилхолина (АХ) в концентрации 10^{-1} – 10^{-4} М на препараты, предварительно сокращенные фенилэфрином (ФЭ) в концентрации 10^{-6} М. Аппликацию всех использованных фармакологических агентов осуществляли при помощи перфузионной системы.

Величины средней эффективной концентрации АХ представлены как отрицательный логарифм концентрации АХ, требуемой для развития полумаксимального ответа (pD_2). Расчёт этого параметра производился при помощи программы Origin 8.1 (OriginLab Corporation, США) с использованием следующей формулы:

$$T = \frac{100}{1 + 10^{\log(x_0 - x) \cdot p}}$$

где T – нормализованный уровень тонуса (выраженный как проценты от начального уровня сокращения препаратов) при концентрации исследуемого вещества x (выраженного как негативный логарифм); x_0 – средняя точка кривой доза-эффект (т.е. $T = 50\%$); p – фактор наклона кривой. Итоговые значения pD_2 были получены усреднением pD_2 , рассчитанных отдельно для каждого сосудистого препарата.

Изучение трансмембранных K^+ -токов проводили с использованием метода фиксации мембранного потенциала (patch-clamp). Гладкомышечные сосудистые клетки (ГМК) выделяли из отпрепарированной грудной аорты крыс. Для этого сосудистые сегменты выдерживали в течение 5–10 мин в номинально бескальциевом буферном растворе следующего состава (в ммоль/л): 140 NaCl, 5,9 KCl, 2,5 MgCl₂, 11,5 глюкозы, 10 HEPES (pH 7,4). После этого сегменты аорты разрезали на фрагменты размером 2×2 мм и инкубировали в течение 33 мин при температуре 37°C в номинально бескальциевом буферном растворе, содержащем коллаген типа IA (2 мг/мл), проназу Е (0,5 мг/мл), бычий сывороточный альбумин (2 мг/мл). Затем в номинально бескальциевом буферном растворе фрагменты ткани отмывали от ферментов и выделяли ГМК путём многократного пипетирования. Аликваты полученных ГМК помещали в буферный раствор с нормальной концентрацией Ca^{2+} , содержащий (в ммоль/л): 140 NaCl, 5,9 KCl, 1,2 MgCl₂, 2,5 CaCl₂, 10 HEPES, 11,5 глюкозы (pH = 7,4). ГМК, которые сохраняли при температуре 5°C, оставались в функциональном состоянии в течение 4 часов.

Выходящий трансмембранный ионный ток измеряли при помощи метода фиксации потенциала (patch-clamp) в модификации «whole-cell perforated patch» с использованием амфотерицина Б. Регист-

страцию ионных токов и стимуляцию клеток проводили при помощи усилителя Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., США), аналого-цифрового преобразователя (АЦП) Digidata 1200B (Axon Instruments Inc., США) и программного обеспечения pClamp Software (V.6.02, Axon Instruments Inc., США). Сигнал из усилителя проходил через фильтр низких частот (частота среза 2 кГц) на АЦП и оцифровывался с частотой дискретизации 10 кГц. Типичные значения мембранного сопротивления клеток составляли 2–5 ГОм. Индифферентный Ag-AgCl-электрод размещали непосредственно в камере объёмом 200 мкл. В начале каждого эксперимента контактный электронный потенциал между раствором в пипетке и раствором в камере был электрически скорректирован до нуля соответствующей системой усилителя. В ходе эксперимента при регистрации токов утечка не компенсировалась, все клетки с низким сопротивлением контакта (присутствием утечки тока) были исключены из анализа. Полученные величины тока были нормированы по величине ёмкости мембраны, которая пропорциональна площади мембраны, и выражены в пА/пФ. Все эксперименты проводили при температуре 20 °С.

Микропипетки изготавливали из боросиликатного стекла (Clark Electromedical Instruments, Pangbourne Reading, Великобритания) и заполняли раствором следующего состава (в ммоль/л): 140 KCl, 10 NaCl, 1,2 MgCl₂, 10 HEPES, 2 EGTA, 1 CaCl₂ (итоговая концентрация свободного [Ca²⁺] составляла приблизительно 170 нМ), 11,5 D-глюкоза (рН 7,3), амфотерицин В 250 мкг/мл. Сопротивление микропипеток 2,5–5 МОм. Внеклеточный раствор содержал (в ммоль/л): 140 NaCl, 5,9 KCl, 2,5 CaCl₂, 1,2 MgCl₂, 10 HEPES, 11,5 D-глюкозы (рН 7,4).

Сравнение полученных величин ($M \pm m$) проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента для парных и непарных измерений. Различия считали статистически достоверными, если величина $p < 0,05$. Расчёты проводили с использованием программ Origin 8.1 (OriginLab Corporation, США) и EXCEL 5.0 (Microsoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

Влияние БФК на концентрацию глюкозы в плазме крови крыс с экспериментальным СД. До введения стрептозоцина УГ составлял $6,3 \pm 0,41$ ммоль/л ($n = 40$). В день эксперимента УГ после 30-го дня развития СД был равен $27,9 \pm 2,55$ ммоль/л ($n = 16$, $p < 0,05$), а после 90-го – $32,6 \pm 0,38$ ммоль/л ($n = 16$, $p < 0,05$) по сравнению с контрольными животными ($6,7 \pm 0,38$ ммоль/л, $n = 8$). Мониторинг УГ производили ежедневно в течение всего курса введения БФК. Введение БФК не влияло на УГ в крови диабетических крыс после 90-го дня развития СД, в то время как на ранних сроках СД (до 30 ± 7 дней) способствовало транзиторным изменениям УГ. Так, на 4–5-й день применения БФК способствовал достоверному снижению УГ до $20,2 \pm 1,29$ ммоль/л ($n = 8$, $p < 0,05$) по сравнению с диабетическими животными. Через 2 дня УГ также демонстрировал достоверные отличия от диабетических нелеченных животных и составлял $20,9 \pm 1,93$ ммоль/л ($n = 8$, $p < 0,05$) (рис. 1).

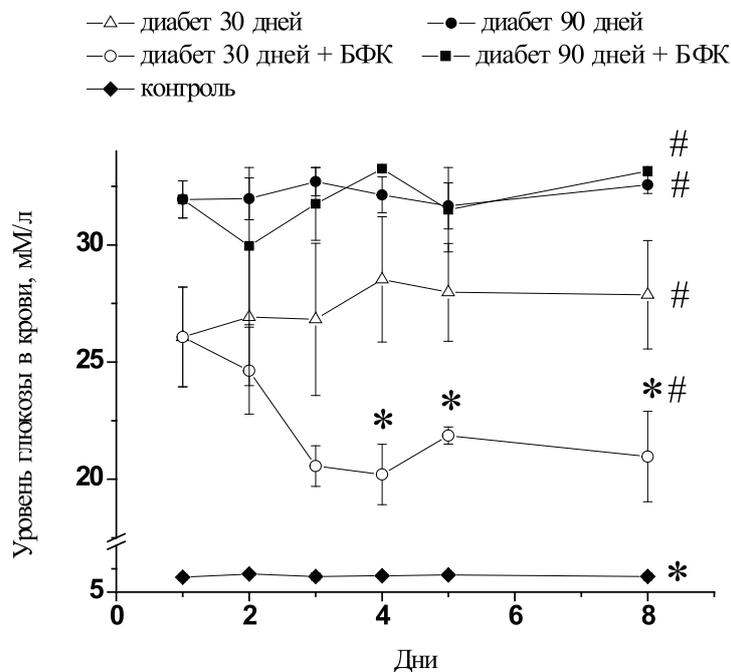


Рис. 1. Уровень глюкозы в крови контрольных животных (контроль); диабетических животных на 30-й (диабет 30 дней) и 90-й день после введения стрептозоцина (диабет 90 дней); диабетических животных после курсового введения БФК (диабет 30 дней + БФК; диабет 90 дней + БФК). # – $p < 0,05$ по отношению к контролю. * – $p < 0,05$ по отношению к диабетическим животным

В день эксперимента УГ в крови диабетических крыс на позднем сроке развития СД после курсового введения БФК составлял $33,2 \pm 0,15$ ммоль/л ($n = 8$, $p > 0,05$) и достоверно не отличался от значений, зарегистрированных у диабетических животных без введения БФК (рис. 1).

Изучение эндотелий-зависимой дилатации изолированных препаратов аорты. Аппликация АХ в концентрации 10^{-10} – $3 \cdot 10^{-5}$ ммоль/л вызывала дозозависимую дилатацию изолированных препаратов аорты с максимумом дилатации $96,5 \pm 3,05\%$ от преко́нстрикции препаратов, вызванной ФЭ в концентрации 10^{-6} ммоль/л ($n = 8$) (рис. 2). Значение pD_2 составляло при этом $7,59 \pm 0,08$ ($n = 8$).

В препаратах аорты крыс с экспериментальным СД наблюдалось достоверное угнетение эндотелий-зависимой дилатации на АХ с максимумом $76,88 \pm 3,98\%$ ($n = 8$, $p < 0,05$) при длительности диабета 30 ± 7 дней (рис. 2) и $78,05 \pm 5,57\%$ ($n = 8$, $p < 0,05$) при длительности диабета 90 ± 7 дней (рис. 3). Значение pD_2 при этом по отношению к контрольному значению уменьшалось до $7,13 \pm 0,09$ ($n = 8$, $p < 0,05$) и $6,7 \pm 0,18$ ($n = 8$, $p < 0,05$). Смещение кривой доза-эффект, характеризующееся параметром pD_2 , является показателем изменения чувствительности сосудистых препаратов к действию исследуемого вещества. В данном случае кривая сдвигается влево.

Курсовое введение БФК не вызывало изменений в максимальной амплитуде эндотелий-зависимой дилатации препаратов аорты диабетических крыс под действием АХ как на ранних (рис. 2), так и на поздних сроках развития СД (рис. 3). Максимум вазодилатации при этом составлял $77,53 \pm 7,64$ ($n = 8$, $p < 0,05$) и $78,39 \pm 7,95\%$ ($n = 8$, $p < 0,05$) соответственно. Вместе с тем наблюдалось увеличение значения pD_2 до $7,57 \pm 0,19$ ($n = 8$, $p > 0,05$) на ранних сроках развития СД, что не имело достоверных отличий от показателей здоровых животных, и до $7,05 \pm 0,21$ ($n = 8$, $p < 0,05$) на поздних сроках развития СД. Полученные данные свидетельствуют о том, что курсовое введение БФК диабетическим животным не влияет на максимальную амплитуду угнетенной в условиях СД эндотелий-зависимой дилатации аорты, однако повышает чувствительность аорты к действию АХ. Следует отметить, что положительный эффект БФК зависит от срока развития СД.

Изучение суммарного выходящего K^+ -тока изолированных ГМК аорты. Исходя из показателей УГ, которые свидетельствуют об эффективности БФК именно на ранних сроках развития СД, изучение суммарного выходящего тока проводили на диабетических животных после 30-го дня от введения стрептозоцина.

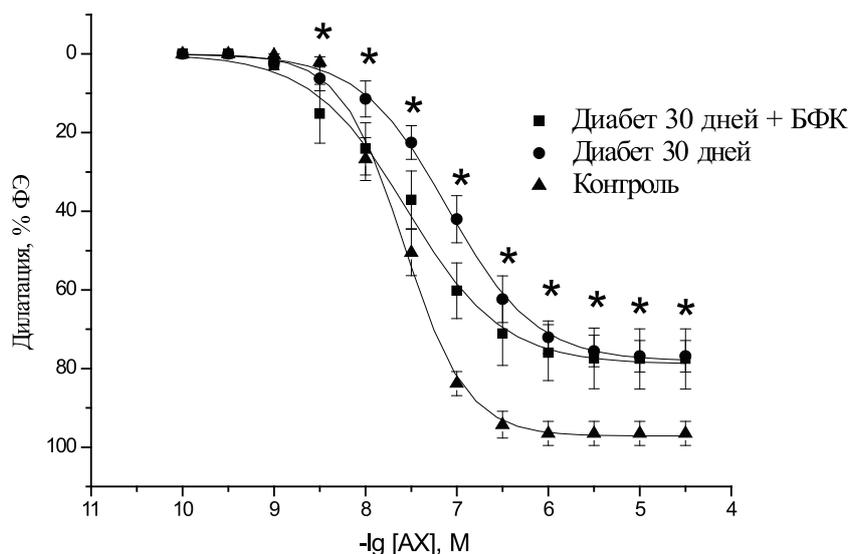


Рис. 2. Дилататорные реакции изолированных сегментов аорты крысы, предварительно сокращенных ФЭ (10^{-6} ммоль/л), под действием АХ (10^{-10} – $3 \cdot 10^{-5}$ ммоль/л) в аорте контрольных животных (контроль), диабетических животных на ранних сроках развития СД (диабет 30 дней) и диабетических животных после курсового введения БФК (диабет 90 дней + БФК). * – $p < 0,05$ по отношению к контролю

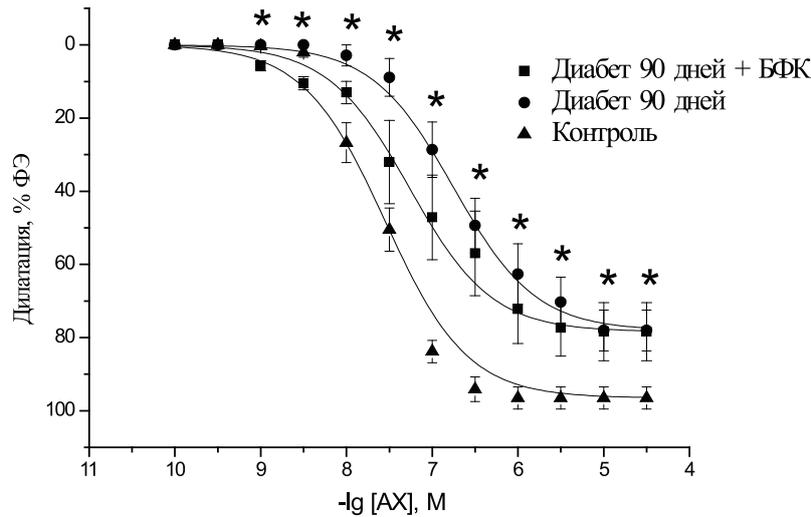


Рис. 3. Дилататорные реакции изолированных сегментов аорты крысы, предварительно сокращенных ФЭ (10^{-6} ммоль/л), под действием АХ (10^{-10} – $3 \cdot 10^{-5}$ ммоль/л) в аорте контрольных животных (контроль), диабетических животных на поздних сроках развития диабета (диабет 90 дней) и диабетических животных после курсового введения БФК (диабет 90 дней + БФК). * – $p < 0,05$ по отношению к контролю

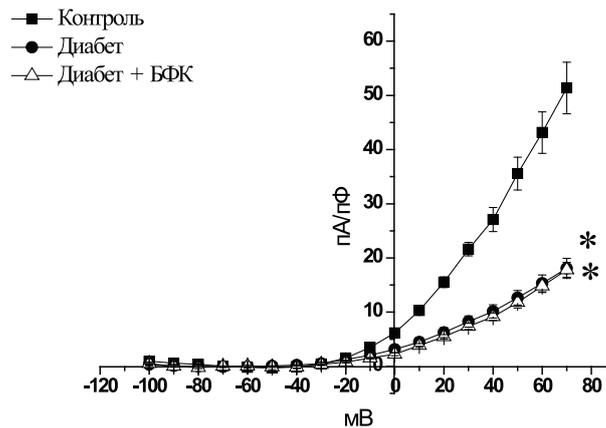


Рис. 4. Вольт-амперная характеристика суммарного выходящего K^+ -тока мембраны изолированных ГМК аорты контрольных крыс (контроль), диабетических животных после 30-го дня развития СД (диабет) и диабетических животных после курсового введения БФК (диабет + БФК). * – $p < 0,05$ по отношению к контролю

Суммарный выходящий K^+ -ток фиксировали в ответ на ступенчатую деполяризацию мембраны изолированных ГМК от -100 до 70 мВ через каждые 3 с при поддерживаемом потенциале -60 мВ. Суммарный выходящий K^+ -ток в ГМК контрольных животных при максимальном уровне деполяризации мембраны -70 мВ составлял $51,4 \pm 4,76$ пА/пФ ($n = 8$). Плотность выходящего тока в ГМК аорты диабетических животных после 30-го дня развития СД была ниже, чем в контроле, и составляла $18,1 \pm 1,84$ пА/пФ ($n = 10$, $p < 0,05$). Курсовое введение БФК не вызывало изменений плотности выходящего K^+ -тока, которая при максимальном уровне деполя-

ризации -70 мВ не отличалась от показателей диабетических животных и составляла $17,8 \pm 1,38$ пА/пФ ($n = 14$, $p > 0,05$) (рис. 4).

Заключение

Таким образом, в условиях СД, индуцированного стрептозоцином у крыс, БФК проявляет гипогликемическое действие на ранних сроках СД (30 дней), при этом имеет место тенденция к восстановлению эндотелий-зависимой дилатации ГМК аорты. БФК не оказывает значимого действия на эти показатели при поздних сроках СД (90 дней) и не влияет на функционирование K^+ -каналов плазматической мембраны ГМК аорты в оба срока исследования.

Способность БФК снижать УГ в крови животных в условиях СД, вызванного стрептозоцином, может быть обусловлена наличием у БФК антиоксидантных, антигипоксантных и противовоспалительных свойств, а также способности повышать активность НАД и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в печени [2] и, возможно, в поджелудочной железе. Принято считать, что механизм диабетогенного действия стрептозоцина связан со снижением уровня НАД и НАДФ в β -клетках островков Соболева – Лангерганса поджелудочной железы вследствие активации полиАДФ-рибосинтетазы, использующей НАД в качестве субстрата, что и ведет к некрозу метаболически активной ткани железы [3].

Список литературы

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 704 с.
2. Бедросова К.А., Попков В.Л., Фаустов Л.А., Сычева Н.Л., Степанюк Г.И., Галенко-Ярошевский П.А. Бензофуорокаин в терапии хронического генерализованного пародонтита / под ред. В.К. Леонтьева, П.А. Галенко-Ярошевского. – Краснодар: Просвещение-Юг, 2013. – 141 с.
3. Бузлама А.В., Николаевский А.В., Чернов Ю.Н., Сливкин А.И. Экспериментальная фармакология – принципы, модели, анализ. – Воронежский государственный университет. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета, 2013. – 363 с.
4. Галенко-Ярошевский П.А., Гукасов В.М., Гацур В.В. Проблема коррекции окислительного гомеостаза в современной терапии заболеваний сердца и сосудов // Инноватика и экспертиза: научные труды Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт – Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы» (ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ). – М.: ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, 2014. – Вып. 1 (12). – С. 81–106.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. – М.: МИА, 2011. – 480 с.
6. Зеленская А.В., Галенко-Ярошевский П.А. Реамберин и рексод. Фармакотерапевтическая коррекция реуцированного кровообращения в коже при сахарном диабете. – Краснодар: Просвещение-Юг, 2013. – 202 с.
7. Костюк Г.Я. Фармакотерапия острого экспериментального панкреатита // Фармакология и токсикология. – Киев, 1986. – Вып. 21. – С. 62–64.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перер., испр. и доп. – М.: ООО Изд-во Новая Волна, 2005. – С. 662.
9. Мелешкевич Т.А., Лучина Е.И., Лукашова М.Е. Двойной эффект атовегина в лечении поздних осложнений диабета // РМЖ. – 2011. – Т. 9, № 13. – С. 588–600.
10. Спасов А.А., Петров В.И., Чепляева Н.И., Ленская К.В. Фундаментальные основы поиска лекарственных средств для терапии сахарного диабета 2-го типа // Вестник РАМН. Актуальные вопросы эндокринологии. – 2013. – № 2. – С. 43–49.
11. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А. Возможности мексикора при его использовании в составе комбинированной терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа // Клиническая медицина. – 2013. – № 5. – С. 59–64.
12. Фомина Л.В., Бондарчук А.О. Спектр действия бензофуорокаина и перспективы его расширения // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 18–24.
13. Beckman J.A. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management // J.A. Beckman, M.A. Creager, P. Libby // JAMA – 2002 – Vol. 287 – P. 2570–2581.
14. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // M. Brownlee // Nature. – 2001. – Vol. 414 – P. 813–820.
15. De Vriese A.S. Endothelial dysfunction in diabetes // A.S. De Vriese, T.J. Verbeuren, J.V. Voorde, [et al.] // British Journal of Pharmacology. – 2000. – Vol. 130 – P. 963–974.
16. Keenan H.A. Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: the 50-year medalist study // H. Keenan, T. Costacou, J. Sun, [et al.] // Diabetes Care 2007 Vol. 30 pp. 1995–1997.
17. Sandhiya S. Potassium channels in health, disease & development of channel modulators // S. Sandhiya, S.A. Dkhar // Indian J. Med. Res. 2009 Vol. 129 p. 223–232.

Costacou, J. Sun, [et al.] // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30 – P. 1995–1997.

17. Sandhiya S. Potassium channels in health, disease & development of channel modulators // S. Sandhiya, S.A. Dkhar // Indian J. Med. Res. – 2009. – Vol. 129 – P. 223–232.

References

1. Ametov A.S. Sakharnyy diabet 2 tipa. Problemy i resheniya [Diabetes mellitus 2 type. Problems and their solving]. M.: GEOTAR-Media, 2011. 704 p.
2. Bedrosova K.A., Popkov V.L., Faustov L.A., Sysheva N.L., Stepanyuk G.I., Galenko-Yaroshevsky P.A. Benzo-furokain v terapii khronicheskogo generalizovannogo parodontita [Benzofurocaium in the treatment of chronic generalized parodontitis]. Pod red. V.K. Leonteva, P.A. Galenko-Yaroshevskogo. Krasnodar: Prosveschenie-Yug, 2013. 141 p.
3. Buzlama A.V., Nikolaevskiy A.V., Chernov Yu. N., Slivkin A.I. Eksperimentalnaya farmakologiya – printsipy, modeli, analiz [Experimental pharmacology – principles, models, analysis]. Voronezhskiy gosudarstvennyy universitet. Voronezh: Izdatel'sko-poligraficheskiy tsentr Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta, 2013. 363 p.
4. Galenko-Yaroshevsky P.A., Gukasov V.M., Gatsura V.V., Innovatika i ekspertiza. Nauchnye trudy Federal'nogo gosudarstvennogo byudzhethnogo nauchnogo uchrezhdeniya «Nauchno-issledovatel'skiy institut – Respublikanskiy issledovatel'skiy nauchno-konsultatsionnyy tsentr ekspertizy» (FGBNU NII RINKTsE) [Innovation and expertise. Scientific papers of federal state budgetary scientific institution «Scientific – researching institute – Republican research scientific-consulting centre for expertise» (FGBNU NII RINKTsE)]. M.: FGBNU NII RINKTsE, 2014. Vyp. 1(12), pp. 81–106.
5. Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharnyy diabet: ostrye i khronicheskie oslozhneniya [Diabetes mellitus: acute and chronic complications]. M.: MIA, 2011. 480 p.
6. Zelenskaya A.V., Galenko-Yaroshevsky P.A. Reamberin i reksod. Farmakoterapevticheskaya korrektsiya reducirovannogo krovoobrascheniya v kozhe pri sakharnom diabete [Reamberinum and rexode, Pharmacological correction of reduced blood flow in the skin in diabetes mellitus]. Krasnodar: Prosveschenie-Yug, 2013. 202 p.
7. Kostyuk G.Ya. Farmakologiya i toksikologiya [Pharmacology and toxicology]. Kiev, 1986. Vyp. 21, pp. 62–64.
8. Mashkovskiy M.D. Lekarstvennyye sredstva. 15-e izdanie, pererabotannoe, ispravlennoe i dopolnennoe [Drugs. 15-th edition, revised, corrected and supplemented]. M.: OOO «Izdatel'stvo Novaya Volna», 2005. 662 p.
9. Meleshkevich T.A., Luchina E.I., Lukashova M.E. RMZh. 2011. Vol. 9, no. 13, pp. 588–600.
10. Spasov A.A., Petrov V.I., Cheplyaeva N.I., Lenskaya K.V. Vestnik RAMN. Aktualnye voprosy endokrinologii [Herald of RAMS. Actual issue of endocrinology]. 2013, no. 2, pp. 43–49.
11. Statsenko M.E., Turkina S.V., Kosivtsova M.A. Klinicheskaya meditsina [Clinical medicine]. 2013, no. 5, pp. 59–64.
12. Fomina L.V., Bondarchuk A.O. Zhurnal anatomii i gistopatologii [Journal of anatomy and histopathology]. 2013. Vol. 2, no. 1, pp. 18–24.
13. Beckman J.A. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management // J.A. Beckman, M.A. Creager, P. Libby // JAMA 2002 Vol. 287 pp. 2570–2581.
14. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // M. Brownlee // Nature 2001 Vol. 414 pp. 813–820.
15. De Vriese A.S. Endothelial dysfunction in diabetes // A.S. De Vriese, T.J. Verbeuren, J.V. Voorde, [et al.] // British Journal of Pharmacology 2000 Vol. 130 pp. 963–974.
16. Keenan H.A. Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: the 50-year medalist study // H. Keenan, T. Costacou, J. Sun, [et al.] // Diabetes Care 2007 Vol. 30 pp. 1995–1997.
17. Sandhiya S. Potassium channels in health, disease & development of channel modulators // S. Sandhiya, S.A. Dkhar // Indian J. Med. Res. 2009 Vol. 129 p. 223–232.

Рецензенты:

Туренков И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации, ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград;

Спасов А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии, ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград.

УДК 616.379-008.64-085.252.349.7-092.9

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БЕНЗОФУРОКАИНА И ГЛИБЕНКЛАМИДА НА МОДЕЛИ ГЛЮКОЗО-ТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА

Бедросова К.А., Галенко-Ярошевский П.А., Попков В.Л., Уваров А.В.

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

В результате проведенных исследований показано, что при использовании глюкозо-толерантного теста в экспериментах на мышах отечественный препарат бензофуурокаин, обладающий поливалентной фармакодинамикой, включающей такие фармакотерапевтические свойства, как местноанестезирующее, противоритмическое, антиангинальное, противовоспалительное (без проявления ulcerогенного действия), антиоксидантное, антигипоксантное, сосудорасширяющее, ранозаживляющее и другие, подобно традиционному антидиабетическому лекарственному средству глибенкламиду, взятому в качестве референтного препарата, способен снижать уровень глюкозы в крови, однако степень гипогликемического действия бензофуурокаина и глибенкламида является различной и в большей мере выражена у последнего. Исходя из того, что у интактных животных бензофуурокаин не оказывает существенного влияния на уровень гликемии натощак, проявляя статистически значимую активность при глюкозо-толерантном тесте, выявленное действие скорее следует расценивать как нормогликемическое, нежели гипогликемическое.

Ключевые слова: бензофуурокаин, глибенкламид, глюкозо-толерантный тест

COMPARATIVE ACTIVITY OF BENZOFUROCAINE AND GLYBENKLAMIDE IN GLUCOSOTOLERANCE TEST

Bedrosova K.A., Galenko-Yaroshevskiy P.A., Popkov V.L., Uvarov A.V.

*ISBEI HPE «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Krasnodar, e-mail: kybfarma@rambler.ru*

The experiments have proved that during the glucose-tolerance test in experimental mice domestic benzofurocain which possess polyvalent pharmacodynamics (including such pharmacotherapeutical properties as local anesthetic, antiarrhythmic, antianginal, anti-inflammatory (without ulcerogenic side effect), antioxidant, antihypoxant, vasodilator, wound healing and others; can reduce the level of glucose in the blood like traditional antidiabetic remedy glibenklamid taken as the reference drug. However, the degree of hypoglycemic effect of benzofurocain and glibenklamid varies being more revealed in glibenklamid. Taking into account that in the intact animals benzofurocain has no significant impact on the level of glycemia on an empty stomach and is statistically active during the glucose-tolerance test, the effect proved should be regarded as normoglycemic rather than hypoglycemic.

Keywords: benzofurocain, glybenklamide, glucosotolerance test

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных в мире заболеваний эндокринной системы. К настоящему времени зарегистрировано более 230 млн человек, страдающих СД. Согласно прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. в мире число больных СД увеличится до 366 млн человек. Учитывая высокий уровень инвалидизации и смертности от СД (3-е место среди непосредственных причин смерти), проводится огромная работа по совершенствованию традиционных методов лечения и разработке новых лекарственных средств (ЛС) для лечения пациентов, страдающих этим грозным заболеванием [1, 6, 10, 11].

Известно, что ЛС, обладающие антиоксидантным и антигипоксическим действием, способны снижать инсулинорезистентность, значительно ослаблять различные нарушения в организме, в том числе связанные с СД [5, 7, 12].

Бензофуурокаин (этилового эфира 5-окси-6-диметиламинометил-2-метил-4-хлорбензофуран-3-карбоновой кислоты тартрат) – отечественный препарат, обладает поливалентной фармакодинамикой, включающей такие фармакотерапевтические свойства, как антиоксидантное, антигипоксическое, противовоспалительное, сосудорасширяющее; способен активировать нуклеиновый и энергетический обмен, стимулировать регенеративные процессы в кожных ранах (механического и ожогового генеза), десне (при хроническом генерализованном пародонтите), повышать выживаемость животных при остром панкреатите [2, 8, 9, 13].

Целью работы явилось выявление у бензофуурокаина прямого гипогликемического действия.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 55 нелинейных белых мышках-самцах массой 20–26 г.

Для выявления у бензофуурокаина гипогликемических свойств использовали модель глюкозотолерантного теста (ГТТ), описанную А.В. Бузлама и соавт. [4].

Предварительно контрольных и подопытных животных подвергали 12-часовой пищевой депривации, которая сохранялась и в течение 2-часового эксперимента, при этом свободный доступ к воде сохранялся.

Бензофуурокаин инъецировали в виде 1% водного раствора однократно внутривенно в дозах 5 и 10 мг/кг. В качестве референтного препарата использовали глибенкламид в дозе 0,36 мг/кг (соответствует максимальной суточной дозе для человека, составляющей 25 мг), который вводили в виде 0,01% суспензии однократно внутривенно при помощи зонда, представляющего собой иглу с напаянной оливой. Оба препарата использовали за 60 мин до воспроизведения ГТТ: 40% водный раствор глюкозы вводили однократно подкожно в дозе 3 г/кг. Измерение концентрации глюкозы в крови (мМ/л), забор которой осуществляли из хвостовой вены, проводили глюкозооксидазным методом: у подопытных животных 5-кратно до введения глибенкламида и бензофуурокаина (исходно), после введения этих препаратов до инъецирования глюкозы (точка отсчета, принимаемая за 0 мин), через 30, 60 и 120 мин после глюкозы. В контроле измерения концентрации глюкозы проводили 4-кратно – натощак, до введения глюкозы (исходно – 0 мин) и спустя 30, 60 и 120 мин после глюкозы.

Вычисляли коэффициент (К) А.А. Покровского [4] – отношение разности максимального и исходного уровней глюкозы в крови к исходному, выраженное в %, по формуле

$$K = \frac{B - A}{A} \cdot 100,$$

где А – исходный уровень глюкозы, определяемой натощак; В – максимальный уровень глюкозы.

Результаты опытов обрабатывали статистически с вычислением средней арифметической, стандартного отклонения и достоверности различий (*t*) по критерию Стьюдента [3].

Результаты исследования и их обсуждение

У животных контрольной группы концентрация глюкозы в крови натощак составляла $4,37 \pm 0,32$ мМ/л. При ГТТ наибольший уровень гликемии наблюдался через 30 мин после введения глюкозы и был равен $11,98 \pm 0,71$ мМ/л, что статистически значимо, в 2,7 раза (или на 173,9%), выше исходного уровня. Спустя 60 мин концентрация глюкозы в крови снижалась до $9,49 \pm 0,63$ мМ/л, что достоверно в 1,3 раза (или на 20,8%) ниже по отношению к предыдущему измерению концентрации глюкозы и в 2,2 раза (или на 117,2%) выше исходного уровня. Через 120 мин концентрация глюкозы в крови составляла $5,97 \pm 0,47$ мМ/л и по сравнению с таковой исходного уровня была достоверно в 1,4 раза (или на 36,6%) повышенной. Коэффициент А.А. Покровского оказался равным 174,1, что указывает на нарушение толерантности к глюкозе (таблица).

При использовании глибенкламида (0,36 мг/кг) спустя 60 мин после его введения отмечалось статистически значимое в 1,3 раза (или на 24,6%) снижение гликемии натощак (до $4,45 \pm 0,48$ мМ/л) по сравнению с исходными значениями ($5,90 \pm 0,49$ мМ/л). В условиях ГТТ спустя 30 мин после введения глюкозы уровень гликемии достоверно в 1,5 раза (или на 46,3%) был выше исходного ($8,63 \pm 0,62$ мМ/л против $5,90 \pm 0,49$ мМ/л), что в 1,4 раза (или на 26,3%) ниже по сравнению с абсолютным значением соответствующего показателя в контроле ($8, \pm 0,62$ мМ/л против $11,98 \pm 0,71$ мМ/л) или на 147,6% по сравнению с относительным (по отношению к исходному) значением. Через 60 и 120 мин на фоне действия глибенкламида при сравнении с контрольными данными по абсолютным значениям ($6,25 \pm 0,42$ и $3,87 \pm 0,19$ мМ/л против $9,49 \pm 0,63$ и $5,97 \pm 0,47$ мМ/л) гликемия явилась достоверно в 1,5 и 1,5 раза (или на 34,1 и 35,2%) меньшей. Коэффициент А.А. Покровского оказался равным 46,3, что свидетельствует об устранении глибенкламидом толерантности к глюкозе.

Бензофуурокаин в дозах 5 и 10 мг/кг через 60 мин после инъецирования незначительно снижал (на 18,8 и 15,1% соответственно) гликемию натощак. При ГТТ через 30 мин после введения глюкозы уровень гликемии статистически достоверно в 1,4 и 1,5 раза (или на 43,5 и 52,9%) соответственно выше исходного ($8,64 \pm 0,69$ и $7,92 \pm 0,39$ мМ/л против $6,02 \pm 0,47$ и $5,18 \pm 0,31$ мМ/л), что явилось в 1,4 и 1,5 раза (или на 27,9 и 33,9%) более низким по сравнению с абсолютным значением соответствующего показателя в контроле ($8,64 \pm 0,69$ и $7,92 \pm 0,39$ мМ/л против $11,98 \pm 0,71$ мМ/л) или на 146,0 и 140,0% по сравнению с относительным (по отношению к исходному) значением. Спустя 60 мин на фоне действия бензофуурокаина в избранных дозах при сравнении с контролем по абсолютным значениям ($7,50 \pm 0,70$ и $6,50 \pm 0,34$ мМ/л против $9,49 \pm 0,63$ мМ/л) гликемия явилась достоверно, в 1,3 и 1,5 раза (или на 21,0 и 31,5%), меньшей, а через 120 мин – практически не отличалась от контрольной. Коэффициенты А.А. Покровского при использовании бензофуурокаина в дозах 5 и 10 мг/кг соответственно равны 43,5 и 52,9, что свидетельствует о снижении этим препаратом толерантности к глюкозе.

Таким образом, бензофуурокаин, как и глибенкламид, способен снижать концентрацию глюкозы в крови, однако степень их гипогликемического действия является различной и в большей мере выражена для глибенкламида.

Сравнительная гипогликемическая активность бензофуракаина (5 и 10 мг/кг внутривнутрибрюшинно) и глибенкламида (0,36 мг/кг внутривнутрижелудочно) при ГТТ в опытах на мышах

Показатель	Количество животных	Концентрация глюкозы в крови, мМ/л, через n мин				
		исходно	0	30	60	120
Контроль	10	–	4,37 ± 0,32 (3,64–5,10)	11,98 ± 0,71 (10,36–13,60) *p < 0,001	9,49 ± 0,63 (8,07–10,91) *p < 0,001	5,97 ± 0,47 (4,92–7,02) *p < 0,01
Разница с исх., %		–	–	+173,9	+117,2	+36,6
Коэффициент А.А. Покровского		–	–	174,1	–	–
Глибенкламид, 0,36 мг/кг	15	5,90 ± 0,49 (4,84–6,96)	4,45 ± 0,48 (3,43–5,47) *p < 0,05	8,63 ± 0,62 (7,29–9,97) *p < 0,002 †p < 0,002	6,25 ± 0,42 (5,34–7,16) *p > 0,05 †p < 0,001	3,87 ± 0,19 (3,46–4,28) *p < 0,001 †p < 0,001
Разница с исх., %		–	–24,6	+46,3	+5,9	–34,4
Разница с контр., %		–	–	–26,3	–34,1	–35,2
Коэффициент А.А. Покровского				46,3		
Бензофуракаин, 5 мг/кг	15	6,02 ± 0,47 (5,01–7,03)	4,89 ± 0,35 (4,15–5,63) *p > 0,05	8,64 ± 0,69 (7,15–10,13) *p < 0,01 †p < 0,01	7,50 ± 0,70 (6,16–8,84) *p > 0,05 †p < 0,05	6,77 ± 0,53 (5,63–7,91) *p > 0,05 †p > 0,05
Разница с исх., %		–	–18,8	+43,5	+24,6	+12,5
Разница с контр., %		–	–	–27,9	–21,0	+13,4
Коэффициент А.А. Покровского				43,5		
Бензофуракаин, 10 мг/кг	15	5,18 ± 0,31 (4,52–5,84)	4,40 ± 0,25 (3,85–4,95) *p > 0,05	7,92 ± 0,39 (7,09–8,75) *p < 0,001 †p < 0,001	6,50 ± 0,34 (5,77–7,23) *p < 0,01 †p < 0,001	5,62 ± 0,32 (4,94, 6,30) *p > 0,05 †p > 0,05
Разница с исх., %		–	–15,1	+52,9	+25,5	+8,5
Разница с контр., %		–	–	–33,9	–31,5	–5,9
Коэффициент А.А. Покровского				52,9		

Примечания: 1. Коэффициент А.А. Покровского в норме ≈ 50% (максимальный – 75%), выше 80%, как правило, свидетельствует о нарушении углеводного обмена [4]. 2. В скобках – доверительные границы при p = 0,05.

2. * + Сравнение показателей подопытных групп животных с исходными значениями по группе и контролем соответственно.

Исходя из того, что у интактных животных бензофуракаин не оказывает существенного влияния на уровень гликемии натощак, проявляя статистически значимую активность при ГТТ, выявленное действие скорее следует расценивать как нормогликемическое, нежели гипогликемическое.

Список литературы

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 704 с.
2. Бедросова К.А., Попков В.Л., Фаустов Л.А., Сычева Н.Л., Степанюк Г.И., Галенко-Ярошевский П.А. Бензофуракаин в терапии хронического генерализованного пародонтита / под ред. В.К. Леонтьева, П.А. Галенко-Ярошевского. – Краснодар: Просвещение-Юг, 2013. – 141 с.

3. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л., 1963. – 152 с.
4. Бузлама А.В., Николаевский А.В., Чернов Ю.Н., Сливкин А.И. Экспериментальная фармакология – принципы, модели, анализ. – Воронежский государственный университет. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета, 2013. – 363 с.
5. Галенко-Ярошевский П.А., Гукасов В.М., Гацуря В.В. Проблема коррекции окислительного гомеостаза в современной терапии заболеваний сердца и сосудов // Инноватика и экспертиза: научные труды Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт – Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы» (ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ). – М.: ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, 2014. – Вып. 1 (12). – С. 81–106.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. – М.: МИА, 2011. – 480 с.
7. Зеленская А.В., Галенко-Ярошевский П.А. Реамберин и рексод. Фармакотерапевтическая коррекция редуцированного кровообращения в коже при сахарном диабете. – Краснодар: Просвещение-Юг, 2013. – 202 с.
8. Костюк Г.Я. Фармакотерапия острого экспериментального панкреатита // Фармакология и токсикология. – Киев, 1986. – Вып. 21. – С. 62–64.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО Изд-во «Новая Волна», 2005. – С. 662.
10. Мелешкевич Т.А., Лучина Е.И., Лукашова М.Е. Двойной эффект актовегина в лечении поздних осложнений диабета // РМЖ. – 2011. – Т. 9, № 13. – С. 588–600.
11. Спасов А.А., Петров В.И., Чепляева Н.И., Ленская К.В. Фундаментальные основы поиска лекарственных средств для терапии сахарного диабета 2-го типа // Вестник РАМН. Актуальные вопросы эндокринологии. – 2013, № 2. – С. 43–49.
12. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А. Возможности мексикора при его использовании в составе комбинированной терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа // Клиническая медицина. – 2013, № 5. – С. 59–64.
13. Фомина Л.В., Бондарчук А.О. Спектр действия бензофуорокаина и перспективы его расширения // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 18–24.
3. Belenkiy M.L. Elementy kolichestvennoy otsenki farmakologicheskogo effekta [Quantifying elements of pharmacological effect]. L., 1963. 152 p.
4. Buzlama A.V., Nikolaevskiy A.V., Chernov Yu. N., Sliykin A.I. Eksperimentalnaya farmakologiya – printsipy, modeli, analiz [Experimental pharmacology – principles, models, analysis]. Voronezhskiy gosudarstvennyy universitet. Voronezh: Izdatelsko-poligraficheskiy tsentr Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta, 2013. 363 p.
5. Galenko-Yaroshevskiy P.A., Gukasov V.M., Gatsura V.V., Innovatika i ekspertiza. Nauchnye trudy Federalnogo gosudarstvennogo byudzhelnogo nauchnogo uchrezhdeniya «Nauchno-issledovatel'skiy institut – Respublikanskiy issledovatel'skiy nauchno-konsultatsionnyy tsentr ekspertizy» (FGBNU NII RINKTse) [Innovation and expertise. Scientific papers of federal state budgetary scientific institution «Scientific – researching institute – Republican research scientific-consulting centre for expertise» (FGBNU NII RINKTse)]. M.: FGBNU NII RINKTse, 2014. Vyp. 1(12), pp. 81–106.
6. Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharnyy diabet: ostrye i khronicheskie oslozhneniya [Diabetes mellitus: acute and chronic complications]. M.: MIA, 2011. 480 p.
7. Zelenskaya A.V., Galenko-Yaroshevskiy P.A. Reamberin i reksod. Farmakoterapevticheskaya korrektsiya reduitsirovannogo krovoobrascheniya v kozhe pri sakharnom diabete [Reamberin and reksode, Pharmacological correction of reduced blood flow in the skin in diabetes mellitus]. Krasnodar: Prosveshchenie-Yug, 2013. 202 p.
8. Kostyuk G.Ya. Farmakologiya i toksikologiya [Pharmacology and toxicology]. Kiev, 1986. Vyp. 21, pp. 62–64.
9. Mashkovskiy M.D. Lekarstvennyye sredstva. 15-e izdanie, pererabotannoe, ispravlennoe i dopolnennoe [Drugs. 15-th edition, revised, corrected and supplemented]. M.: OOO «Izdatelstvo Novaya Volna», 2005. 662 p.
10. Meleshkevich T.A., Luchina E.I., Lukashova M.E. RMZh. 2011. Vol. 9, no. 13, pp. 588–600.
11. Spasov A.A., Petrov V.I., Cheplyaeva N.I., Lenskaya K.V. Vestnik RAMN. Aktualnye voprosy endokrinologii [Herald of RAMS. Actual issue of endocrinology]. 2013, no. 2, pp. 43–49.
12. Statsenko M.E., Turkina S.V., Kosivtsova M.A. Klinicheskaya meditsina [Clinical medicine]. 2013, no. 5, pp. 59–64.
13. Fomina L.V., Bondarchuk A.O. Zhurnal anatomii i gistopatologii [Journal of anatomy and histopathology]. 2013. Vol. 2, no. 1, pp. 18–24.

References

1. Ametov A.S. Sakharnyy diabet 2 tipa. Problemy i resheniya [Diabetes mellitus 2 type. Problems and their solving]. M.: GEOTAR-Media, 2011. 704 p.
2. Bedrova K.A., Popkov V.L., Faustov L.A., Sysheva N.L., Stepanyuk G.I., Galenko-Yaroshevskiy P.A. Benzofurokain v terapii khronicheskogo generalizovannogo parodontita [Benzofurocainum in the treatment of chronic generalized parodontitis]. Pod red. V.K. Leonteva, P.A. Galenko-Yaroshevskogo. Krasnodar: Prosveshchenie-Yug, 2013. 141 p.

Рецензенты:

- Тюренков И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации, ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград;
- Спасов А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии, ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград.

УДК 616.441-003.822

ОЦЕНКА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ТИРЕОЦИТОВ ПРИ УЗЛОВОМ ЗОБЕ

Боташева В.С., Калоева А.А., Эркенова Л.Д.

ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»,

Владикавказ, e-mail: anna_kaloeva@mail.ru;

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет»,

Ставрополь, e-mail: Enver-V@list.ru

Работа выполнена на операционном материале щитовидных желез. Проведено макроскопическое и микроскопическое исследование 213 щитовидных желез. В исследованном материале преобладали женщины в соотношении 1:6. Узловой зоб наиболее часто встречался в возрастной группе от 30 до 40 лет (39%). В 171 случае (80%) обнаружены признаки пролиферации интрафолликулярного и экстрафолликулярного эпителия, а также пролиферации мало дифференцированных клеток. Пролiferация интрафолликулярного эпителия характеризуется гиперплазией тиреоцитов с образованием складок и сосочков, которые вдаются в полость фолликула. Сосочки образованы клетками фолликулярного эпителия. Пролiferация экстрафолликулярного эпителия характеризуется размножением клеток с образованием эпителиальных почеч, формированием подушек Сандерсона и мелких вторичных фолликулов. Пролiferация недифференцированных клеток характеризуется образованием узлов-регенератов эмбрионального (трабекулярного), фетального (микрофолликулярного) и папиллярного строения. На основании показателей гистологического, иммуногистохимического исследований и определения областей ядрышковых организаторов тиреоцитов выделены 3 степени пролиферации в узловых образованиях щитовидной железы. I степень пролиферации: отмечается пролиферация фолликулярного и экстрафолликулярного эпителия с образованием небольших подушечек Сандерсона и вторичных мелких фолликулов, пролиферативные процессы обнаружены в 30–35% фолликулов железы; индекс пролиферации Ki-67 составляет 15–20%; показатели ОЯОР $2,3 \pm 0,01$. II степень пролиферации: пролиферация фолликулярного и экстрафолликулярного эпителия с образованием крупных подушечек Сандерсона и обширных полей вторичных мелких фолликулов, пролиферация выявлена в 50% фолликулов железы; индекс пролиферации Ki-67 составил 50–55%; показатели ОЯОР от $2,3 \pm 0,01$ до $3,5 \pm 0,03$. III степень пролиферации: пролиферация фолликулярного и парафолликулярного эпителия, обнаруженная в 70–75% фолликулов; индекс пролиферации Ki-67 составил 70%; показатели ОЯОР свыше $3,5 \pm 0,03$.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреоциты, узловой зоб, пролиферация, экспрессия протенина Ki-67

RATING OF PROLIFERATIVE OF THYROCYTES IN NODULAR GOITER

Botasheva V.S., Kaloeva A.A., Erkenova L.D.

SBEI HPE «North Ossetian State Medical Academy», Vladikavkaz, e-mail: anna_kaloeva@mail.ru;

SBEI HPE «Stavropol State Medical University», Stavropol, e-mail: Enver-V@list.ru

Work performed on the operating material of the thyroid. A macroscopic and microscopic study of 213 thyroid glands. In the investigated material were women in a ratio of 1:6. Nodular goiter occurs most frequently in the age group from 30 to 40 years (39%). In the case of 171 (80%) showed signs of cell proliferation and intra follicular and extra follicular epithelial proliferation and undifferentiated cells. Proliferation intra follicular epithelium is characterized by hyperplasia of thyrocytes with the formation of folds and papillae which protrude into the lumen of the follicle. Papillae are formed by cells of the follicular epithelium. Epithelial proliferation extra follicular characterized cell multiplication to form epithelial kidney formation Sanderson pillows and small secondary follicles. The proliferation of undifferentiated cells characterized by the formation of the embryonic node-regenerates (trabecular), fetal (micro follicular) and papillary structures. Based on histological parameters, immunohistochemical studies and identify areas of nucleolar organizer thyrocytes allocated 3 degrees of proliferation in thyroid nodules. I degree of proliferation: marked proliferation of the follicular epithelium and extra follicular with the formation of small pads Sanderson and small secondary follicles proliferative processes found in 30–35% of follicles gland; proliferation index Ki-67 is 15–20%; indicators OYAOR $2,3 \pm 0,01$. Grade II proliferation: proliferation of the follicular epithelium and extra follicular to form large cushions Sanderson and vast fields of small secondary follicles, proliferation was detected in 50% of follicular cancer; proliferation index Ki-67 was 50–55%; indicators OYAOR from $2,3 \pm 3,5$ to $0,01 \pm 0,03$. Grade III proliferation: proliferation of the follicular epithelium and parafoollicular detected in 70–75% of follicles; proliferation index Ki-67 was 70%; indicators OYAOR over $3,5 \pm 0,03$.

Keywords: thyroid, thyrocytes, nodular goiter, proliferation, expression of Ki-67 protein

Частота заболеваний щитовидной железы, особенно среди населения, проживающего на территориях с радиоактивным загрязнением, постоянно нарастает. Более трети населения мира страдают различными формами тиреоидной патологии. По

данным исследователей, в ближайшие годы следует ожидать дальнейшего увеличения числа пациентов с этими заболеваниями. Рост тиреоидной патологии, особенно после Чернобыльской катастрофы, а также заметное влияние заболеваний щитовидной

железы на здоровье, работоспособность и качество жизни определяют повышенный интерес исследователей к дальнейшему изучению структуры и функции этого органа в условиях патологии (Д.Е. Шилин, Н.М. Швора и соавт., 2003; О.К. Хмельницкий, Н.М. Хмельницкая и соавт., 2004; П.С. Ветшев, К.Е. Чилингарида, А.В. Золкин и соавт., 2006; Л.П. Чурилов и соавт., 2008; N.R. Gallegos-Flores и соавт., 2008; R.V. Aristarkhov и др., 2010).

Узловые образования – самая частая патология щитовидной железы. Распространенность узловых поражений щитовидной железы, по оценкам разных исследователей, составляет от 3 до 7%. Заболеваемость узловым зобом прямо пропорциональна возрасту. Прирост заболеваемости составляет приблизительно 0,1% в молодом возрасте и постепенно достигает 2%. В группе лиц старше 35–40 лет распространенность узловых образований щитовидной железы достигает 46%. За последние 20 лет наблюдается значительное изменение в структуре патологии щитовидной железы с возрастанием удельного веса больных с нетоксическим зобом (В.Э. Ванушко, Н.С. Кузнецов и соавт., 2005; Ю.В. Иванов, И.В. Кацков, 2006).

Узловой зоб – собирательное клиническое понятие, объединяющее все пальпируемые очаговые образования в щитовидной железе, имеющие различные морфологические характеристики. Наиболее частым заболеванием (около 90%), протекающим с формированием узловых образований (узлов) щитовидной железы, является коллоидный, в разной степени пролиферирующий зоб, который по морфологии не относится к опухолям щитовидной железы. Термин «многоузловой зоб» целесообразно использовать при обнаружении в щитовидной железе 2 и более узловых образований (В. Семиков, 2002; В. Фадеев, 2002; Yushang Cui и др., 2002).

По мнению ряда авторов (И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев и соавт., 2005), патологическое и прогностическое значение узлового зоба сводится к относительно небольшому риску того, что узловое образование является злокачественной опухолью щитовидной железы; относительно небольшому риску значительного увеличения щитовидной железы со сдавлением окружающих органов и/или формированием косметического дефекта; более существенному риску развития функциональной автономии щитовидной железы и тиреотоксикоза через многие годы после формирования узлового зоба.

Учитывая факт значительного распространения узлового зоба на территории

Российской Федерации, наличия риска рецидива и малигнизации, возникает необходимость углубленного изучения пролиферативных процессов в щитовидной железе.

Цель исследования: определить характер и степень пролиферативной активности тироцитов при узловом зобе.

Задачи исследования:

1. Изучить патоморфологические изменения в щитовидной железе при узловом зобе.
2. Определить степень пролиферации тироцитов на основании показателей областей ядрышковых организаторов.
3. Выявить иммуногистохимические критерии пролиферативной активности тироцитов.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на операционном материале щитовидных желез в лаборатории кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО СтГМУ. Операционный материал получен у 213 больных во время операции на щитовидной железе в лечебных учреждениях г. Владикавказа.

Проводили макроскопическое и микроскопическое исследование материала. При макроскопическом исследовании определяли размеры, форму, цвет, консистенцию, состояние капсулы и вид на разрезе. Для гистологического исследования брали кусочки из всех узлов и подозрительных участков. Кусочки щитовидной железы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили в спиртах по возрастающей крепости, заливали в парафин по стандартной методике. Из парафиновых блоков на санном микротоме готовили срезы толщиной 5–6 мкм. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, толуидиновым синим, по Маллори, проводили ШИК-реакцию.

С целью выявления областей ядрышковых организаторов срезы окрашивали азотнокислым серебром по методу D. Plofon, J. Crocker.

Для иммуногистохимического исследования кусочки щитовидной железы фиксировали в 10% растворе забуференного формалина, готовили парафиновые блоки и делали серийные срезы с каждого блока толщиной 5 мкм. Иммуногистохимическое исследование проводили непрямым иммунопероксидазным методом с восстановлением антигенной специфичности.

Проведено морфометрическое исследование: измеряли площадь тироцитов в контрольной и основной группах.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 213 случаев мужчины составили 30 случаев (14%), женщины 183 случая (86%). Соотношение мужчин и женщин составило 1:6, что соответствует данным литературных источников. По возрасту материал распределился следующим образом (таблица).

Распределение материала по возрастным группам

Количество наблюдений	Возраст (в годах)								Всего
	0–10	11–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	Старше 70	
	–	–	19 8,9%	83 39%	78 36,7%	30 14%	3 1,4%	–	213

Узловой зоб наиболее часто встречается в возрастной группе от 30 до 50 лет. После 50 лет наблюдается постепенное снижение количества наблюдений.

Макроскопически узловой зоб представлен в виде одиночного, но чаще множественных узлов разной формы и размеров от 2–3 см в диаметре до 12–15 см. Чаще всего изменяется вся железа и представляет собой конгломерат узлов. Поверхность узлов гладкая, серовато-белого цвета, иногда дольчатая. На разрезе мягкой консистенции светло-коричневого цвета. Ткань узлов прозрачная, коллоидного вида. Почти все узлы инкапсулированы полностью или частично. Часто в узлах на разрезе обнаруживаются полости (кисты) разной величины и формы, одиночные или множественные.

При гистологическом описании зобно-измененных щитовидных желез обращали особое внимание на общий тип строения железы; распространение, диаметр и форму фолликулов; характер фолликулярного и интрафолликулярного эпителия; состояние коллоида, стромы и капсулы.

Узловой зоб характеризуются избыточным накоплением коллоида и растяжением фолликулов, что является основной причиной увеличения щитовидной железы. Это так называемый «стационарный» зоб. Однако в определенной части наблюдений увеличение железы происходит за счет пролиферации тироцитов, т.е. так называемый «пролиферирующий» зоб.

В 171 (80%) случае из 213 исследований обнаружен пролиферирующий зоб. Пролиферирующие зобы чаще встречались у женщин. Выявлены следующие формы зобной пролиферации: пролиферация интрафолликулярного эпителия с образованием внутрифолликулярных сосочковых структур; пролиферация экстрафолликулярного эпителия с образованием подушечек Сандерсона; пролиферация малодифференцированных клеток с образованием узлов разного строения (трабекулярного, микрофолликулярного, папиллярного и др.).

Пролиферация интрафолликулярного эпителия в узловых (многоузловых) коллоидных зобах происходит путем деления фолликулярных клеток (тироцитов) с последующим увеличением размеров фолликулов. В увеличенных фолликулах образу-

ются складки и сосочки разной величины и формы, которые вдаются в полость фолликулов. В пролиферирующих зобах число складок и сосочков увеличивается. Сосочки состоят из эпителиальных клеток, бывают разной формы и величины. В узловых зобах сосочковая пролиферация эпителия носит очаговый характер. Интрафолликулярная пролиферация наиболее выражена в многоузловых зобах.

Экстрафолликулярная пролиферация характеризуется образованием эпителиальных почеч, которые оттесняют базальную мембрану, формируются крупные подушечки Сандерсона. В дальнейшем в подушечках Сандерсона образуются мелкие вторичные фолликулы. Во вторичных фолликулах начинается синтез тиреоглобулина, накапливается коллоид и образуются микрофолликулы.

Пролиферативные процессы в узловых зобах бывают разной степени выраженности, что проявляется увеличением количества и размеров сандерсоновых подушек.

В многоузловом зобе чаще всего узлы имеют разное строение, что придает щитовидной железе своеобразный полиморфный вид. Некоторые узлы значительно отличаются от остальных узлов и приобретают структуры, построенные в виде трабекул, сосочков или фетальных фолликулов. В данном случае отмечается пролиферация малодифференцированных клеток с образованием узлов-регенератов.

Встречаются узлы, образованные тяжями из мелких тироцитов с круглым гиперхромным ядром. Тяжи разделены тонкими прослойками соединительной ткани.

Описанные узлы чаще всего хорошо инкапсулированы, имеют равномерно выраженную соединительнотканную строму. Образование таких обособленных и четко инкапсулированных узлов происходит, по-видимому, вследствие пролиферации эпителиальных клеток эмбрионального зачатка. Эмбриональные клетки являются предшественниками тироцитов. Подобная пролиферация свидетельствует о высокой пролиферативной активности в железе. Изредка встречаются скопления эпителиальных тяжей без капсулы в толще многоузлового зоба.

Встречаются узлы, состоящие из малодифференцированных мелких фолликул,

высланных кубическим эпителием, которые похожи на гистологическую структуру щитовидной железы в фетальном (плодном) периоде. В большинстве микрофолликулов коллоид отсутствует, небольшая часть фолликулов заполнена жидким эозинофильным коллоидом.

В описанных узлах строма образована рыхлой волокнистой соединительной тканью, в центре таких узлов определяется отек и гиалиноз. По периферии узла определяются мелкие фолликулы, высланные низким призматическим эпителием.

В пролиферирующих зобах встречаются узлы папиллярного строения. Они образованы крупными фолликулами, содержащими коллоид и наличием сосочковых структур. Сосочки образованы эпителиальными клетками кубической или призматической формы с базалью расположенными ядрами. Строма сосочков образована соединительной тканью с наличием капилляров.

Таким образом, пролиферирующий зоб характеризуется выраженной интрафолликулярной и экстрафолликулярной пролиферацией эпителия, пролиферацией малодифференцированных клеток с образованием узлов-регенератов трабекулярного (эмбрионального), фетального (микрофолликулярного) и папиллярного строения. Гистологическое строение пролиферирующего зоба – это узловой или многоузловой зоб.

Полученные результаты позволили выявить 3 степени пролиферации в узловых образованиях щитовидной железы:

I степень:

- отмечается пролиферация фолликулярного и экстрафолликулярного эпителия с образованием небольших подушечек Сандерсона и вторичных мелких фолликулов. Пролiferативные процессы обнаружены в 30–35% фолликулах железы;

- индекс пролиферации Ki-67 составляет 15–20%;

- показатели ОЯОР $2,3 \pm 0,01$.

II степень:

- пролиферация фолликулярного и парафолликулярного эпителия с образованием крупных подушечек Сандерсона и обширных полей вторичных мелких фолликулов. Пролiferация выявлена в 50% фолликулов железы;

- индекс пролиферации Ki-67 составил 50–55%;

- показатели ОЯОР от $2,3 \pm 0,01$ до $3,5 \pm 0,03$.

III степень:

- пролиферация фолликулярного и парафолликулярного эпителия, обнаруженная в 70–75% фолликулов;

- индекс пролиферации Ki-67 составил 70%;

- показатели ОЯОР свыше $3,5 \pm 0,03$.

Первая степень зобной пролиферации не является фактором риска рецидива зоба после оперативного вмешательства на щитовидной железе.

Вторая степень зобной пролиферации служит фактором риска рецидива зоба. Признаков возможной малигнизации при данной степени пролиферации не выявлено.

Третья степень пролиферации служит достоверным признаком рецидива зоба и возможной малигнизации узлов-регенератов. Эту стадию, на наш взгляд, можно рассматривать как предраковую и оценивать как дисплазию III степени.

Выводы

Результаты исследования операционного материала щитовидных желез показали, что узловой (многоузловой) зоб является наиболее частой формой эндемического зоба в йоддефицитном регионе Северной Осетии – Алании. В 70% случаев в узловом зобе обнаружены пролиферативные процессы, которые характеризуются пролиферацией фолликулярного эпителия, экстрафолликулярного эпителия, а также формированием узлов-регенератов в виде долек трабекулярного, микрофолликулярного (фетального) и папиллярного строения. Площадь ядер тиреоцитов в очагах пролиферации увеличивается от 26,3 до 78,3 мкм². Параметры областей ядрышковых организаторов в очагах пролиферации составили $3,5 \pm 0,05$ экспрессия протеина Ki-67 повысилась от 15 до 35%. Оценивая в совокупности перечисленные показатели, мы выделили 3 степени пролиферации тиреоидного эпителия. Третья степень пролиферации является наиболее тяжелой. Полученные данные указывают на высокую вероятность рецидива узлового зоба.

Список литературы

1. Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С., Гарбузов П.И., Фадеев В.В. Рак щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. – 2005. – Т. 51. – № 4. – С. 43–53.

2. Ветшев П.С., Чилингарида К.Е., Золкин А.В., Веснин С.Г., Габаидзе Д.И., Банный Д.А. Радиотермометрия в диагностике заболеваний щитовидной железы // Хирургия. – 2006. – № 6. – С. 54–58.

3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Герасимов Г.А., Ветшев П.С. и соавт. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба // Пробл. эндокринологии. – 2005. – Т. 51. – № 5. – С. 40–42.

4. Иванов Ю.В., Кацков И.В. Морфофункциональное состояние щитовидной железы у больных с нетоксическим зобом в отдаленном послеоперационном периоде // Анналы хирургии. – 2006. – № 6. – С. 5–9.

5. Семиков В. Современные принципы лечения больных с узловым зобом // Врач. – 2002. – № 7. – С. 7–12.

6. Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М., Трофимова Т.Н., Парусов Ю.Ю., Голимбиевская Т.А. Роль цитологического и гистологического исследований в диагностике заболеваний щитовидной железы у лиц, подвергшихся воздействию радиации // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50, № 6. – С. 695–699.

7. Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Смирнов В.В., Утехин В.И. Отдаленные последствия влияния Чернобыльской аварии на щитовидную железу жителей г. Санкт-Петербурга // Материалы I Российского съезда по хронобиологии и хрономедицине с международным участием, Владикавказ, 15–17 окт., 2008. – Владикавказ. – 2008. – С. 89.

8. Шилин Д.Е., Швора Н.М., Пыков М.И., Ибрагимова Г.В., Кротков Ф.Ф., Рябых А.В., Панкратова Т.С., Касаткина Э.П. Роль гормонального анализа в нозологической диагностике и в контроле терапии врожденного первичного гипотиреоза // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 8. – С. 11–16.

9. Aristarkhov R.V., Puzin D.A., Aristarkhov V.G. et al. Epidemiology of thyroid disturbances after the Chernobyl disaster // Онкология-XXI: Материалы I Итало-российской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии 5 Международной научной конференции «Онкология – XXI век», 14 Международной научной конференции «Здоровье нации – XXI век», Сполето, 23–29 мая, 2010. – 2010. – С. 15–17.

10. Gallegos-Flores N.R., Godoy-Lozano E.E., Alonso-Rubio M.A., González-Rubio M., Ojeda-Gallegos M.E., Frago-Morales L.E. Incidencia de hipotiroidismo congénito en San Luis Potosí // Reu. mex. Pediat. 2008. – 75, № 1. – P. 5–8.

11. Yushang Cui, Zhiyong Zhang, Shanqing Li et al. Diagnosis and surgical management for retrosternal thyroid mass // Chin. Med. Sci. J. – 2002. – 17, № 3. – P. 173–177.

v otдалennom posleoperacionnom periode // Annaly hirurgii. 2006. no. 6. pp. 5–9.

5. Semikov V. Sovremennye principy lecheniya bolnyh s uzlovym zobom // Vrach. 2002. no. 7. pp. 7–12.

6. Hmelnickij O.K., Hmelnickaya N.M., Trofimova T.N., Parusov YU.YU., Golimbievskaya T.A. Rol citologicheskogo i gistologicheskogo issledovanij v diagnostike zabojevanij shchitovidnoj zhelezy u lic, podvergshihya vozdejstviyu radiacii // Voprosy onkologii. 2004. T. 50, no. 6. pp. 695–699.

7. CHurilov L.P., Stroeв YU.I., Smirnov V.V., Utekhin V.I. Otdalennye posledstviya vliyaniya CHernobylskoj avarii na shchitovidnyuyu zhelezu zhitelej g. Sankt-Peterburga // Materialy I Rossijskogo sezda po hronobiologii i hromomedicine s mezhdunarodnym uchastiem, Vladikavkaz, 15-17 okt., 2008. Vladikavkaz. 2008. pp. 89.

8. SHilin D.E., SHvora N.M., Pykov M.I., Ibragimova G.V., Krotkov F.F., Ryabyh A.V., Pankratova T.S., Kasatkina E.H.P. Rol gormonalnogo analiza v nozologicheskoi diagnostike i v kontrole terapii vrozhdennoгo pervichnogo gipotireoza // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2003. no. 8. pp. 11–16.

9. Aristarkhov R.V., Puzin D.A., Aristarkhov V.G. et al. Epidemiology of thyroid disturbances after the Chernobyl disaster // Onkologiya-XXI: Materialy I Italo-rossijskoj nauchnoj konferencii po onkologii i ehndokrinnoi hirurgii 5 Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii «Onkologiya XXI vek», 14 Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii «Zdorove nacji XXI vek», Spoleto, 23-29 maya, 2010. 2010. pp. 15–17.

10. Gallegos-Flores N.R., Godoy-Lozano E.E., Alonso-Rubio M.A., González-Rubio M., Ojeda-Gallegos M.E., Frago-Morales L.E. Incidencia de hipotiroidismo congénito en San Luis Potosí // Reu. mex. Pediat. 2008. 75, no. 1. pp. 5–8.

11. Yushang Cui, Zhiyong Zhang, Shanqing Li et al. Diagnosis and surgical management for retrosternal thyroid mass // Chin. Med. Sci. J. 2002. 17, no. 3. pp. 173–177.

References

1. Vanushko V.E.H., Kuznecov N.S., Garbuzov P.I., Fadeev V.V. Rak shchitovidnoj zhelezy // Probl. ehndokrinol. 2005. T. 51. no. 4. pp. 43–53.

2. Vetshev P.S., CHilingaridi K.E., Zolkin A.V., Vetsn S.G., Gabaidze D.I., Bannyj D.A. Radiotermometriya v diagnostike zabojevanij shchitovidnoj zhelezy // Hirurgiya. 2006. no. 6. pp. 54–58.

3. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V., Gerasimov G.A., Vetshev P.S. i soavt. Klinicheskie rekomendacii rossijskoj associacii ehndokrinologov po diagnostike i lecheniyu uzlovogo zoba // Probl. ehndokrinologii. 2005. T. 51. no. 5. pp. 40–42.

4. Ivanov YU.V., Kackov I.V. Morfofunkcionalnoe sostoyanie shchitovidnoj zhelezy u bolnyh s netoksicheskim zobom

Рецензенты:

Коробкеев А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь;

Бондарь Т.П., д.м.н., профессор, директор Института живых систем, зав. кафедрой медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации, ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь.

УДК 616-082:351.74/.76

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ**Бурыкин И.М., Хафизьянова Р.Х.***ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, e-mail: pharmdoc@yandex.ru*

Переход РФ к рыночной экономике в 1991 году сопровождался повышением смертности и снижением рождаемости, что привело к отрицательному приросту населения. Механизмы этого явления до конца не изучены. Настоящее исследование было проведено с целью анализа динамики смертности населения и влияния на нее социальных факторов за 1992–2012 годы. Демографические данные и показатели социального благополучия населения получены при анализе общедоступных баз данных. Было выявлено, что показатель денежных доходов населения, доля доходов от оплаты труда, индекс Джини не коррелировали с показателем общей смертности населения. Динамику, сходную с изменением общей смертности населения, имел показатель доли населения с доходами ниже прожиточного минимума, который коррелирует с уровнем бедности в стране. Построенные нами регрессионные модели зависимости смертности населения от доли населения ниже прожиточного минимума были достоверными, и их анализ позволил констатировать, что снижение доли населения ниже прожиточного минимума на 1% соответствует снижению смертности населения от всех причин на 20–25 человек на 100 тысяч населения. В 2013 году вклад фактора бедности в смертность населения составил 30%. Структурный анализ показал, что изменение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и внешних причин соответствовало изменению доли населения с доходами ниже прожиточного минимума, тогда как для новообразований такой закономерности не регистрировалось. Проведенное нами исследование свидетельствует о роли социальных факторов в смертности и необходимости их учета при разработке государственных и региональных программ социального развития. Следует подчеркнуть, что для снижения смертности населения необходимо улучшение уровня жизни, использование мер поддержки социально неблагополучных слоев общества.

Ключевые слова: демография, социальные факторы, смертность населения**INFLUENCE OF SOCIAL FACTORS ON POPULATION MORTALITY****Burykin I.M., Khafisyanova R.K.***Department of pharmacology, Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: pharmdoc@yandex.ru*

Transfer Russian Federation to the new economic system in 1991 raised mortality and decreased birth rate. As a result, from 1992 to 2012 growth population of Russia Federation was negative. The mechanism of this phenomenon do not clearly understood. This Investigation analyzed patterns of death rate changes for the period 1992–2012 years, the role of social factors in this process, correlation mortality rate and standard of living, poverty level. A retrospective study was based on data from national and WHO database. This research did not show correlation between mortality rate and money income of the country's population, the share of income from wage. Graphic analysis revealed identical patterns of changes population mortality and the share of the population with incomes below the subsistence minimum. We produce a regression model for the period 1995–2001 and 2002–2013 years. Mathematical model shows that 1% decrease the percentage of the population with incomes under the subsistence minimum correspond with decrease population mortality to 20–25 person on 100000 populations. In 2013 this social factor accounts for 30% deaths in the Russian Federation. This survey discovered that the percentage of the population with incomes under the subsistence minimum correlated with cardiovascular mortality and deaths from external campaigns. No correlation found in mortality from neoplasms. This study demonstrated the role of social factor and poverty in population mortality. This factor must be considered in governments programs.

Keywords: demography, social factor, mortality, death rate

Конец 20-го века во всех развитых странах ознаменовался существенным изменением смертности населения и ее структуры. В Советском Союзе и странах Европы с 50-х до 90-х годов наблюдалось постепенное снижение смертности. Общепринято, что эти явления были связаны с развитием системы здравоохранения, внедрением новых медицинских технологий, повышением доступности лекарственных препаратов (ЛП) для населения [8].

При распаде Советского Союза и перехода к либеральной рыночной экономике в России произошли существенные демографические сдвиги. Повышение смерт-

ности при снижении рождаемости привело к отрицательному приросту населения в РФ с 1991 года. Этот феномен описан в литературе как «Русский крест» [8]. Отрицательные тенденции сохранялись на протяжении двадцати лет, начиная с 2013 года прирост населения РФ стал положительным.

Несмотря на значительное число работ в данной области причины смертности остаются до конца не раскрытыми, поэтому разработка путей снижения смертности остается актуальной задачей медицины.

С целью анализа закономерностей изменения смертности населения в последние годы и влияние социальных факторов

на эти показатели было проведено настоящее исследование динамики смертности населения в РФ за 1992–2013 годы и оценка роли социальных факторов.

Материалы и методы исследования

Демографические данные и показатели социального благополучия населения получены при анализе базы данных ВОЗ «Здоровье для всех» (data.euro.who.int), баз данных и ежегодных отчётов Федеральной службы государственной статистики РФ (www.gks.ru) с 1992 по 2013 годы. В исследование включены демографические (общая смертность и смертность по отдельным классам причин) и социальные (денежные доходы населения, доля доходов от оплаты труда, индекс Джини, доля населения с доходами ниже прожиточного минимума (ПМ)). На основе данных строились динамические ряды, их графическая визуализация. Для анализа значимости трендов использовали кумулятивный Т-критерий.

Проводилось построение линейных регрессионных моделей и оценка их достоверности. Анализ проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0 [9].

Результаты исследования и их обсуждение

За последние 20 лет повышение показателя смертности населения происходило неоднозначно. Максимальные значения этого показателя регистрировались в 1994 и 2003 году и составляли 15,6 и 16,4 человек на тысячу населения соот-

ветственно. Начиная с 2003 года регистрировалось достоверное однонаправленное снижение этого показателя. Однако при сравнительной оценке смертности населения ряда стран и РФ было выявлено, что этот показатель оставался более высоким в РФ, чем в странах Европы. По базе данных ВОЗ показатель смертности населения стран в 2010 году составлял: в Финляндии – 573,77; Франции – 500,62; Италии – 478,12 чел. на 100 тыс. населения. Это позволяет констатировать значительные резервные возможности снижения смертности населения в нашей стране. По данным отечественных демографов высокая смертность населения РФ может быть связана с высокой распространённостью факторов риска, таких как потребление алкоголя, табакокурение, недостаточным финансированием здравоохранения и низким качеством медицинской помощи [8].

На рис. 1 представлены показатели смертности населения от всех причин и значения индекса Джини за период 1992–2013 годов. Анализ графиков, представленных на рис. 1 отражает наличие определённых закономерностей изменения смертности. Динамика смертности имела два периода повышения: 1992–1994 и 1998–2003, а также два периода снижения: 1994–1998 и 2003–2013 годы.

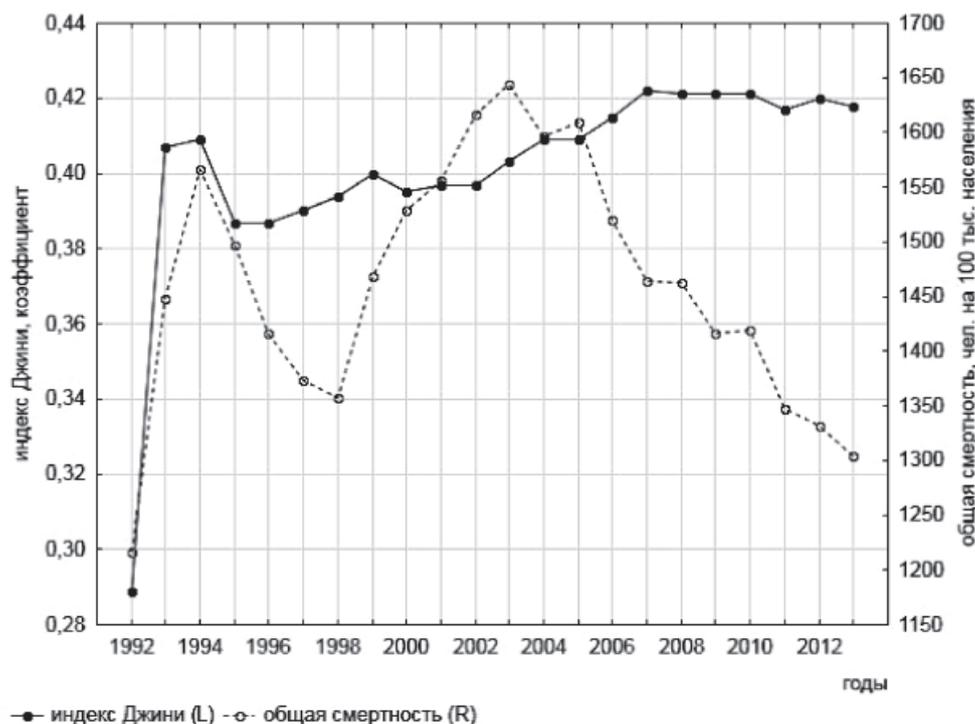


Рис. 1. Динамика смертности населения от всех причин и коэффициент Джини за период 1992–2013 гг.

Если сопоставить данные изменения с социальными факторами, можно отметить следующие закономерности. По данным литературы в 1992 году уровень жизни резко ухудшился в связи с переходом на рыночную экономику и изменением экономического строя [2]. Кризис 1998 года был связан с банковской сферой и сопровождался девальвацией национальной валюты, снижением заработной платы и покупательной способности населения [11]. После этих событий наблюдался подъем уровня смертности населения. Это свидетельствует о влиянии социальных кризисов на демографические показатели [4].

Для анализа гипотезы была проведена оценка корреляции уровня смертности и различных показателей уровня жизни. Общепринято связывать с благосостоянием населения группу показателей, основными из которых являются: денежные доходы населения, доля доходов от оплаты труда, индекс Джини и др. Визуальный анализ графиков изменения показателей во времени не выявил какой-либо взаимосвязи показателя смертности населения со значениями индекса Джини (рис. 1). Сходные разнонаправленные тенденции наблюдались при сопоставлении исследуемого показателя с денежными доходами населения, долей доходов от оплаты труда. Показатель доли населения с доходами ниже ПМ и общей

смертности населения имели сходную динамику (рис. 2).

Для проверки достоверности исследуемой связи и ее количественной оценки были построены регрессионные кривые для 1995–2001 и 2002–2013 годов (рис. 3).

На основе данных регрессионного анализа были построены следующие уравнения:

$$y = 977,06 + 19,08 \cdot x$$

$$(r = 0,80; p = 0,029; r^2 = 0,64);$$

$$y = 1090,50 + 25,51 \cdot x$$

$$(r = 0,88; p = 0,0001; r^2 = 0,78).$$

Анализ этих регрессионных уравнений позволяет сделать выводы о вкладе социального фактора в смертность населения: снижение доли населения ниже прожиточного минимума на 1% соответствует снижению смертности населения от всех причин на 20–25 человек на 100 тыс. населения. То есть снижение уровня бедности сопровождается снижением смертности населения государства. Если полагать отсутствие фактора бедности, т.е. отсутствие населения с доходами ниже прожиточного минимума (показатель регрессионной кривой равен 0), то смертность составит 977,06 и 1090,50 чел. на 100 тыс. населения.

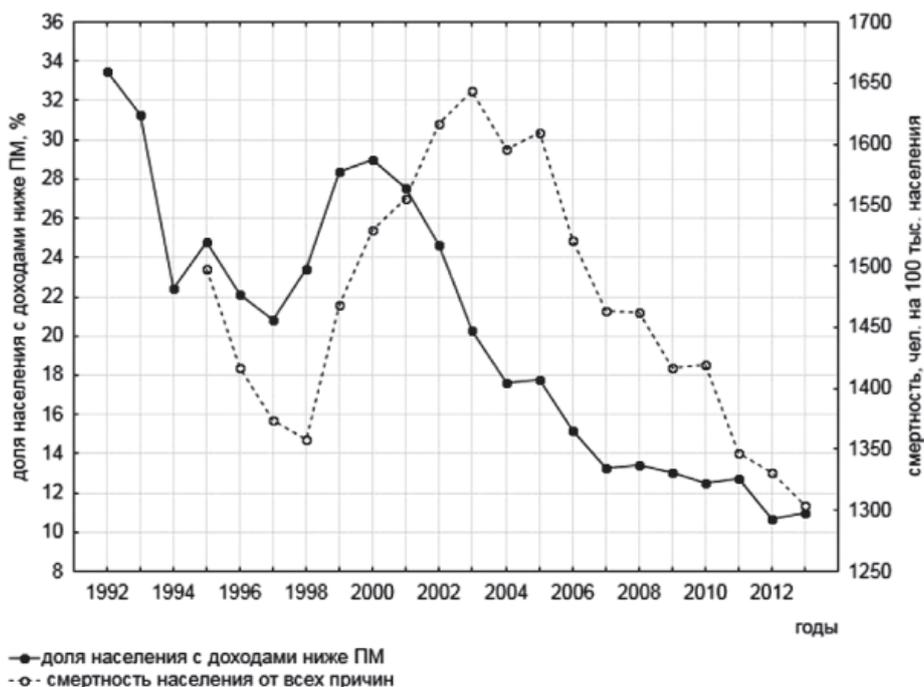


Рис. 2. Динамика смертности населения от всех причин и доля населения с доходами ниже ПМ за период 1992–2013 гг.

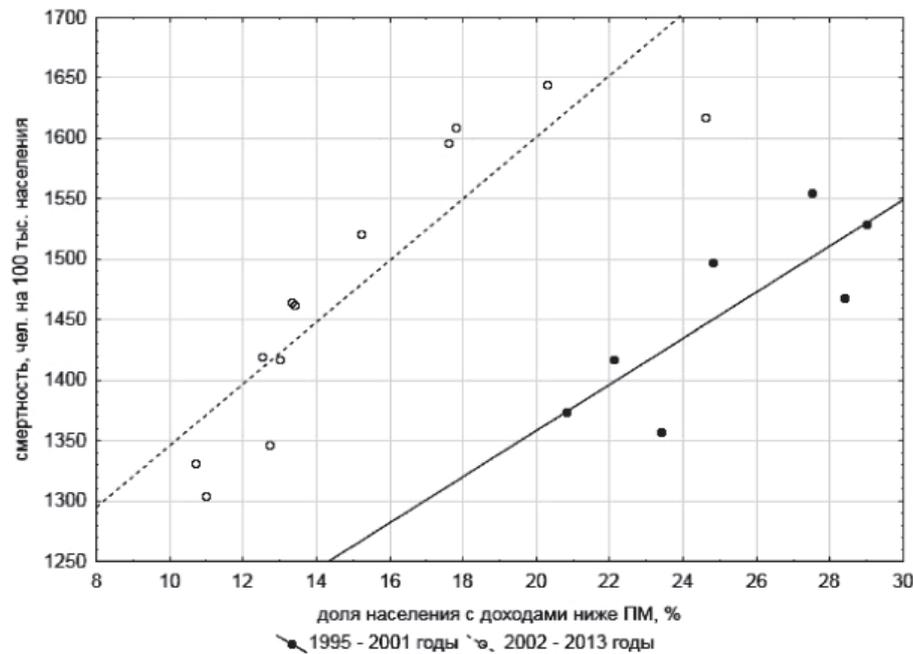


Рис. 3. Регрессионный анализ и модель зависимости смертности населения от всех причин от доли населения с доходами ниже прожиточного минимума

Влияние низкого уровня жизни на повышение смертности населения изучено во многих зарубежных исследованиях. Проведённые нами ранее исследования также выявили, что страны с высоким уровнем валового национального продукта (ВВП) на единицу населения (ЕН) (GDP per capita) имеют более высокую ожидаемую продолжительность жизни (ОПЖ) [10]. Влияние уровня жизни на смертность имеет свою специфику. Для стран с переходной экономикой связь между ОПЖ и ВВП ЕН была значимой только на первых этапах реформ в 1989–1994 годы [4]. По нашим данным, в этом периоде наблюдались аномальные изменения – снижение доли населения с доходами ниже ПМ сопровождалось ростом смертности (рис. 2).

Предполагалось, что снижение уровня жизни должно затрагивать социально незащищённые слои населения: дети, лица пенсионного возраста – и повышение уровня смертности должно наблюдаться в первую очередь в этих категориях. Было выявлено, что в развивающихся странах (Бразилии, Индии) взаимосвязь между смертностью и уровнем дохода реализуется в большей степени среди детей и старших возрастных групп населения [15]. При анализе динамики детской смертности в странах «постсоветского блока» эта закономерность не была подтверждена. При практически неизменной детской смертности основной ее

прирост наблюдался среди трудоспособного населения [4]. Подобный «парадокс смертности» не может быть объяснён только с позиции падения доходов населения на фоне кризиса.

Одна из проблем сопоставления закономерностей, полученных в зарубежных исследованиях, заключается в том, что критерии и определение бедности в РФ, странах Европы, Канады и США различаются. В РФ принят нормативный критерий прожиточного минимума, который учитывает минимально необходимый для жизни набор продуктов, товаров и услуг. ПМ учитывает лишь минимальный набор лекарственных препаратов для лечения хронических заболеваний. В европейских странах, Канаде, США критерий бедности основан также на минимальном уровне дохода, устанавливаемого в зависимости от среднего дохода в данном регионе или по стране. При таком подходе уровень бедности в РФ несколько занижен [7, 12].

Для понимания влияния «бедности» на структуру смертности были изучены зависимости показателей смертности от болезней системы кровообращения, новообразований и внешних причин от доли населения с доходами ниже ПМ. Было выявлено, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и внешних причин соответствует изменению доли населения с «низкими» доходами (рис. 4, 5). Для новообразований такой закономерности не регистрируется (рис. 6).

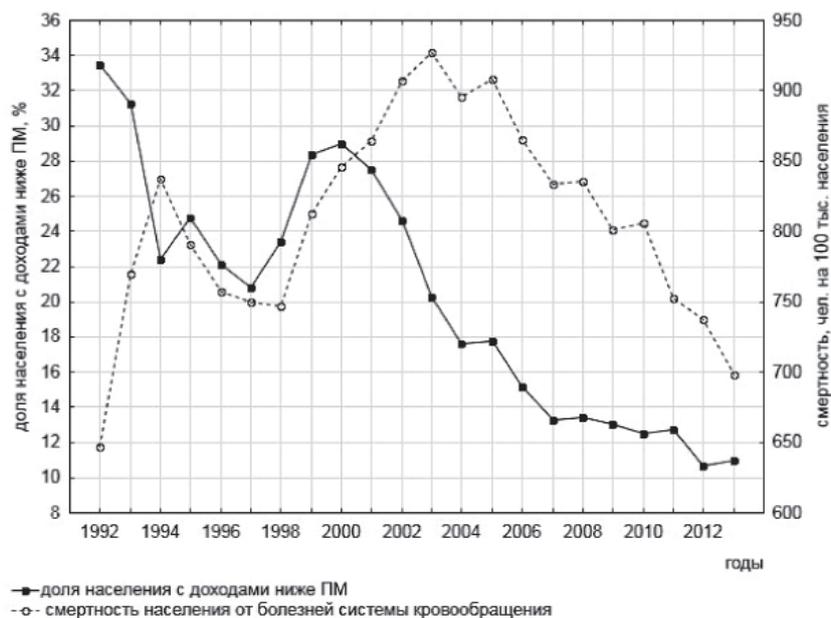


Рис. 4. Показатели смертности от болезней системы кровообращения и доли населения с доходами ниже ПМ за период 1992–2013 гг.

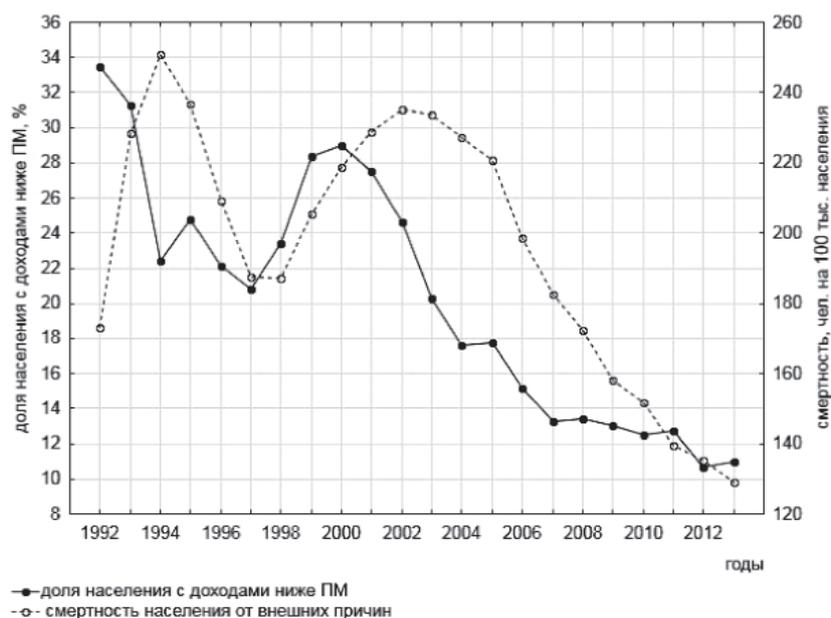


Рис. 5. Показатели смертности от внешних причин и доли населения с доходами ниже ПМ за период 1992–2013 гг.

Роль низкого уровня жизни в развитии сердечно-сосудистых заболеваний описана в литературе [4, 13]. Однако остаются неясными причины этого явления. Большое число работ в качестве основной причины высокой смертности выдвигают широкую распространённость факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): артериальная гипертония (АГ), курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни, ожирение, хроническое

психоэмоциональное перенапряжение [1]. По мнению других исследователей, распространённость факторов риска в РФ не превышает показателей европейских стран и основным фактором является эффективность системы здравоохранения [6]. Подобное различие в понимании механизмов смертности порождает противоречия в необходимых направлениях реформ, которые должны включать меры не только медицинского, но и социального характера.

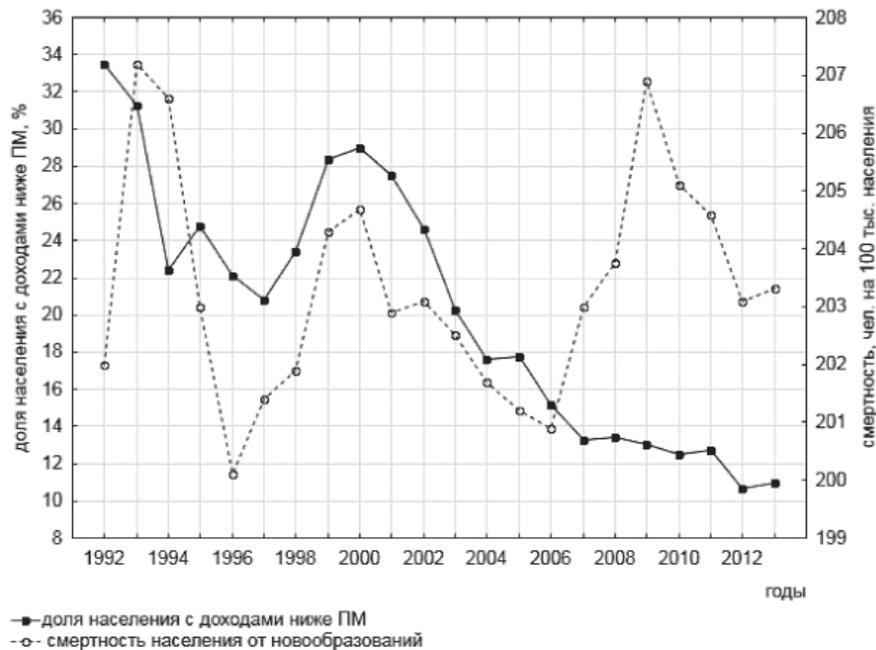


Рис. 6. Показатели смертности от новообразований и доля населения с доходами ниже ПМ за период 1992–2013 гг.

На основании получения дохода ниже установленного порога в европейских странах принимается решение о расширении мер социальной поддержки, в том числе оказание дополнительной медицинской помощи (например, включение в страховку стоматологической помощи) и лекарственное страхование (получение субсидий на покупку ЛП). В США доход ниже федерального уровня бедности является основанием для получения государственной системы медицинского страхования [12]. В РФ система лекарственного страхования отсутствует и бесплатно предусмотрено обеспечение ЛП только стационарной помощи. На амбулаторном этапе для лечения хронических заболеваний население покупает лекарственные препараты за собственный счёт. Основанием для получения безвозмездных (льготных) препаратов является вхождение в список льготников, основным критерием которого является наличие инвалидности. Соответственно для населения с доходами ниже прожиточного минимума и не имеющего инвалидность доступность лекарств ограничена. Это сопровождается снижением compliance к приёму ЛП, хронизации и утяжелению течения заболевания. Определённый вклад в снижение доступности медицинской помощи для малоимущих слоёв вносит либерализация рынка лекарственных препаратов и оказания медицинских услуг

учреждениями здравоохранения. Соответственно одной из возможных причин парадоксального повышения смертности от ССЗ является заниженный уровень бедности (скрытая бедность) и отсутствие лекарственного страхования, которые опосредуют несбалансированное питание, отсутствие профилактики и недоступность лекарственных препаратов для лечения и профилактики заболеваний. При переходе на рыночные механизмы хозяйственной деятельности в РФ необходимо повышение эффективности механизмов поддержки населения.

Определённая закономерность связана с волнообразным характером смертности. Длина периода повышения общей смертности после кризиса составляет около трех – пяти лет. После кризиса 1991 года смертность населения возрастала в течение трех лет, до 1994 года. Дефолт 1998 года сопровождался ростом смертности в течение пяти лет, завершившимся в 2003 году. По мнению ряда авторов, указанные факты свидетельствуют о комплексности влияния социальной нестабильности на смертность, которое объясняют сменой политического курса государства, трансформацией системы здравоохранения от бюджетной к страховой, снижением покупательной способности населения, повышением доступности алкоголя, снижением доступности медицинской помощи за счёт либерализации [4, 7, 8, 14].

Мнение относительно роли качества медицинской помощи и снижения покупательной способности населения не объясняет, почему при советской системе здравоохранения, имевшей меньше ресурсы и определённые дефекты организации, прирост населения был положительным, а смертность ниже многих стран Европы, в том числе Германии. Употребление алкоголя и другие вредные факторы имеют распространённость в РФ, сопоставимую со странами Европы, имеющими низкие показатели смертности [6].

По нашему мнению, снижение уровня жизни способствует повышению социального стресса в обществе, что сопровождается ростом «скрытой» заболеваемости ССЗ, максимум смертности от которой приходится на 3–5 год после кризиса, когда умирает основная часть «пострадавшего» населения. Следует учитывать и искажения статистики смертности в эти периоды, связанные с отнесением к смертности от ССЗ случаев гибели от употребления психоактивных веществ, в том числе алкоголя, случаев внезапной смерти (в половине случаев внезапной смерти у мужчин была скрытая ишемическая болезнь сердца) или смерти на дому без морфологического подтверждения [3]. Негативный социальный фон характеризуется «психическим» неблагополучием, который повышает заболеваемость и смертность от ССЗ. По данным органов государственной статистики, показатель заболеваемости депрессией, которая рассматривается как самостоятельный фактор риска кардиологических заболеваний, в 1991 году составлял 11,1 чел., а к 1997 году снизился до 2,5 чел. на 100 тыс. населения. В пользу роли снижения уровня жизни в развитии психогенных факторов и повышении смертности свидетельствует также увеличение смертности от насильственных причин [3, 8].

ВОЗ определила семь ведущих факторов риска, вносящих основной вклад в преждевременную смертность населения: повышенное артериальное давление (35,5%), дислипидемия (23%), курение (17,1%), несбалансированное питание (12,9%), ожирение (12,5%), злоупотребление алкоголем (11,9%), низкая физическая активность (9%) [8]. Однако эти данные рассчитаны на основе анализа популяций благополучных стран Европы без учёта социальных факторов. Полученная в нашем исследовании математическая модель смертности населения позволяет сделать заключение о том, что в 2013 году фактор уровня жизни (11% населения с доходами ниже ПМ) внёс около 30% в структуру смертности. По оценке

Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в России в течение 2013 года социальные факторы стали причиной более 144,1 тыс. случаев смерти занятого населения (76%) и более 5,8 млн случаев заболеваний (35%) [5].

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости снижения смертности населения не только на основе мер медицинского характера: борьба с факторами риска (контроль артериального давления, борьба с ожирением и гиподинамией и т.д.), повышения качества медицинской помощи, но и улучшения уровня жизни населения и поддержки социально неблагополучных слоёв общества. Необходимо использовать методы психологической поддержки населения и противодействия «стрессу». В периоды экономических кризисов необходима разработка и внедрение комплексных региональных программ противодействия социальной дезадаптации населения и снижения смертности. Результаты исследования позволяют сделать вывод о необходимости учёта социальных факторов при планировании региональных программ развития здравоохранения. Перечень факторов, влияющих на смертность населения, необходимо дополнить показателем доли населения с доходами ниже ПМ и включить его в перечень индикаторов оценки социально-экономического состояния регионов.

Список литературы

1. Бойцов С.А., Балыгин М.М. Заболеваемость, инвалидность и смертность от сердечно-сосудистой патологии в Российской Федерации // *Федеральный Справочник Здравоохранение России*. – 2006. – Т. № 8. – С. 434–438.
2. Бойков В.Э. Социально-политические факторы развития российского общества // *Социологические исследования*. – 1995. – № 11. – С. 43–52.
3. Димов А.С., Герцен К.А., Максимов Н.И. Медико-философский анализ ситуации смертности в России // *Проблемы экспертизы в медицине*. – 2014. – Т. 53. – № 1. – С. 14–19.
4. Кинг Л., Стаклер Д. Массовая приватизация и рост смертности в посткоммунистических странах // *Мир России*. – 2007. – Т. 16. – № 3. – С. 112–131.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014. – 191 с.
6. Рагозин А.В., Кравченко Н.А., Розанов В.Б. Эффективность национальной системы здравоохранения: соответствует ли используемая модель финансирования здравоохранения объективным условиям страны // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2013. – № 5. – С. 3–8.
7. Рудакова О., Шатунова Н. Малообеспеченность и бедность населения как угроза экономической безопасности России // *Управление персоналом*. – 2008. – № 10. – С. 50–52.
8. Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России. Что надо делать: научное обоснование «Стратегии развития здра-

воохранения РФ до 2020 года». – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 96 с.

9. Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. – Казань: Медицина, 2006. – 374 с.

10. Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н. Сравнительная оценка эффективности систем здравоохранения различных стран // Вестник Санкт-Петербургского Университета Серия 11 Медицина. – 2013. – № 2. – С. 214–221.

11. Ширнаева С.Ю. Макроэкономическая стабилизация после кризисов 1998 и 2008 годов: статистический аспект // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 12–3. – С. 666–669.

12. Ayanian J.Z. Michigan's Approach to Medicaid Expansion and Reform // *N. Engl. J. Med.* 2013. – Vol. 369. – P. 1–3.

13. Reddy K.S., Yusuf S. Emerging Epidemic of Cardiovascular Disease in Developing Countries // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – № 6. – P. 596–601.

14. Stuckler D., King L., McKee M. Mass privatisation and the post-communist mortality crisis: a cross-national analysis // *The Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – № 9661. – P. 399–407.

15. The impact of changing health indicators on infant mortality rates in Brazil, 2000 and 2005 // *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health.* – 2009. – Vol. 26. – № 6. – P. 478–484.

References

1. Bojcov S.A., Balygin M.M. *Federal'nyj Spravochnik Zdravooxranenie Rossii.*, 2006, vol.8, 2006. pp. 434–438.

2. Bojkov V.Je. *Sociologicheskie Issledovanija*, 1995, no. 11, pp. 43–52.

3. Dimov A.S., Gercen K.A., Maksimov N.I. *Problemy Jekspertizy V Medicine*, 2014, vol. 53, no. 1, pp. 14–19.

4. King L., Stakler D. *Mir Rossii*, 2007, vol. 16, no. 3, pp. 112–131.

5. *O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2013 godu: Gosudarstvennyj doklad* [On the state sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2013: State report]. Moscow, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2014. 191 p.

6. Ragozin A.V., Kravchenko N.A., Rozanov V.B. *Zdravooxranenie Rossijskoj Federacii*, 2013, no. 5, pp. 3–8.

7. Rudakova O., Shatunova N. *Upravlenie Personalom*, 2008, no. 10, pp. 50–52.

8. Ulumbekova G.Je. Zdravooxranenie Rossii. Chto nado delat': nauchnoe obosnovanie «Strategii razvitiya zdavooxranenija RF do 2020 goda» [Health Russia. What to do: The Scientific Basis «Strategy for the Development of Health of the Russian Federation until 2020»]. Moscow, GEOTAR Media, 2010. 96 p.

9. Hafizyanova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva G.N. *Matematicheskaja statistika v jeksperimental'noj i klinicheskoj farmakologii* [Mathematical Statistics in Experimental and Clinical Pharmacology], Kazan, Medicine, 2006. 374 p.

10. Hafiz'janova R.H., Burykin I.M., Aleeva G.N. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta Serija 11 Medicina*, 2013, no. 2, pp. 214–221.

11. Shirnaeva S.Ju. *Fundamental'nye Issledovanija*, 2011, no. 12–3, pp. 666–669.

12. Ayanian J.Z. Michigan's Approach to Medicaid Expansion and Reform. *N. Engl. J. Med.* 2013, vol. 369, p. 1–3.

13. Reddy K.S., Yusuf S. Emerging Epidemic of Cardiovascular Disease in Developing Countries *Circulation*, 1998, v. 97, no. 6, pp. 596–601.

14. Stuckler D., King L., McKee M. Mass privatisation and the post-communist mortality crisis: a cross-national analysis. *The Lancet*, 2009. v. 373, no. 9661, pp. 399–407.

15. Volpe, F.M., M.M. Abrantes, F.D. Capanema, J.G. Chaves. The impact of changing health indicators on infant mortality rates in Brazil, 2000 and 2005. *Rev. Panam. Salud Pública Pan Am. J. Public Health*, 2009, v. 26, no. 6. pp. 478–484.

Рецензенты:

Шулаев А.В., д.м.н., доцент кафедры менеджмента в здравоохранении ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Казань;

Байкеев Р.Ф., д.м.н., профессор кафедры биохимии, ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Министерства здравоохранения и социального развития, г. Казань.

УДК 616.37-008.6-082-052

ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР МУКОВИСЦИДОЗА

¹Водовозова Э.В., ¹Леденева Л.Н., ¹Дубовой Р.М., ¹Калмыкова А.С.,
¹Пустабаева М.С., ¹Пономарева Т.А., ²Енина Е.А.

¹ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет»,
Ставрополь, e-mail: vodovozovaev@mail.ru;

²ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», Ставрополь

Обследование проведено 203 детям с заболеваниями, протекающими с бронхообструктивным синдромом, в возрасте от 1 месяца до 18 лет в период с 1999 по 2013 годы (81 пациент со смешанной формой муковисцидоза (МВ), 54 – атипичной пневмонией (АП), 68 – обструктивным бронхитом (ОБ) с рецидивирующим течением). Заболеваемость МВ в Ставропольском крае (СК) в 2013 году составила 0,89 на 10000 детского населения. В 2007 г. при проведении неонатального скрининга группу риска составили 3 ребенка, в 2009 г. – 2 ребенка, в 2010 г. – 3 детей, в 2011 г. – 2 ребенка, в 2012 – 6 детей. В 2013 году в СК неонатальный скрининг проведен 37 452 детям; у 250 он оказался ложноположительным, а у 10 пациентов диагноз МВ подтвержден генетически. Распространенность МВ по уточненным данным неонатального скрининга в СК составила 1 на 3745, по РФ – 1 на 10498 новорожденных. Мониторинг состояния здоровья больных МВ выявил необходимость поиска новых дополнительных современных маркеров для улучшения диагностики, в качестве которых исследовались липидный профиль и элементный статус пациентов. Сравнительный анализ изменений метаболизма липидов и элементов у детей, страдающих смешанной формой МВ, АП и ОБ, позволяет рекомендовать выявленные нами изменения лизофосфотидилхолина мембран эритроцитов, хиломикрон, пре-β-липопротеидов, B^{+3} , Na^{+} и Pb^{+4} в качестве дополнительных маркеров при постановке диагноза «муковисцидоз».

Ключевые слова: муковисцидоз, липидный спектр, элементный статус, дети

CHANGES OF ELEMENTS STATUS AND LIPID METABOLISM AS AN ADDITIONAL DIAGNOSTIC MARKER OF CYSTIC FIBROSIS

¹Vodovozova E.V., ¹Ledeneva L.N., ¹Dybovoy R.M., ¹Kalmykova A.S.,
¹Pustabaeva M.S., ¹Ponomareva T.A., ²Enina E.A.

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: vodovozovaev@mail.ru;

²Regional children's Clinical Hospital, Stavropol

A survey of 203 children with diseases, flowing with bronchial obstruction syndrome aged 1 month to 18 years in the period from 1999 to 2013 years (81 patients with a mixed form of cystic fibrosis (CF), 54-atypical pneumonia (AP), 68-obstructive bronchitis (OB) with recrudescence). The incidence of CF in the Stavropol region in 2013 was 0,89 per 10000 population of children. In 2007 the neonatal screening identified risk group of 3 children, 2009 – 2 child, 2010 – 3 children, 2011 – 2 child, 2012 – 6 children. In 2013 neonatal screening held of 37452 children; the 250 it was questionable, and 10 patients diagnosed with CF confirmed genetically. The prevalence of CF on the specified data neonatal screening in the Stavropol region amounted to 1 at 3745, in the Russian Federation – 1 on 10498 newborns. Monitoring the health status of patients with CF has identified the need to find new, more modern markers to improve diagnostics, which investigated the lipid profile and elements status of patients. The comparative analysis of changes in lipid metabolism and elements in children suffering from a mixed form of CF, AP and OB to recommend lizofosfotidilholin of erythrocyte membranes, hilomikrons, pre-β-lipoprotein, B^{+3} , Na^{+} and Pb^{+4} as additional tokens when making a diagnosis of cystic fibrosis.

Keywords: cystic fibrosis, lipid spectrum, elements status; kids

Муковисцидоз, или кистофиброз поджелудочной железы – наследственное, аутосомно-рецессивное заболевание, впервые описанное в 1911 году Гарродом и Хартлем в Великобритании [4, 8, 9].

В настоящее время ранняя диагностика заболевания остается важным вопросом, так как только в случае своевременного адекватного лечения можно рассчитывать на качественную и продолжительную жизнь данного контингента больных [7].

В 1995 году на базе детского инфекционного отделения ГБУЗ СК «Краевая

детская клиническая больница» (КДКБ) г. Ставрополя была выделена специализированная палата для оказания медико-социальной помощи детям с МВ, организован консультативно-диагностический прием в Межрегиональной медико-генетической консультации на базе Ставропольского краевого клинического диагностического центра при методическом руководстве Российского центра муковисцидоза.

В 2007 году организовано пульмонологическое отделение в КДКБ г. Ставрополя. В отделении оказывается специализированная

помощь детям и подросткам, больным МВ, обеспечивается лабораторная диагностика МВ на основе потового теста, проводится лечение и реабилитация детей и подростков, больных МВ.

С 2006 года в СК введен неонатальный скрининг МВ, призванный осуществлять раннюю его диагностику. С 2008 года начата работа по внедрению регистра больных МВ, который позволил систематизировать случаи заболевания, количество плановых и экстренных госпитализаций, динамику физического и психоэмоционального развития больного ребенка, течение болезни в зависимости от проводимой терапии.

Тем не менее, несмотря на огромные достижения в области МВ, остаются нерешенными многие жизненно важные вопросы, в первую очередь низкая выявляемость и поздняя диагностика, а затем неполное лекарственное обеспечение, реабилитация и социальная адаптация [2]. Все вышеизложенное предопределило цель наших исследований.

Цель исследования: определить дополнительные диагностические маркеры для верификации диагноза «муковисцидоз» у детей.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе пульмонологического отделения и консультативной поликлиники ГБУЗ СК КДКБ г. Ставрополя в 1999–2013 годы.

В исследуемую группу вошли 203 ребенка в возрасте от 1 месяца до 18 лет с бронхолегочной патологией, протекавшей с бронхообструктивным синдромом. Среди них 81 пациент со смешанной формой МВ, 54 – с атипичной пневмонией (АП), 68 – с обструктивным бронхитом с рецидивирующим течением (ОБ).

Все исследования проводились после подписания информационного согласия пациентов и/или родителей. Всем пациентам было проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. Критерием рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома являлось его повторение более 3–4 раз в год.

Контрольную группу составили дети того же возраста, не страдающие хроническими заболеваниями и не относящиеся к группе часто болеющих детей (61 ребенок). Показатели липидов, их транспортных форм сыворотки крови и мембран эритроцитов, у данной группы детей мы приняли за норму и использовали в качестве контроля. Контролем количественного содержания уровней микроэлементов в волосах у детей служили нормативы микроэлементов у здоровых детей РФ и СК [6].

В стационаре пациентам было выполнено рутинное лабораторно-инструментальное обследование. Определение спектра липидов сыворотки крови и их транспортных форм, липидного и фосфолипидного состава мембран эритроцитов у детей с МВ, АП и ОБ проводилось методом тонкослойной хроматографии.

Для исследования элементного статуса использовались волосы обследуемых детей. Исследования проводились методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, утвержденным МЗ РФ в 2003 г. [1, 3, 5].

Все сведения о больном заносились в «Регистр больного МВ», разработанный в ГУ Медико-генетического научного центра РАМН, Российском центре муковисцидоза, НИИ Пульмонологии ФМБА России, и проводились планомерно и при обострении заболевания, не менее 1 раза в 3 месяца.

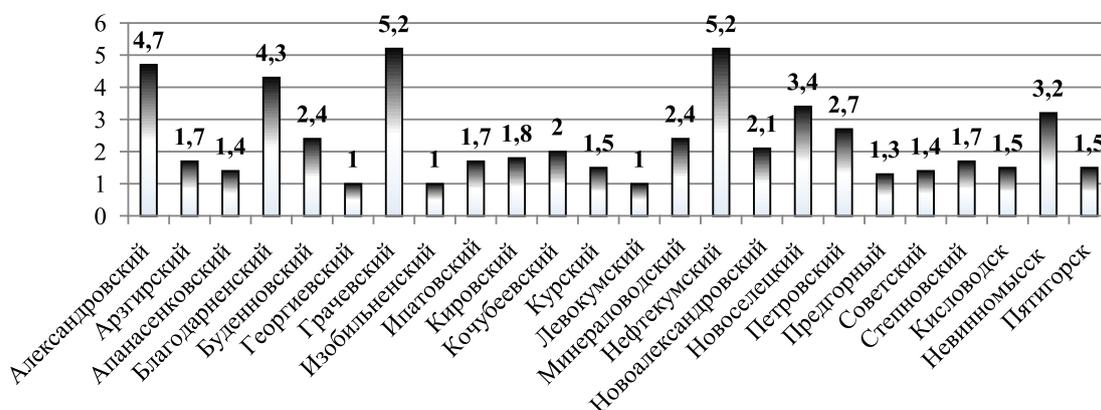
Полученные результаты внесены в единый реестр (база данных), который обработан с помощью статистического пакета программ Statistica 6.0 (StatSoftInc., США) и пакета программных приложений Microsoft Excel (MicrosoftCorp., США).

Данные являются репрезентативными и достоверными с позиции доказательной медицины.

Результаты исследования и их обсуждение

За период с 1999 по 2013 год в г. Ставрополе проживало 3 детей, страдающих МВ, а в Ставропольском крае – 93 человека. Заболеваемость МВ в СК в 2013 году составила 0,89 на 10000 детского населения.

Эпидемиология МВ среди детского населения городов и районов СК представлена на рисунке.



Эпидемиология МВ среди детского населения городов и районов Ставропольского края за период с 1999 по 2013 гг.

В 2006 году в СК внедрен в практику неонатальный скрининг МВ. За это время выявлено 19 детей, у которых в последующем был верифицирован диагноз МВ. Следует отметить, что проведение неонатального скрининга до 2013 года не привело к принципиальному увеличению количества больных, так, в 2007 г. группу риска составили 3 ребенка, в 2009 г. – 2 ребенка, в 2010 г. – 3 детей, в 2011 г. – 2 ребенка, в 2012 г. – 6 детей.

В 2013 году в СК неонатальный скрининг проведен 37 452 детям; у 250 он оказался ложноположительным, а у 10 пациентов диагноз МВ подтвержден генетически.

Распространенность МВ по уточненным данным неонатального скрининга составила 1 на 3745 (табл. 1), что выше показателя по РФ, согласно которому распространенность данного заболевания составляет 1 на 10498 новорожденных.

Таблица 1

Распространенность муковисцидоза в Ставропольском крае

Частота МВ по количеству диагностированных больных	Частота МВ по данным неонатального скрининга
1:4204	1:3745

Таким образом, мониторинг состояния здоровья больных МВ выявил необходимость поиска новых дополнительных современных маркеров для улучшения диагностики данного заболевания, в качестве

которых исследовались липидный профиль и элементный статус.

При проведении сравнительного анализа показателей липидного обмена у детей с целью дифференциальной диагностики МВ АП и ОБ были выявлены 3 наиболее значимые фракции липидов, фосфолипидов и ЛП-протеидов сыворотки крови и липидов и фосфолипидов мембран эритроцитов (лизофосфотидилхолин мембран эритроцитов (ЛФТХм), хиломикронны (ХМ) и пре-β-липопротеиды (пре-β-ЛП)) из изучаемых 25 показателей (табл. 2).

Для оптимизации диагностики МВ особенного внимания заслуживает изменение ЛФТХ мембран эритроцитов. Уровень данной фракции во много раз выше при смешанной форме МВ, чем при других бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся обструктивным синдромом инфекционной этиологии. Резкое увеличение значения ЛФТХм указывает на нестабильность клеточной мембраны у пациентов с МВ. Высокий уровень ХМ объясняется необходимостью поддержания гомеостаза, нарушением процессов всасывания в кишечнике, уменьшением буферной роли легких, а изменения уровня пре-β-ЛП еще раз свидетельствуют о тяжести воспалительного процесса при МВ по сравнению с АП и ОБ.

Таким образом, сравнительный анализ изменений метаболизма указанных 3 фракций у изучаемого контингента детей позволяет рекомендовать для оптимизации диагностики МВ исследование наиболее значимых показателей: ЛФТХм, ХМ и пре-β-ЛП.

Таблица 2

Показатели наиболее значимых фракций липидного обмена у детей, страдающих смешанной формой муковисцидоза, атипичной пневмонией и обструктивным бронхитом с рецидивирующим течением до лечения (M ± m)

Показатели	Контрольная группа (n = 61)	Больные МВ (n = 81)	Больные АП (n = 54)	Больные ОБ (n = 68)
ЛФТХм (%)	2,1 ± 0,1	16,5 ± 0,8*	9,1 ± 1,1	4,3 ± 0,6
ХМ (%)	0,4 ± 0,01	2,2 ± 0,2*	1,4 ± 0,5	0,6 ± 0,01
пре-β-ЛП (%)	0,3 ± 0,01	0,9 ± 0,3*	0,6 ± 0,4	0,4 ± 0,01

Примечание. * – p ≤ 0,05 в сравнении с контрольной группой.

Таблица 3

Показатели наиболее значимых микроэлементов в волосах у детей, страдающих смешанной формой муковисцидоза, атипичной пневмонией и обструктивным бронхитом с рецидивирующим течением (M ± m)

Показатели (мкг/г)	Контрольная группа (n = 61)	Больные МВ (n = 81)	Больные АП (n = 54)	Больные ОБ (n = 68)
B	2,50 ± 0,03	8,20 ± 1,20*	1,45 ± 0,02	1,37 ± 0,18
Na	325,00 ± 2,47	2767,66 ± 27,53*	355,29 ± 32,43	326,33 ± 9,21
Pb	2,50 ± 0,02	1,91 ± 0,19*	2,75 ± 0,03	2,75 ± 0,01

Примечание. * – p ≤ 0,05 в сравнении с контрольной группой.

При изучении элементного статуса особенно обратили на себя внимание стойкие достоверные изменения уровней натрия, бора и свинца (табл. 3).

У пациентов, страдающих смешанной формой МВ, уровни V^{+3} , Na^{+} в волосах достоверно повышены, а показатель Pb^{+4} – снижен ($P \leq 0,001$, $P \leq 0,01$ соответственно) по сравнению с контролем.

Анализ изменений элементного статуса в волосах у детей, страдающих АП и ОБ, показал, что уровень Na^{+} не отличается от контроля, V^{+3} – достоверно снижен и Pb^{+4} – достоверно повышен ($P \leq 0,001$) по сравнению со здоровыми детьми. Эти показатели прямо противоположны выявленным изменениям данных элементов при смешанной форме МВ.

Таким образом, определение V^{+3} , Na^{+} и Pb^{+4} в волосах больных детей, в клинике которых зафиксирован рецидивирующий бронхообструктивный синдром инфекционного генеза, приобретает важное значение для проведения дифференциальной диагностики МВ, АП и ОБ.

Заключение

Сравнительный анализ изменений метаболизма липидов и элементов у детей, страдающих смешанной формой муковисцидоза, атипичной пневмонией и обструктивным бронхитом с рецидивирующим течением, позволяет рекомендовать выявленные нами изменения ЛФТХм, ХМ, пре- β -ЛП, V^{+3} , Na^{+} и Pb^{+4} в качестве дополнительных маркеров при постановке диагноза «муковисцидоз».

Список литературы

1. Дубовой Р.М. Особенности элементного гомеостаза при действии неблагоприятных факторов и его немедикаментозная коррекция: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 37 с.
2. Намазова Л.С. Муковисцидоз: вчера, сегодня, завтра: научно-практическая конференция / Л.С. Намазова, О.И. Симонова // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т.6., № 1. – С. 93–95.
3. Скальный А.В. Диагностика и профилактика микроэлементозов с учетом результатов медико-экологической экспертизы / А.В. Скальный // Основы системного анализа в эколого-гигиенических исследованиях / под ред. В.Г. Маймулова, С.В. Нагорного, А.В. Шаброва. – СПб.: СПб ГМА им. И.И. Мечникова, 2000. – С. 175–200.
4. Фейжельсон Ж. Опыт наблюдения за 251 больным за 53 года педиатрической и амбулаторной практики / Ж. Фейжельсон, И. Пеко // Муковисцидоз у детей и взрослых: сб. статей и тезисов VIII национального конгресса. – Ярославль, 2007. – С. 11–18.
5. Щука С. Физическое развитие детей с муковисцидозом / С. Щука, О. Турку // Муковисцидоз у детей и взрослых: сб. статей и тезисов X национального конгресса. – Ярославль, 2011. – С. 92.

6. Элементный статус населения России. Часть 3. Элементный статус Северо-Западного, Южного и Северо-Кавказского федеральных округов / под ред. А.В. Скального, М.Ф. Кисилевой. – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ – СПб», 2012. – 448 с.

7. Bouffard, Ch. Genetics screening and Assisted Procreation Ethical and Special consideration / Ch. Bouffard // SVB, ACFQ. – 2007. – № 31. – P. 4–7.

8. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis. A center based analysis / C. Johnson, S.M. Butler, M.W. Konstan [et al.] // Chest. – 2003. – № 123. – P. 207.

9. Management of patients with cystic fibrosis. Observation, nutrition, gastroenterology and metabolism / Consensus conference // ArchPediatr. – 2003. – № 10 (Suppl. 3). – P. 382–97.

References

1. Dubovoj R.M. Osobennosti jelementnogo gomeostaza pri dejstvii neblagoprijatnyh faktorov i ego nemedikamentoznaja korrakcija: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2009. 37 p.

2. Namazova L.S. Mukoviscidoz: vchera, segodnja, zavtra: nauchno-prakticheskaja konferencija / L.S. Namazova, O.I. Simonova // Peditricheskaja farmakologija. 2009. T.6., no. 1. pp. 93–95.

3. Skalnyj A.V. Diagnostika i profilaktika mikrojelementozov s uchetov rezultatov mediko-jekologicheskoy jekspertizy / A.V. Skalnyj // Osnovy sistemnogo analiza v jekologo-gigienicheskikh issledovanijah / pod red. V.G. Majmulova, S.V. Nagornogo, A.V. Shabrova. SPb.: SPb GMA im. I.I. Mechnikova, 2000. pp. 175–200.

4. Fejzhelson Zh. Opyt nabljudenija za 251 bolnym za 53 goda peditricheskoy i ambulatornoj praktiki / Zh. Fejzhelson, I. Peko // Mukoviscidoz u detej i vzroslyh: sb. statej i tezisov VIII nacionalnogo kongressa. Jaroslavl, 2007. pp. 11–18.

5. Shhuka S. Fizicheskoe razvitie detej s mukoviscidozom / S. Shhuka, O. Turku // Mukoviscidoz u detej i vzroslyh: sb. statej i tezisov H nacionalnogo kongressa. Jaroslavl, 2011. pp. 92.

6. Jelementnyj status naselenija Rossii. Chast 3. Jelementnyj status Severo-Zapadnogo, Juzhnogo i Severo-Kavkazskogo federalnyh okrugov / pod red. A.V. Skalnogo, M.F. Kisilevoj. SPb.: Medkniga «JeLBI SPb», 2012. 448 p.

7. Bouffard, Ch. Genetics screening and Assisted Procreation Ethical and Special consideration / Ch. Bouffard // SVB, ACFQ. 2007. no. 31. pp. 4–7.

8. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis. A center based analysis / C. Johnson, S.M. Butler, M.W. Konstan [et al.] // Chest. 2003. no. 123. pp. 207.

9. Management of patients with cystic fibrosis. Observation, nutrition, gastroenterology and metabolism / Sensus conference // ArchPediatr. 2003. no. 10 (Suppl. 3). pp. 382–97.

Рецензенты:

Бондарь Т.П., д.м.н., профессор, директор института живых систем, заведующая кафедрой медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации, ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь;

Безроднова С.М., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», г. Ставрополь.

УДК 612.017.1: 618.146-006.6-085

**ОПЫТ КОНСТРУИРОВАНИЯ ДЕНДРИТНО-КЛЕТОЧНОЙ ВАКЦИНЫ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

**Водолажский Д.И., Меньшенина А.П., Двадненко К.В., Новикова И.А.,
Златник Е.Ю., Бахтин А.В., Моисеенко Т.И., Селютина О.Н., Франциянц Е.М.**
*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, e-mail: dvodolazhsky@gmail.com*

На основании морфологических и иммунофенотипических критериев показана возможность получения зрелых ДК методом их генерации из МНК крови доноров и больных. К 9-м суткам культивирования в присутствии GM-CSF, IL-4 и TNF- α , а также лизата культуры HeLa происходит утрата мембранных маркеров моноцитов (CD14, CD1a) при нарастании количества клеток, экспрессирующих маркеры ДК (CD83, CD86), что сопровождается характерными для ДК морфологическими признаками (приобретением многоугольной, отростчатой и веретеновидной формы). В этот срок наблюдения маркеры зрелых ДК экспрессированы на 99,6% (CD83) и 99,9% (CD86) клеток. Добавление лизата культуры HeLa в последние 2 дня культивирования ДК не угнетает их дифференцировку, а напротив, потенциально может являться фактором ее стимуляции.

Ключевые слова: рак шейки матки, дендритные клетки (ДК), иммунофенотипирование

**EXPERIENCE OF DENDRITIC CELL VACCINE DESIGN
FOR CERVICAL CANCER TREATMENT**

**Vodolazhskiy D.I., Menshenina A.P., Dvadnenko K.V., Novikova I.A., Zlatnik E.Y.,
Bakhtin A.V., Moiseenko T.I., Selyutina O.N., Frantsiyants E.M.**
*Rostov Research Oncologic Institute of Ministry of Health, the Russian Federation,
Rostov-on-Don, e-mail: dvodolazhsky@gmail.com*

In our study we generated mature dendritic cell (DC) from peripheral blood monocytes (PBMC) of healthy donors and cervical cancer patients. The method of cultivating DC from PBMC in the presence of GM-CSF, IL-4, TNF- α and HeLa lysate has been worked out. Up to the nine day of cultivating PBMC lacked monocytoid CD14 and CD1a molecules, expression of CD83 and CD86 elevated, accompanying with specific morphological features (acquisition of fusiform, polygonal, branched form). At the late stage mature DC markers CD83 and CD86 expressed in 99,6% and 99,9% of cells respectively. Adding of HeLa lysate in last 2 days of cultivating can stimulate the DC differentiation.

Keywords: cervical cancer, dendritic cells (DC), immunophenotyping

Разработка методов лечения злокачественных опухолей с помощью клеточных технологий, в частности иммунотерапии, является одним из приоритетных направлений в онкологии. В настоящее время в мире ведется более 300 клинических испытаний по использованию вакцин на основе стволовых и дендритных клеток для лечения онкологических заболеваний, из которых 232 в США и только 3 в России (согласно данным U.S. National Institutes of Health (clinicaltrials.gov)). В НИИ клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск) разработаны и готовы к клиническим испытаниям специфические вакцины на основе активированных дендритных клеток, сенсibilизированных опухолевыми антигенами, против рака молочной железы, колоректального рака, рака простаты и яичника [1]. В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (С-Петербург) ведутся исследования по разработке и применению вакцин для иммунотерапии меланомы [2]. Оптимизация технологии и стандартизация получения

противоопухолевых вакцин на основе аутологичных дендритных клеток, диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Применение клеточных технологий для иммунотерапии онкологических заболеваний может способствовать преодолению резистентности опухоли к химиотерапии и повышению эффективности лечения больных [4, 5, 6].

Среди современных направлений в области вакцинотерапии злокачественных опухолей следует отметить расширение нозологических форм, подлежащих этому методу лечения, а также оптимизацию методов получения дендритноклеточных вакцин и протоколов их применения. Представляется значительной вероятностью того, что рак шейки матки, в возникновении которого, как известно, велика роль вирусной инфекции, в частности ВПЧ высокого онкогенного риска, окажется чувствительным к иммунотерапии, например вакцинации дендритно-клеточными вакцинами.

Дендритные клетки (ДК) являются профессиональными антиген-представляющими клетками, участвующими в иммунном ответе благодаря своей способности активировать не только «наивные» CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты, но и Т-клетки памяти паракортикальных зон периферических лимфоидных органов. В связи с центральной ролью в формировании иммунных реакций изучение ДК является не только крайне важной фундаментальной, но и прикладной медико-биологической задачей. Имеющиеся в современной литературе данные свидетельствуют о значительном уменьшении количества ДК в опухолевой ткани, а также их функциональной неполноценности. В настоящее время разработаны методы получения дендритных клеток из CD34⁺ костномозговых миелоидных предшественников и моноцитов периферической крови.

Целью данной работы является отработка метода получения зрелых дендритных клеток из крови доноров и больных раком шейки матки для получения ДК-вакцины.

Материалы и методы исследования

Для получения фракции мононуклеарных клеток (МНК) периферической крови использовали ЭДТА-стабилизированную кровь 3-х здоровых женщин (доноров) и 3-х больных раком шейки матки (РШМ) в количестве 50 мл. Возраст доноров составлял 25, 34 и 65 лет; возраст больных 34, 36 и 39 лет.

Работу с клетками человека на всех этапах проводили в стандартных условиях стерильного модуля в ламинарно-потоковом шкафу II класса биологической защиты. Дендритные клетки получали из периферической крови с использованием стандартной процедуры [3]. В качестве ростовой среды использовали среду CellGroDC с добавлением 50 мкг/мл гентамицина, ростовых факторов и факторов дифференцировки GM-CSF (72 нг/мл) и IL-4 (20–45 нг/мл). На 3-й и 5-й день культивирования добавляли свежую порцию GM-CSF (72 нг/мл) и IL-4 (20–45 нг/мл). На 7-й день культивирования клетки из одного флакона использовали для анализа иммунофенотипа незрелых ДК на проточном цитометре. Во второй флакон добавляли ростовые факторы и факторы дифференцировки GM-CSF (72 нг/мл), IL-4 (20–45 нг/мл) и TNF-α (20 нг/мл), а также клеточный лизат культуры клеток HeLa в качестве антигенной нагрузки из расчета 3 клетки культуры HeLa на 1 дендритную клетку. Спустя 48 часов клетки снимали скрепером и после подсчета и анализа жизнеспособности в камере Горяева выполняли иммунофенотипирование зрелых ДК с помощью проточного цитометра путем выделения на графиках популяции МНК-ДК и очистки её от дебриса и лимфоцитов с помощью меток CD45, CD3, CD4, CD8, CD16+56, CD19. Оценка стадии созревания мононуклеаров производилась с помощью антител к CD1a, CD11c, CD14, CD33, CD38, CD83, CD86, HLA-DR.

Характеристика больных

Больная № 1 (34 года) 3 курса полихимиотерапии (ПХТ) в предоперационном периоде, курс дистанционной гамма-терапии (ДГТ). Операция: нервосберегающая экстирпация матки с придатками и верхней

третью влагалища, тазовая лимфаденэктомия. Кровь взята в послеоперационном периоде.

Больная № 2 (36 лет) 2 курса ХТ в предоперационном периоде, курс иммунотерапии препаратом «аллокин-альфа». Операция: нервосберегающая экстирпация матки с придатками и верхней третью влагалища, тазовая лимфаденэктомия. Кровь взята в послеоперационном периоде.

Больная № 3 (39 лет) 2 курса ХТ в предоперационном периоде, курс иммунотерапии препаратом «аллокин-альфа». Кровь взята до операции.

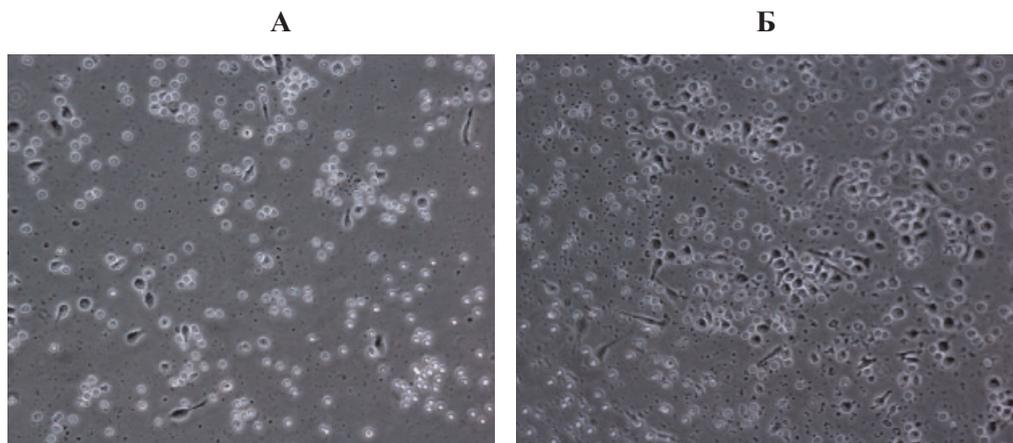
Основными критериями отбора больных для настоящего исследования являлись степень распространения процесса, соответствующая по классификации TNM: T1v2N0-xM0, T2aN0-xM0, T2vN0-xM0 и репродуктивный возраст больных.

Критерием исключения служили: наличие метаболического синдрома; наличие отдаленных метастазов, выявленных до начала или в процессе лечения; отсутствие эффекта или прогрессирование заболевания после проведения 2 курсов неoadъювантной химиоиммунотерапии; наличие общих противопоказаний для проведения плазмафереза: критический уровень белка крови (ниже 50 г/л); наличие анемии III ст. (гемоглобин ниже 70 г/л); недренируемый очаг гнойного воспаления; инкурабельные состояния больных.

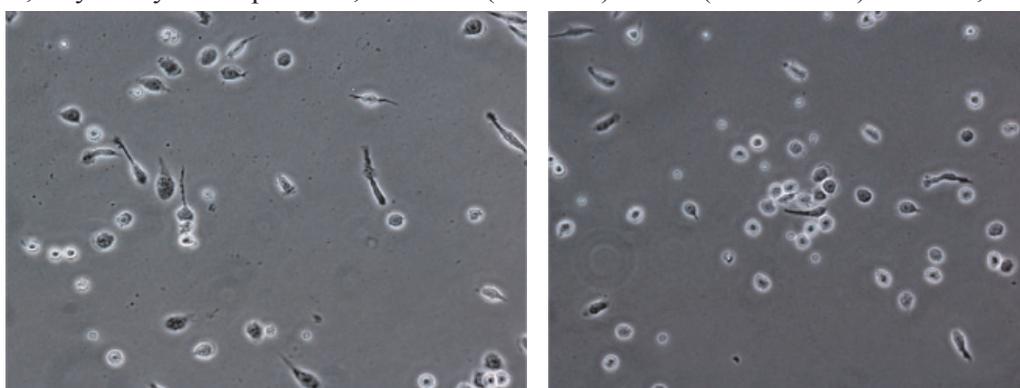
Результаты исследования и их обсуждение

При культивировании МНК крови отмечено, что уже через 3–4 часа начинается процесс прикрепления части моноцитов к субстрату подложки флакона. В процессе адгезии к подложке происходит увеличение размеров клеток, появление единичных отростков, распластывание по субстрату подложки. Через 3 суток становится заметно, что количество прикрепившихся к субстрату МНК здоровых доноров превышает количество МНК больных, что подтверждается и количественными данными, полученными при помощи камеры Горяева (1,5·10⁶/мл клеток больной и 2,5·10⁶/мл клеток здорового донора), (рис. 1, а, б). Через 7 сут культивирования в пробе больной присутствует 0,7·10⁶/мл, в донорской пробе 1,18·10⁶/мл клеток. Снижение их количества по мере культивирования представляется закономерным, поскольку происходит гибель и отмывание лимфоцитов, после чего на пластике остаются преимущественно ДК различной степени зрелости. На 7-е сутки эксперимента клетки, растущие на подложке флакона, в основном имеют многоугольную, отростчатую и веретеновидную формы (рис. 1, в, г).

На 9-е сутки культивирования дендритных клеток в присутствии GM-CSF, IL-4 и TNF-α, а также лизата культуры HeLa (рис. 2, а, б) отмечены различия между клетками больных и доноров. Характерная для ДК отростчатая или веретеновидная форма более выражена у донорских клеток; они более крупного размера, чем клетки больных.



а б
МНК, 3 суток культивирования, GM-CSF (72 нг/мл) и IL-4 (20-45 нг/мл). Об. x10, ок. x10



Б Г
Дендритные клетки, 7-е сутки культивирования. GM-CSF (72 нг/мл), IL-4 (20-45 нг/мл) и TNF- α (20 нг/мл, лизат культуры HeLa). Об. x10, ок. x20

*Рис. 1. Количественные и структурные изменения МНК больных и доноров при культивировании в течение 7 дней:
А – клетки больной; Б – клетки донора*

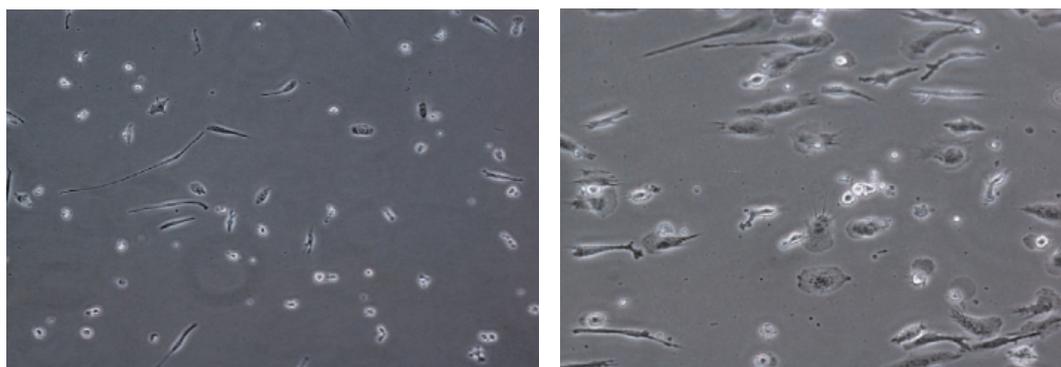


Рис. 2. Результаты заключительного этапа генерации ДК из МНК больных и доноров (9 суток культивирования, 48 часов инкубации с лизатом HeLa в присутствии факторов роста и дифференцировки). Об. x20, ок. x10

В таблице представлены результаты оценки эффективности генерации ДК из МНК 6 проб. Как видно из представленных данных, индивидуальная вариабельность результатов весьма значительна;

пробы МНК различаются как по количеству выделенных, так и по проценту погибших клеток. У 2-х доноров количество ДК превышало этот показатель больных на 1–2 порядка.

Результаты эксперимента по генерации ДК из МНК доноров и больных РСМ

Показатели	Доноры			Больные		
	1	2	3	1	2	3
Кол-во клеток в 1 мл	1.793.000	400.000	297.000	6.230.000	1.287.000	3.157.000
Погибшие клетки (%)	20	50	30	40	10	35
Дендритные клетки (%)	около 1000 клеток	50	15	–	4	0,7

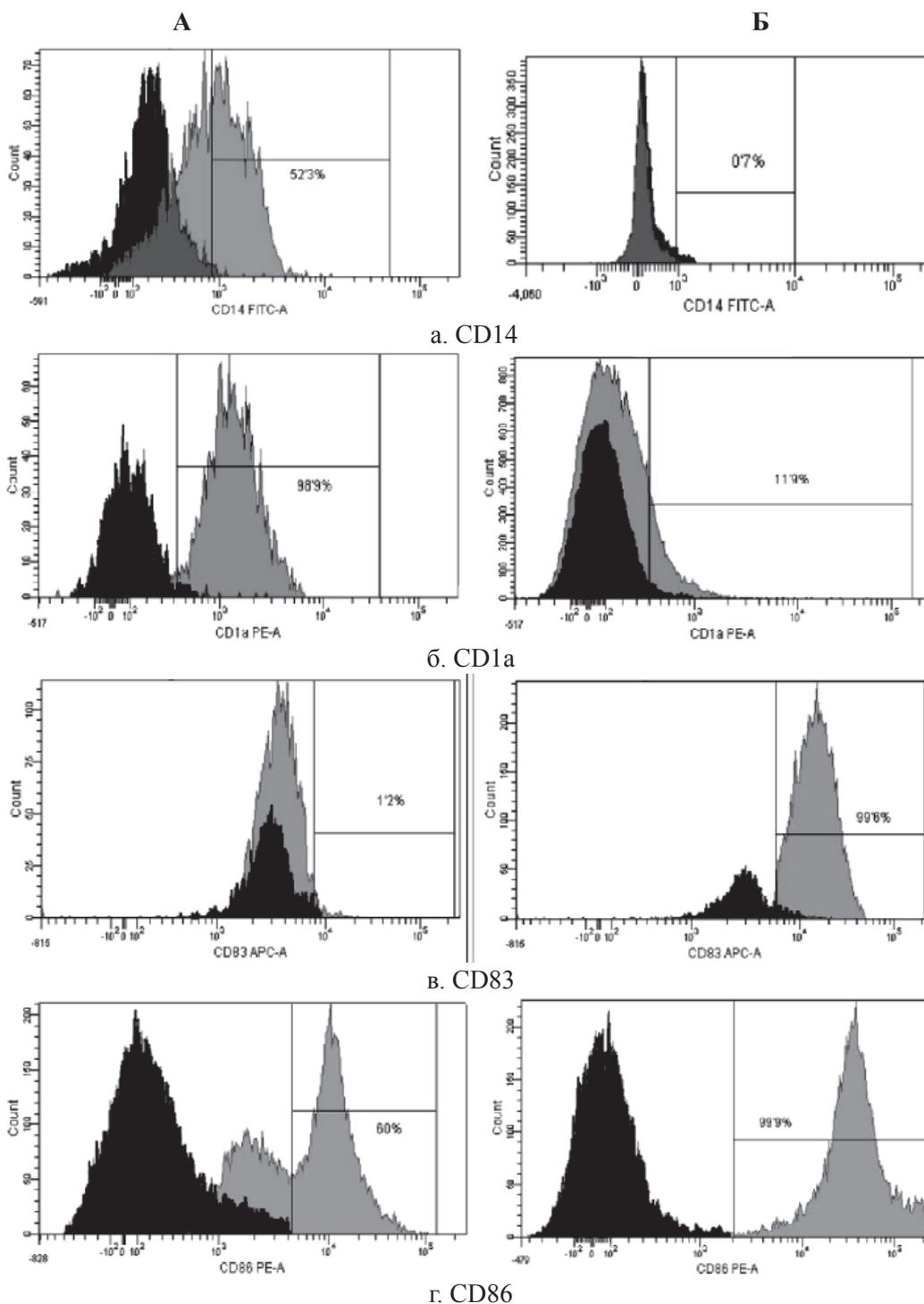


Рис. 3. Динамика изменения иммунофенотипа культуры:
 А – на 7-й день; Б – на 9-й день культивирования.
 Серым цветом окрашены ДК, чёрным – клетки, находящиеся в лимфоцитарном гейте

При иммунофенотипировании культуры ДК с использованием моноклональных антител к якорным общелейкоцитарным антигенам и антигенам, характеризующим различные стадии созревания ДК, выявлены следующие закономерности изменения экспрессии поверхностных кластеров дифференцировки (CD). На рис. 3 представлены результаты донорских проб, из которых удалось выделить максимальное количество клеток. По мере созревания культуры и трансформации МНК в дендритные клетки изменялась экспрессия основных поверхностных антигенов CD14, CD1a, CD83, CD86, CD33. Так, при культивировании в присутствии цитокиновых стимуляторов и лизата клеток HeLa в качестве антигена с 7-х по 9-е сутки МНК полностью теряли моноцитарный маркер CD14 (количество экспрессирующих его клеток снижалось с 52,3 до 0,7%; рис. 3, а А, Б) и маркер CD1a (с 98,9 до 11,9%; рис. 3, б А, Б). При этом в те же сроки на МНК возрастала экспрессия дендритноклеточных рецепторов CD83 (с 1,2 до 99,6%; рис. 3, в А, Б) и CD86 (с 60 до 99,9%; рис. 3, г А, Б), достигая максимальных значений на 9-й день культивирования, что свидетельствует о получении зрелой культуры ДК. Кроме того, по мере созревания ДК отмечалось возрастание экспрессии маркера CD33.

Заключение

Итак, результаты эксперимента по генерации ДК из МНК крови доноров и больных РШМ на основании морфологических и иммунофенотипических критериев показали возможность получения зрелых ДК в условиях, описанных выше. К 9-м суткам культивирования в присутствии GM-CSF, IL-4 и TNF- α , а также лизата культуры HeLa происходит утрата мембранных маркеров моноцитов (CD14, CD1a) при нарастании количества клеток, экспрессирующих маркеры ДК (CD83, CD86), что сопровождается характерными для ДК морфологическими признаками (приобретением многоугольной, отростчатой и веретеновидной формы). В этот срок наблюдения маркеры зрелых ДК экспрессированы на 99,6% (CD83) и 99,9% (CD86) клеток. Добавление лизата культуры HeLa в последние 2 дня культивирования ДК не угнетает их дифференцировку, а напротив, потенциально может являться фактором ее стимуляции.

Работа создана при поддержке гранта «Новые технологии молекулярной детоксикации и клеточной иммунологии в персонализированном лечении больных при злокачественных опухолях гениталий» МК-4427.2014.7.

Список литературы

1. Балдуева И.А., Данилова А.Б., Новик А.В., Комаров Ю.И., Нехаева Т.Л., Проценко С.А., Семенова А.И., Пипиа Н.П., Воробейчиков Е.В., Карицкий А.П., Климашевский Е.Н., Имянитов Е.Н., Беляев А.М. Дендритные клетки, активированные раково-тестикулярными антигенами (RTA+), в лечении метастатических сарком мягких тканей // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 6. – С. 700–706.
2. Балдуева И.А., Моисеенко В.М., Данилова А.Б., Данилов А.О., Нехаева Т.Л., Георгиев Г.П., Гнучев Н.В., Ла-

рин С.С., Киселёв С.Л. Клеточные технологии в терапии злокачественных опухолей // Росс. иммунол. журнал. – 2008. – Т.2(11), № 2-3. – С. 303–304.

3. Нехаева Т.Л., Балдуева И.А., Новик А.В., Данилова А.Б., Данилов А.О., Комаров Ю.И., Воробейчиков Е.В., Понмаренко В.М., Вааль А.И. Оптимизация технологии и стандартизация получения противоопухолевых вакцин на основе аутологичных дендритных клеток (ДК) // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7 (16). – № 2–3. – С. 345.

4. Шевченко Ю.А., Хантакова Ю.Н., Курилин В.В., Лопатникова Ю.А., Сидоров С.В., Козлов В.А., Сенников С.В. Стимуляция цитотоксического иммунного ответа в культуре мононуклеарных клеток у больных раком молочной железы дендритными клетками, нагруженными антигенами опухолевых лизатов // Иммунология. – 2013 – Т. 34, № 6 – С. 327–330.

5. Dudley M.E., Wunderlich J.R., Robbins P.F., Yang J.C., Hwu P., Schwartzentruber D.J., Topalian S.L., Sherry R., Restifo N.P., Hubicki A.M., Robinson M.R., Raffeld M., Duray P., Seipp C.A., Rogers-Freezer L., Morton K.E., Mavroukakis S.A., White D.E., Rosenberg S.A. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes // Science. 2002. Oct. 19. Vol. 298(5594). P. 850–854.

6. Saha A, Chatterjee S.K., Foon K.A., Primus F.J., Sreedharan S., Mohanty K., Bhattacharya-Chatterjee M. Dendritic cells pulsed with an anti-idiotypic antibody mimicking carcinoembryonic antigen (CEA) can reverse immunological tolerance to CEA and induce antitumor immunity in CEA transgenic mice // Cancer Res. 2004. Jul. 15. Vol. 64(14). P. 4995–5003.

References

1. Baldueva I.A., Danilova A.B., Novik A.V., Komarov Yu.I., Nekhaeva T.L., Protsenko S.A., Semenova A.I., Pipia N.P., Vorobeichikov E.V., Karitskii A.P., Klimashevskii E.N., Imyanitov E.N., Belyaev A.M. Dendritnye kletki, aktivirovannye rakovo-testikulyarnymi antigenami (RTA+), v lechenii metastaticheskikh sarkom myagkikh tkanei. *Voprosy onkologii*, 2014, vol. 60, no. 6, pp. 700–706.

2. Baldueva I.A., Moiseenko V.M., Danilova A.B., Danilov A.O., Nekhaeva T.L., Georgiev G.P., Gnuchev N.V., Larin S.S., Kiselev S.L. Kletochnye tekhnologii v terapii zlokachestvennykh opukholei. *Ross. immun. zhurnal*, 2008, vol. 2(11), no. 2–3, pp. 303–304.

3. Dudley M.E., Wunderlich J.R., Robbins P.F., Yang J.C., Hwu P., Schwartzentruber D.J., Topalian S.L., Sherry R., Restifo N.P., Hubicki A.M., Robinson M.R., Raffeld M., Duray P., Seipp C.A., Rogers-Freezer L., Morton K.E., Mavroukakis S.A., White D.E., Rosenberg S.A. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes // Science. 2002. Oct. 19. Vol. 298(5594). P. 850–854.

4. Nekhaeva T.L., Baldueva I.A., Novik A.V., Danilova A.B., Danilov A.O., Komarov Yu.I., Vorobeichikov E.V., Ponomarenko V.M., Vaal' A.I. Optimizatsiya tekhnologii i standartizatsiya polucheniya protivopukholevykh vaktsin na osnove autologichnykh dendritnykh kletok (DK). *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*, 2013, vol. 7(16), no. 2–3, pp. 345.

5. Shevchenko Yu.A., Khantakova Yu.N., Kurilin V.V., Lopatnikova Yu.A., Sidorov S.V., Kozlov V.A., Sennikov S.V. Stimulyatsiya tsitotoksicheskogo immunnogo otveta v kul'ture mononuklearnykh kletok u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy dendritnymi kletkami, nagruzhennymi antigenami opukholevykh lizatov. *Immunologiya*, 2013, vol. 34, no. 6, pp. 327–330.

6. Saha A, Chatterjee S.K., Foon K.A., Primus F.J., Sreedharan S., Mohanty K., Bhattacharya-Chatterjee M. Dendritic cells pulsed with an anti-idiotypic antibody mimicking carcinoembryonic antigen (CEA) can reverse immunological tolerance to CEA and induce antitumor immunity in CEA transgenic mice // Cancer Res. 2004. Jul. 15. Vol. 64(14). pp. 4995–5003.

Рецензенты:

Шихлярова А.И., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией изыскания новых противоопухолевых средств, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Николаева Н.В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

УДК 618.11-006.86-047.72

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ СТЕПЕНИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И ПРОГНОЗ РАКА ЯИЧНИКОВ

Воробьева О.В., Новичков Е.В.

*ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
Чебоксары, e-mail: olavorobeva@mail.ru*

Научно-практическая проблема, освещенная в нашей работе, направлена на поиск критериев, определяющих течение рака яичников, совершенствование хирургического лечения и активизацию разработки новых лекарственных форм и их комбинаций, изучение эффектов при таргетной терапии. Установлено, что морфометрические параметры карциномы яичника, такие как площадь канцероматозной клетки и её ядра, форма опухолевой клетки, а также объёмная доля паренхимы, стромы и некроза в раковом узле являются достоверными критериями дифференциальной диагностики степени гистологической зрелости рака яичников любого гистогенеза. Степень гистологической дифференцировки карциномы яичников служит абсолютно объективной точкой отсчета при прогнозе продолжительности жизни больных овариальным раком. Применение цито-, кариометрии опухолевых клеток и морфометрии стромально-паренхиматозных особенностей новообразования, безусловно, позволит индивидуально подходить к выбору метода лечения больных и будет способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов с диагнозом рак яичников.

Ключевые слова: рак, яичник, эндометриодный, прогноз, степень дифференцировки, лечение

MORPHOLOGICAL VERIFICATION OF DEGREE OF DIFFERENTIATION AND PROGNOSIS OF OVARIAN CANCER

Vorobeva O.V., Novichkov E.V.

Chuvash state University. n.a. I.N. Ulyanov, Cheboksary, e-mail: olavorobeva@mail.ru

Scientific-practical problem addressed in our work is aimed at the search criteria for ovarian cancer, the improvement of surgical treatment and enhancing the development of new dosage forms and their combinations, the study of the effects when targeted therapy. It is established that morphometric parameters carcinoma of the ovary, such as square tumoral cell and its nucleus, the shape of the tumor cells, as well as the volume fraction of parenchyma, stroma and necrosis in cancer site are reliable criteria for the differential diagnosis of the degree of histological maturity of ovarian cancer of any gistogenesis. The degree of histological differentiation of carcinoma of the ovary is completely objective point of reference in the prediction of life expectancy of patients with ovarian cancer. The use of cyto-, karyometry cancer cells and morphometrics stromal-parenchymal features of tumors that will certainly allow individual approach to the choice of the method of treatment of patients and will help increase the life expectancy of patients diagnosed with ovarian cancer.

Keywords: cancer, ovary, endometrioid, prognosis, degree of differentiation, treatment

Злокачественные новообразования яичников эпителиального происхождения в настоящее время остаются одной из фатальных нозологических форм онкологического профиля у женского населения не только в нашей стране, но и во всем мире. Среди онкологической патологии женщин в России удельный вес этой патологии приближается к 5%. Показатель заболеваемости, рассчитанный на 100 000 женщин, в 1990 году равнялся 9,2, а в 2005 году уже достиг 10,7. Общее увеличение за представленный период составило 5,1%, в том числе это связано и с изменением численности и возраста женского населения и с возросшим риском заболеть [1]. Известен факт, что на момент обращения женщины за специализированной помощью в большинстве случаев диагностируются поздние стадии заболевания. Эта нозологическая форма считается распространенной уже на Іс стадии, а после проведенного лечения по стандартной схеме часто подвергается про-

грессии. Все вышеизложенное ухудшает прогноз этого заболевания. Известно, что метастазирование злокачественной опухоли активно влияет на картину клинического течения, выбор метода лечения и исход заболевания [3, 6]. Большинство авторов сегодня признают особую роль стадии заболевания по FIGO в прогнозе рака яичников. Например, ранний рак женских гонад на стадиях Іа и ІІ характеризуется хорошим прогнозом, а выживаемость больных приближается к 90%. Однако практические онкологи в большинстве случаев сталкиваются с проблемой адекватного стадирования заболевания, даже после проведенной операции. Это в первую очередь связано с невозможностью диагностировать микрометастазы на макроскопическом уровне [7]. Среди патогистологических критериев низкодифференцированные новообразования и светлоклеточный гистологический вариант карциномы рассматриваются в качестве неблагоприятных прогностических

факторов у больных [8]. И здесь имеются объективные трудности с гистологической верификацией неоплазмы. Связано это с многообразием микроскопических вариантов рака яичников, а зачастую и сочетанием опухолевых структур разного гистогенеза в пределах одного опухолевого узла.

Цель исследования. С учетом актуальности обозначенной научно-практической проблемы наше исследование направлено на поиск критериев, определяющих течение рака яичников, для совершенствования хирургического лечения и активизацию разработки новых лекарственных форм и их комбинаций, изучения эффектов при таргетной терапии.

Материал и методы исследования

В качестве материала мы использовали клинические истории болезни, операционные журналы, амбулаторные карты и сведения об отдалённых результатах наблюдения за больными раком яичников от 103 пациенток, первично леченных в БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ и СО Чувашской республики в период с 2000 по 2010 год. Для микроскопической диагностики получали образцы опухолевой ткани. Гистологические срезы окрашивались пикрофуксином и гематоксилин-эозином. В соответствии с рекомендациями ВОЗ верифицировался гистологический тип рака яичников [5]. Степень тканевой зрелости (дифференцировки) овариальной карциномы диагностировалась по рекомендациям А.С. Broders. Проводилась морфометрия опухолевых клеток и определялось стромально-паренхиматозное взаимоотношение в раковом узле. Цифровые результаты, полученные в ходе научной работы, подвергались статистической обработке. При определении значимости между переменными в двух группах использовали Манна – Уитни, между тремя группами и более – Крускала – Уоллиса. Силу корреляционной связи между параметрами определяли ранговой корреляцией Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе морфометрического исследования было выявлено, что рак яичников различных гистологических типов имеет характерные, свойственные только этому типу цито-кариометрические параметры ($p < 0,001$). Так, для серозных карцином характерны следующие показатели: площадь ядра – $29,7 \pm 8,33$ мкм², площадь клетки – $64,9 \pm 16,10$ мкм². Рак муцинозного строения имеет площадь ядра в пределах $34,0 \pm 9,89$ мкм², а площадь клетки – $92,7 \pm 15,09$ мкм². Клетки эндометриоидного рака имеют площадь ядра – $52,9 \pm 15,06$ мкм², а площадь клетки – $104,2 \pm 28,96$ мкм². Светлоклеточные карциномы яичников характеризуются размерами ядер $50,9 \pm 15,06$ мкм², клеток в пределах $132,7 \pm 38,19$ мкм². Как видно, наибольшая площадь клеток и их ядер харак-

терна для мезонефроидного гистотипа рака яичников, в то время как серозные аденокарциномы имеют наименьший размер клеток.

Изменения морфометрических параметров опухолевых клеток тесно связаны с изменением степени тканевой дифференцировки карциномы. Нами констатировано постепенное возрастание площади опухолевых клеток и клеточных ядер при синхронном снижении степени дифференцировки как в серозных, так в муцинозных, эндометриоидных и светлоклеточных карциномах яичника при достоверном возрастании ядерного и клеточного полиморфизма ($p < 0,01$). Также в качестве значимого отличительного фактора, позволяющего объективизировать диагностику выраженности гистологической зрелости овариального рака, нами представляется форма опухолевых клеток (коэффициент формы). Она вычисляется отношением меньшего размера клетки к большему. В ходе статистического анализа обнаружена корреляционная связь средней силы и обратного направления между коэффициентом формы опухолевых клеток и степенью гистологической дифференцировки новообразования ($r = -0,579$, $p = 0,03$). Кроме того, определяется отрицательная корреляция между коэффициентом формы опухолевых клеток и продолжительностью жизни женщин, страдающих злокачественными эпителиальными опухолями ($r = -0,505$, $p = 0,049$). Схожие результаты получены рядом ученых-врачей [2, 4, 9]. В своих работах исследователи обращают пристальное внимание на торможение процесса апоптоза и ускорение пролиферации в опухолях яичников. Тем самым происходит нарастание клеточного полиморфизма и катаплазии, что в свою очередь характеризует снижение степени гистологической зрелости овариального рака.

При изучении объемных долей паренхимы, стромы и спонтанных некрозов в опухолевом узле установлены достоверные отличия этих показателей в гистологических типах овариального рака разного гистологического происхождения. Наибольшее количество паренхимы диагностировалось при мезонефроидном гистологическом типе аденокарцином яичников, а объём стромы имел наибольшее значение в муцинозном гистотипе рака. Результаты представлены в табл. 1.

Из табл. 1 явствует, что наибольшая продолжительность жизни наблюдается при муцинозном гистологическом типе раковой опухоли, в то время как мезонефроидный гистологический вариант аденокарцином яичника отличается наименьшей выживаемостью больных (46 и 11 мес. соответственно).

Таблица 1

Стромально-паренхиматозные взаимоотношения в опухолевом узле при раке яичников в прогностическом аспекте

Гистологический тип	Паренхима, %	Строма, %	Некроз, %	Средняя продолжит. жизни, мес.
Серозный	68,9 ± 14,09	26,0 ± 14,65	4,9 ± 5,58	30
Муцинозный	59,3 ± 14,42	37,2 ± 15,20	3,5 ± 2,91	46
Эндометриоидный	75,6 ± 17,01	21,2 ± 13,36	3,3 ± 3,71	38
Мезонефроидный	81,1 ± 4,79	14,5 ± 4,46	4,4 ± 4,36	11
Достоверность, p	< 0,001	< 0,001	0,74	0,048

Таблица 2

Стромально-паренхиматозные взаимоотношения в раке яичников с различной степенью дифференцировки

Гистологич. тип	Степень дифф.	Паренхима, %	Строма, %	Некроз, %
Серозный	высокая	65,8 ± 16,24	31,8 ± 15,88	2,4 ± 2,67
	умеренная	69,9 ± 12,14	26,0 ± 11,92	4,1 ± 3,74
	низкая	70,0 ± 8,13	18,5 ± 8,09	10,5 ± 5,14
Достоверность, p ₁₋₃		0,008	< 0,001	< 0,001
Муцинозный	высокая	58,7 ± 15,67	39,1 ± 16,41	2,2 ± 2,11
	умеренная	52,7 ± 10,98	42,5 ± 9,44	4,2 ± 2,51
	низкая	73,4 ± 8,46	15,6 ± 7,65	11,0 ± 2,73
Достоверность, p ₁₋₃		0,001	0,016	0,008
Эндометриоидный	высокая	66,2 ± 11,01	31,6 ± 7,94	2,2 ± 0,64
	умеренная	70,2 ± 11,24	26,3 ± 7,21	3,6 ± 1,10
	низкая	84,9 ± 12,36	11,0 ± 6,61	4,1 ± 1,70
Достоверность, p ₁₋₃		0,059	0,049	0,031
Мезонефроидный	высокая	76,7 ± 2,65	16,0 ± 7,07	7,23 ± 5,71
	умеренная	81,1 ± 4,79	14,5 ± 4,46	4,3 ± 4,83
	низкая	84,4 ± 2,75	13,4 ± 1,57	2,2 ± 1,81
Достоверность, p ₁₋₃		0,006	0,126	0,03

Учитывая тот факт, что соотношения относительных объемных долей паренхимы, стромы и некрозов в карциномах яичников могут варьировать в значительном диапазоне в зависимости от степени дифференцировки рака, мы сравнили значения стромально-паренхиматозных элементов в опухолевом узле овариальных злокачественных образований с учетом степени их гистологической зрелости. Полученные измерения сведены в табл. 2.

Объемная доля паренхимы и некрозов закономерно увеличивается при возрастании степени злокачественности опухоли всех гистологических типов рака яичников. При изучении корреляционной связи между объемом стромы, паренхимы и некрозов в опухолевом узле без учета гистологического типа выявлена отрицательная умеренная корреляционная связь между продолжительностью жизни и объемной долей

некроза в раковом узле ($r = -0,52$; $p = 0,041$). Кроме того, в низкодифференцированных карциномах яичника определяется корреляция средней силы между продолжительностью жизни больных и объемной долей паренхимы ($r = 0,45$; $p = 0,047$), а также отрицательная сильная корреляционная связь между продолжительностью жизни и объемной долей стромы ($r = -0,76$; $p = 0,033$).

Выводы

1. На основании полученных данных можно заключить, что морфометрические параметры карциномы яичника, такие как площадь канцероматозной клетки и её ядра, форма опухолевой клетки, а также объемная доля паренхимы, стромы и некроза в раковом узле являются достоверными критериями дифференциальной диагностики степени гистологической зрелости рака яичников любого гистогенеза.

2. Степень гистологической дифференцировки карциномы яичников служит абсолютно объективной точкой отсчета при прогнозе продолжительности жизни больных овариальным раком.

3. Применение цито-, кариометрии опухолевых клеток и морфометрии стромально-паренхиматозных особенностей новообразования безусловно позволит индивидуально подходить к выбору метода лечения больных и будет способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов с диагнозом рак яичников.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них в странах СНГ в 2005 г. // Вестник Российской академии медицинских наук: ежемесячный научно-теоретический журнал / Российская академия медицинских наук. – 2007. – № 11. – С. 45–49.
2. Мнихович М.В. Межклеточные и клеточно-матричные взаимодействия в опухолях: современное состояние проблемы // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – № 3. – С. 161–171.
3. Новичков Е.В. Значение морфометрических параметров опухоли в прогнозе метастазирования серозной овариальной карциномы // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2006. – Т. 3, № 3. – С. 16–20.
4. Новичков Е.В., Новичкова О.Н. Морфологическая характеристика и прогноз рецидива эндометриоидного рака яичников // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 75–78.
5. Ожиганова И.Н. Морфология рака яичников в классификации воз 2013 года // Практическая онкология. – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 143–152.
6. Рахматуллина И.Р., Хамитова Г.В., Халикова Л.В. Современные реалии и возможности хирургического лечения рака яичников // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 117–123.
7. Шпенкова А.А. Рак яичников: эффективность лечения в зависимости от градаций карциноматоза или нерешенные вопросы стадирования // Вестник Новгородского государственного университета. – 2010. – № 59. – С. 116–120.
8. Hauptmann S., Köbel M. Prognostic factors in ovarian carcinoma // Verh. Dtsch. Ges. Pathol. – 2005. – Vol. 89. – P. 92–100.
9. Veltri R.W., Christudass C.S. Nuclear morphometry, epigenetic changes, and clinical relevance in prostate cancer // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2014. – T. 773. – P. 77–99.

References

1. Davydov M.I., Aksel' E.M. Zabolevaemost' zlokachestvennymi novoobrazovanijami i smertnost' ot nih v stranah SNG v 2005 g. // Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk: ezemesjachnyj nauchno-teoreticheskij zhurnal / Rossijskaja akademija medicinskih nauk. 2007. no. 11. pp. 45–49.
2. Mnihovich M.V. Mezhhkletochnye i kletochno-matrichnye vzaimodejstvija v opuholjah: sovremennoe sostojanie problemy // Ros. mediko-biol. vestn. im. akad. I.P. Pavlova. 2013. no. 3. pp. 161–171.
3. Novichkov E.V. Znachenie morfometricheskikh parametrov opuholi v prognoze metastazirovanija seroznoj ovarialnoj karcinomy // Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2006. T. 3, no. 3. pp. 16–20.
4. Novichkov E.V., Novichkova O.N. Morfologicheskaja harakteristika i prognoz recidiva jendometrioidnogo raka jaichnikov // Uralskij medicinskij zhurnal. 2008. no. 5. pp. 75–78.
5. Ozhiganova I.N. Morfologija raka jaichnikov v klassifikacii voz 2013 goda // Prakticheskaja onkologija. 2014. T. 15, no. 4. pp. 143–152.
6. Rahmatullina I.R., Hamitova G.V., Halikova L.V. Sovremennye realii i vozmozhnosti hirurgicheskogo lechenija raka jaichnikov // Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2013. T. 8, no. 3. pp. 117–123.
7. Shpenkova A.A. Rak jaichnikov: jeffektivnost lechenija v zavisimosti ot gradacij karcinomatoza ili nereshennye voprosy stadirovanija // Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2010. no. 59. pp. 116–120.
8. Hauptmann S., Köbel M. Prognostic factors in ovarian carcinoma // Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 2005. Vol. 89. pp. 92–100.
9. Veltri R.W., Christudass C.S. Nuclear morphometry, epigenetic changes, and clinical relevance in prostate cancer // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2014. T. 773. pp. 77–99.

Рецензенты:

Мальшев И.И., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, патологической анатомии с клинической патологической анатомией и судебной медициной, ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары;

Иванов Л.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, патологической анатомии с клинической патологической анатомией и судебной медициной, ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары.

УДК 004.942

СВЯЗЬ ВЕКТОРА СКОРОСТИ С УШИРЕНИЕМ ДОПЛЕРОВСКИХ СПЕКТРОВ

Галев К.И.С., Абдулкарим С.Н., Проскурин С.Г.

ФГБОУ ВПО «Тамбовский государственный технический университет»,
Тамбов, e-mail: kamal@tamb.ru

Описан метод, который использует доплеровскую оптическую когерентную томографию, чтобы точно оценить скорость движения потока биологических жидкостей без точного знания угла Доплера. Во многих работах точное определение угла Доплера является довольно сложной задачей. Данная методика основана на совместном использовании измерения доплеровского сдвига несущей частоты, фильтрации помех и регистрации доплеровского уширения спектра. Показано, что расчетные значения угла Доплера и средней скорости жидкости хорошо согласуются с заранее заданными значениями. Предлагаемый метод позволит преодолеть все возникшие трудности. Посмотрев на рисунки, можно увидеть, что скорость в поперечном направлении имеет наибольшее значение, чем скорость в продольном направлении. Данный метод несёт большой вклад в развитие доплеровской ОКТ.

Ключевые слова: эффект Доплера, оптическая когерентная томография, доплеровский угол, скорость кровотока

COMMUNICATION OF A VECTOR OF SPEED WITH BROADENING OF DOPPLER RANGES

Galeb K.I.S., Abdulkarim S.N., Proskurin S.G.

State Technical University, Tambov, e-mail: kamal@tamb.ru

A method which uses Doppler Optical coherence Tomography to determine velocity of biological fluid flows precisely and without knowing Doppler angle. In many works exact definition of a corner of Doppler is quite complex challenge. Methodology is based on common usage of the carrier frequency Doppler shift, noise filtering and Doppler spectrum broadening. Good agreement between calculated values of Doppler angle and average flow velocity with the predetermined ones has been demonstrated. The offered method will allow to overcome all arisen difficulties. Having looked at drawings, it is possible to see that speed in the cross direction has the greatest value, than speed in the longitudinal direction. This method bears a big contribution to Dopplerovskaya's development by OCT.

Keywords: Doppler effect, optical coherence tomography, Doppler angle, blood flow

Эффект Доплера нашёл своё применение в медицине [1, 2]. На его принципе основана работа и практическое применение в диагностике показателей кровотока практически в кровеносных сосудах, что очень важно для диагностики и лечения сердечно-сосудистой системы и контроля над заболеваниями. При исследовании кровотока с помощью доплеровской оптической когерентной томографии (ОКТ) исследования фиксируют изменения светового сигнала от движущихся частиц крови [3]. Доплеровское уширение объясняется броуновским движением потока частиц жидкости [4].

Доплеровская оптическая когерентная томография (ДОКТ) является неинвазивным методом визуализации для определения скорости потока жидкости в сильно рассеивающих средах или биологических тканях. Она сочетает в себе измерение доплеровского сдвига несущей частоты f_c , пропорционального скорости движения V , с низкокогерентной дискриминацией измерительного объема по глубине био-медицинского объекта. Скорость потока пропорциональна доплеровскому углу, α , и обратно пропорциональна длине волны,

$\lambda = 1300$ нм, источника оптического излучения и определяется количественно по доплеровскому сдвигу несущей:

$$f_D = 2V \cos(\alpha)/\lambda,$$

или сдвигу фазы интерферограммы.

В последнем случае доплеровский сдвиг интерпретируется как усреднение сдвига фазы между соседними А-сканами и не зависит от угла Доплера, α , который определяется как угол между разностью волнового вектора рассеянной и падающей световой волны, а также направлением потока жидкости. В обычных системах ДОКТ точное определение скорости потока сильно зависит и ограничивается необходимостью точного измерения доплеровского угла. При исследовании потока, перпендикулярного зондирующему лучу интерферометра ОКТ-системы, $\alpha = 90^\circ$, $\cos(\alpha) = 0$, доплеровский сдвиг регистрировать невозможно, независимо от скорости $f_D = 0$. В большинстве прикладных задач точное определение доплеровского угла является сложной задачей. В частности, когда поток крови или лимфы находится в сильно рассеивающей среде – коже, эпидермисе или дерме.

Поэтому метод, который не требует предварительных знаний угла Доплера и позволяет точно определить скорость потока в сильно рассеивающей среде, представляет собой значительный шаг вперед для развития методов доплеровской ОКТ. Для того чтобы обеспечить достаточную точность измерения скорости, необходимо обеспечить измерение фокусной перетяжки измерительного объёма. Кроме этого, волновой фронт в опорном плече интерферометра должен соответствовать волновому фронту луча в плече образца. Этот подход не учитывает уширение спектра за счет продольного или поперечного движения потока, которое может привести к неточной оценке вектора скорости.

В данной работе описан метод, при помощи которого можно точно определить вектор скорости линейно направленного потока. Это позволяет решить вышеуказанные проблемы путем использования обычной системы доплеровской ОКТ с вытянутой конфокальным параметром глубины когерентного зондирования. В отличие от стандартных ОКТ методов в данной работе, для определения вектора скорости потока жидкости используется измерение временных флуктуаций регистрируемого сигнала, уширение доплеровского спектра обратно отражённого света и собственно доплеровский сдвиг частоты.

Материалы и методы исследования

В ряде источников [5–7] для повышения точности измерения скорости в доплеровской ОКТ предлагается увеличение глубины фокуса. Фокусировка пучка выбирается так, чтобы облегчить быстрое сканирование в опорном плече, так как разница доплеровского сдвига между двумя лучами должна быть минимальна.

Предлагаемый метод позволяет определить вектор скорости потока и преодолеть трудности при использовании обычной системы. В нашей работе измеряется флуктуация сигнала, пропорциональная уширению спектра обратного рассеяния (отражения) света от частиц в потоке жидкости. Для определения вектора скорости потока измеряется доплеровский сдвиг несущей частоты и уширение доплеровского спектра. При высоких скоростях потока времяпролётное уширение становится определяющим по сравнению с уширением за счёт броуновского движения частиц.

В уширении доплеровского спектра мощности, $P(f)$, преобладают временные флуктуации сигнала тогда, когда скорость потока частиц жидкости высока. Её можно оценить следующим образом:

$$P(f) = \frac{A_r}{\sigma} \exp\left[-\left(\frac{f-f_D}{\sigma}\right)^2\right] \sum_n A_n \exp(-i2\pi f t_n),$$

где A_r и A_n – амплитуды опорного и отражённого сигнала; t_n – время; f – текущая частота; f_D – доплеровский сдвиг; σ – стандартный разброс частот. Суммирование распространяется на случайные амплитуды A_n и равномерно за счет случайных величин амплитуд, времени t_n и частоты f . σ определяет пропускную спо-

собность полосового фильтра и определяется величиной поперечной скорости, V_r , движущейся частицы:

$$\sigma = \frac{V_r}{t\omega_0\sqrt{2}} + f_0 \frac{\Delta\lambda}{\lambda_0} + \sigma_0,$$

где $\Delta\lambda = 50$ нм – является шириной спектра некогерентного источника излучения, σ_0 – является постоянной величиной.

Так как f_0 и σ могут быть получены из анализа сигнала после фильтрации помех в измерительной системе, то можно получить следующие выражения:

$$V_r = f_0 \frac{\lambda_0}{2}; \quad V_t = \sqrt{2}t\omega_0 \left(\sigma - f_0 \frac{\Delta\lambda}{\lambda_0} - \sigma_0 \right),$$

где V_t – продольная скорость движущегося потока.

Таким образом, вектор скорости потока может быть представлен в виде

$$V = V_0 \exp(i\alpha),$$

где $V = \sqrt{V_t^2 + V_r^2}$, собственно угол определяется так:

$$\alpha = \arctan\left(\frac{V_t}{V_r}\right).$$

В нашей работе был использован источник света с длиной волны 1230 нм и шириной полосы 50 нм, который имеет мощность 0,4 мВт. Скорость сканирования опорного зеркала 2,2 мм/с, несущая частота равна 3 кГц. Лучи в опорном плече и плече образца коллимировались при помощи системы фокусирующих линз. Диаметр фокусного пятна линзы 60 мкм, конфокальная глубина фокуса 1 мм. Был пропущен 0,5% интралипид через цилиндрический прозрачный капилляр с наружным диаметром 3 мм и внутренним 0,55 мм. Частота дискретизации равна 1 МГц. Шприцевой насос использовался для управления потоком частиц жидкости в капилляре. Скорость исследуемого потока лежала в пределах 30 мм/с, обеспечивая ламинарный поток с расчётными числами Рейнольдса в диапазоне от 30 до 150.

Теоретический расход при 28 мм/с по глубине трубки. Угол Доплера был выбран равным 90°, объемная скорость потока была в пределах 1,5 мл/мин. Указанные данные соответствуют усреднённым значениям скоростей.

Результаты исследования и их обсуждение

Двумерное распределение исходных данных эксперимента показано на рисунке 1. На рисунке виден доплеровский сдвиг и доплеровское расширение, вызванное продольной и поперечной составляющими скорости потока. Для того чтобы улучшить соотношение сигнал-шум, использовалась частотная фильтрация сигнала после его преобразования Фурье. Рассчитываем центр тяжести доплеровского спектра и гауссовой кривой. Результаты показаны на рис. 2, а и б. Сплошные кривые представляют теоретические значения скорости, точки – соответствуют экспериментальным значениям. Скорость в продольном направлении имеет меньшие значения, чем скорость в поперечном направлении.

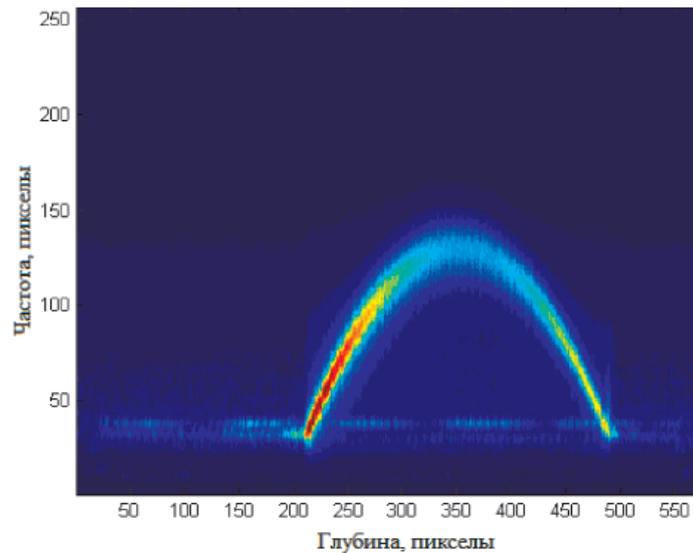
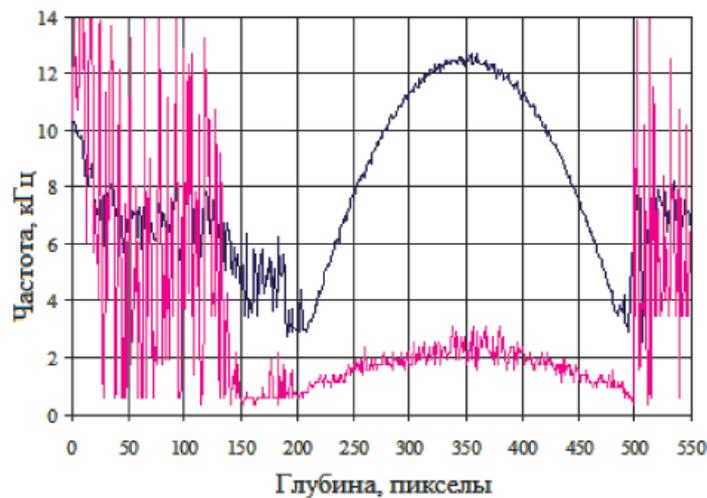
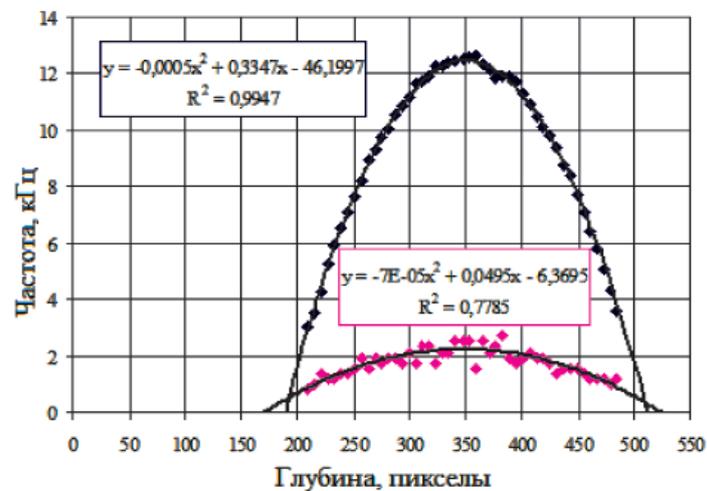


Рис. 1. Исходные данные параболического профиля скорости в цилиндрической трубке диаметром 0,55 мм



а



б

Рис. 2. Синяя линия соответствует данным после обработки – центры доплеровских спектров (а); розовая линия – это НВНМ (полуширина на полувысоте) доплеровских спектров (б)

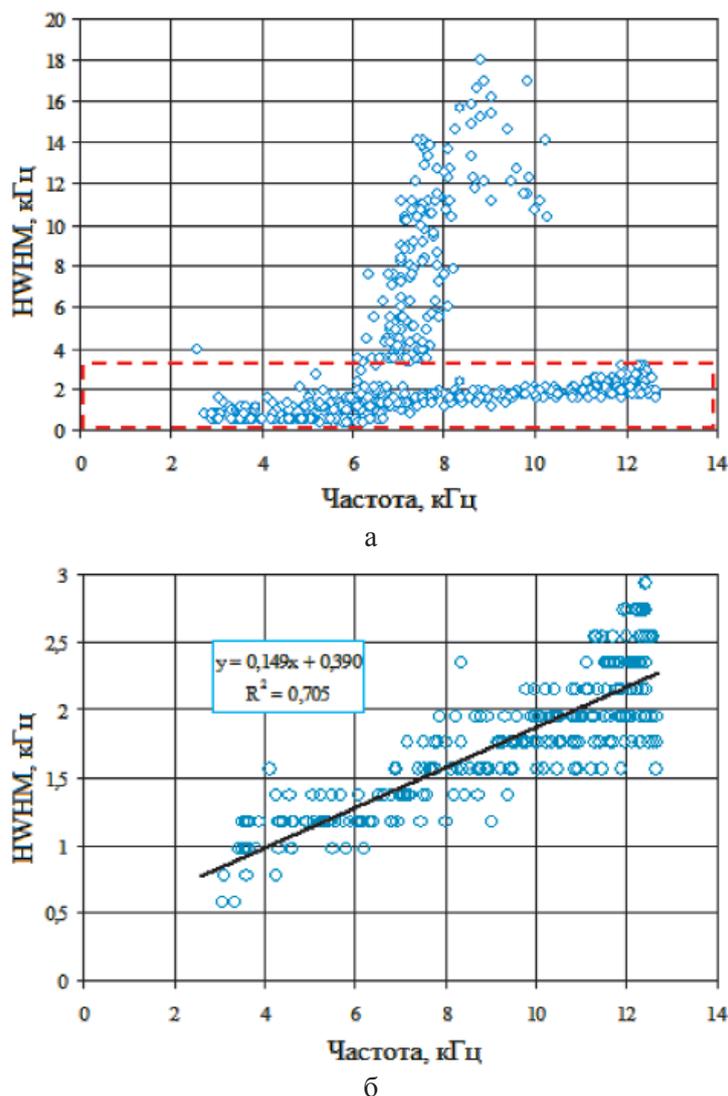


Рис. 3. Зависимость HWHM от средней доплеровской частоты до устранения шумов (а) и после устранения шумов с использованием регрессионного анализа, $R^2 = 0,7 - 0,8$ (б)

Оценка угла Доплера получается при исследовании зависимости HWHM (полуширина на полувысоте) от средней доплеровской частоты с использованием регрессионного анализа рис. 3, а. Линейная зависимость двух характеристик получается при устранении шумовой компоненты, рис. 3, б.

Для того чтобы увеличить точность измерения скоростей и углов, мы провели серию из нескольких экспериментов. Оценка точности скорости потока и доплеровских углов определяется проведённым регрессионным анализом и даёт точность не хуже 70–75 % [8].

Заключение

Для регистрации доплеровского сдвига несущей частоты интерференционного

сигнала использовались низкокогерентные методы дискриминации сигнала – оптическая когерентная томография. Отражаясь от рассеивающих частичек в потоке жидкости, дискриминированный по глубине световой сигнал принимается устройством с широкополосным фильтром. Это позволяет получить информацию о профиле скорости потока по оси измерения. Исследуя эти параметры, можно диагностировать потоки биологических жидкостей в микрососудах и капиллярах диаметром 500–50 мкм.

По результатам данной работы можно сделать вывод, что эффект Доплера приводит к смещению и уширению спектральных линий. Зная величину уширения спектральных линий, можно определить скорость

потока частиц жидкости. Исследование доплеровского уширения спектральных линий несёт важные сведения, а именно: с помощью них можно определить скорость движения потока частиц. Приведённые результаты показывают, что определение вектора скорости в отдельных случаях возможно по измерению величины уширения доплеровского спектра. Таким образом, можно получить оценку скорости потока частиц жидкости, заранее не зная угол Доплера. Дальнейшая работа будет связана с увеличением точности определения доплеровского угла и скорости потока.

Список литературы

1. Висковатых А.В., Пожар В.Э., Пустовойт В.И. Разработка оптического когерентного томографа для офтальмологии на быстроперестраиваемых акустооптических фильтрах // Медицинская физика-2010: сборник материалов 3-его Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии. – М., 2010. – Т.4. – С. 68–70.
2. Гурьев Е. Об эффекте Доплера // Инженер. – 2007. – № 7. – С. 11.
3. Дубнищев Ю.Н. Лазерные доплеровские измерительные технологии // Новосибир. гос. техн. ун-т. – Новосибирск: НГТУ, 2002. – 414 с.
4. Мазуренко Ю.Т. Информационная теория оптической когерентной томографии. В сб. статей Проблемы когерентной и нелинейной оптики // под ред. И.П. Гурова и С.А. Козлова. – СПб.: СПбГУ ИТМО, 2008. – С. 30–51.
5. Никитина Ю.М., Труханова А.И. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике. – Иваново: Изд-во МИК, 2004. – 496 с.
6. Проскурин С.Г., Потлов А.Ю., Фролов С.В., Доплеровское картирование знакопеременного потока со сложной геометрией при помощи оптической когерентной томографии // Квантовая электроника. – 2014. – № 44 (1). – С. 54–58.
7. Grajciar B., Pircher M., Fercher A.F., Leitgeb R.A. Parallel Fourier domain optical coherence tomography for in vivo measurement of the human eye // Optics Express. – 2005. – № 13(4). – P. 1131.

8. Wojtkowski M. High-speed optical coherence tomography: basics and applications Appl. Opt. – 2010. – Vol. 49, № 16. – D30-D61.

References

1. Viskovatyh A.V., Pozhar V.Je., Pustovojt V.I. Razrabotka opticheskogo kogerentnogo tomografa dlja oftal'mologii na bystroperestraivaemyh akustoopticheskikh fil'trah // Medicinskaja fizika-2010: sbornik materialov 3-ego Evrazijskogo kongressa po medicinskoj fizike i inzhenerii. M., 2010. T.4. pp. 68–70.
2. Gur'ev E. Ob jeffekte Doplera // Inzhener. 2007. no. 7. pp. 11.
3. Dubnishhev Ju.N. Lazernye doplerovskie izmeritel'nye tehnologii // Novosib. gos. tehn. un-t. Novosibirsk: NGTU, 2002. 414 p.
4. Mazurenko Ju.T. Informacionnaja teorija opticheskoy kogerentnoj tomografii. V sb.statej Problemy kogerentnoj i nelinejnoj optiki // pod red. I.P. Gurova i S.A. Kozlova. SPb.: SPbGU ITMO, 2008. pp. 30–51.
5. Nikitina Ju.M., Truhanova A.I. Ul'trazvukovaja dopplerovskaja diagnostika v klinike. Ivanovo: Izd-vo MIK, 2004. 496 p.
6. Proskurin S.G., Potlov A.Ju., Frolov S.V., Doplerovskoe kartirovanie znakoperemennogo potoka so slozhnoj geometriej pri pomoshhi opticheskoy kogerentnoj tomografii // Kvantovaja jelektronika. 2014. no. 44 (1). pp. 54–58.
7. Grajciar B., Pircher M., Fercher A.F., Leitgeb R.A. Parallel Fourier domain optical coherence tomography for in vivo measurement of the human eye // Optics Express. 2005. no. 13(4). pp. 1131.
8. Wojtkowski M. High-speed optical coherence tomography: basics and applications Appl. Opt. 2010. Vol. 49, no. 16. D30-D61.

Рецензенты:

Туголуков Е.Н., д.т.н., профессор кафедры «Техника и технологии производства нанопроductов», ФГБОУ ВПО «Тамбовский государственный технический университет», г. Тамбов;

Фролов С.В., д.т.н., профессор, заведующий кафедрой «Биомедицинская техника», ФГБОУ ВПО «Тамбовский государственный технический университет», г. Тамбов.

УДК 612.1. + 612.2 + 612.06

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ И БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЮГЕ И СЕВЕРЕ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

^{1,2}Дуров А.М., ²Губин Д.Г., ³Денежкина В.Л., ²Назаренко М.А.

¹ФБГОУ ВПО «Тюменский государственный университет», Тюмень, e-mail: amdurov@mail.ru;

²ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия»

Минздрава России, Тюмень, e-mail: dgubin@mail.ru;

³ФГБОУ ВПО ТюмГМА, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия,
Ханты-Мансийск

Проведен сравнительный анализ циркадианных ритмов показателей кардиореспираторной системы у людей пяти возрастных групп, проживающих на юге и севере Тюменской области. У жителей двух регионов с применением хронобиологического подхода оценен биологический возраст. Наибольшие совпадения биологического и паспортного возрастов у лиц русской национальности и коренных жителей Ханты-Мансийского автономного округа отмечаются в первом зрелом возрасте. Наиболее выражены циркадианные ритмы изученных физиологических показателей у жителей обоих регионов в зрелом возрасте, а в старческом происходит их «угасание». Анализ амплитуд циркадианных ритмов и биологического возраста показал, что коренные жители Ханты-Мансийского автономного округа в достаточной степени адаптированы к суровым условиям Севера, однако, уменьшение амплитуд ряда важнейших физиологических показателей относительно значений у лиц, проживающих на юге Тюменской области, свидетельствуют о некотором напряжении механизмов адаптации.

Ключевые слова: кардиореспираторная система, циркадианные ритмы, старение, биологический возраст, север и юг Тюменской области

COMPARATIVE ANALYSIS OF CIRCADIAN RHYTHMS OF CARDIORESPIRATORY SYSTEM AND THE BIOLOGICAL AGE OF INHABITANTS OF THE SOUTH AND THE NORTH OF THE TYUMEN REGION

^{1,2}Durov A.M., ²Gubin D.G., ³Denezhkina V.L., ²Nazarenko M.A.

¹Tyumen State University, Tyumen, email: amdurov@mail.ru;

²Tyumen State Medical Academy, Tyumen, email: dgubin@mail.ru;

³Khanty-Mansiisk State Medical Academy, Khanty-Mansiisk

Comparative analysis of circadian rhythms of cardiovascular and respiratory systems is performed in human inhabitants of the South and the North of the Tyumen Region, divided into 5 age groups. Biological age was assessed using chronobiologic approach. The closest match of the biological and chronological age in Russian population of the Khanty-Mansiisk Region is observed in the young adults (20–35 years). The most pronounced amplitudes of circadian rhythms are found in young adult and middle-aged inhabitants of both regions. Circadian amplitudes in the elderly populations are attenuated. Analysis of circadian rhythms and biological age showed that the indigenous population of Khanty-Mansiisk Region is well-adapted to the harsh conditions of the North, however, the relative decrease of the amplitudes of a number of physiological parameters relative to the values in individuals living in the South of the Tyumen region, may indicate presence of stress adaptation mechanisms.

Keywords: cardiovascular and respiratory system, circadian rhythms, aging, biological age, North and the South of the Tyumen region

Сохранение здоровья населения северных регионов в настоящее время является важной задачей. Это, в свою очередь, определяет необходимость изучения физиологических механизмов адаптации как пришлого населения, так и морфофункциональных особенностей коренного населения [1, 12, 13, 15].

Приспособление организма к различным факторам окружающей среды представляет собой длительный исторический процесс, направленный на формирование экологического типа, обеспечивающе-

го целостность и оптимальные условия для его жизнедеятельности [1]. Поэтому коренное население представляет собой такой экологический тип, изучение которого особенно интересно для познания механизмов адаптации. Важнейшим моментом сохранения здоровья населения северных территорий является своевременная диагностика нарушений в состоянии здоровья [12]. Биологические ритмы человеческого организма, с одной стороны, являются одним из важнейших механизмов приспособления к внешней среде,

а с другой – рассматриваются в качестве универсального критерия функционального состояния организма, его благополучия [7, 8, 15].

Циркадианные ритмы физиологических функций закономерно изменяются в течение онтогенеза человека и животных, обнаруживая признаки возрастного десинхронизма [6, 8], вследствие чего циркадианные амплитуды снижаются в процессе старения [6, 7, 8, 11, 14, 15]. С другой стороны, существуют региональные особенности суточной и сезонной динамики показателей кардиоваскулярной системы [3, 4, 5, 15] и других психофизиологических параметров в северных регионах Тюменской области [13]. Хронобиологический анализ данных, в частности параметров циркадианных ритмов, является чувствительным критерием и позволяет выявлять нарушения на донозологическом этапе. При разработке нормативных хронодезмов следует учитывать не только возраст, пол и режим дня обследуемых лиц, но и климатогеографические особенности региона проживания, т.к. суточная динамика АД может в значительной степени зависеть от ряда климатогеографических особенностей региона, в частности – от фотопериодизма и температуры окружающей среды [4, 5, 15].

Цель исследования – изучить структуру циркадианных ритмов показателей кардиореспираторной системы у лиц юношеского, зрелого, пожилого и старческого возрастов, проживающих на юге Тюменской области, провести их сравнительный анализ с циркадианными ритмами коренных жителей Ханты-Мансийского автономного округа (ханты, манси, зыряне) параллельной оценкой биологического возраста.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на практически здоровых людях, проживающих в г. Тюмени, русской национальности, мужского пола и у коренных жителей Ханты-Мансийского автономного округа (ханты, манси, зыряне).

Изучение осуществлялось с хронобиологических позиций 4 раза в сутки: 8, 12, 16, 20 часов. Снятие ЭКГ проводилось с помощью аппарата ЭКГ в 1,2 отведениях. По ЭКГ определялась общая продолжительность сердечного цикла в миллисекундах (интервал R-R); продолжительность электрической систолы желудочков в миллисекундах (интервал Q-T) [6]. Артериальное давление (АД) измерялось на правой и левой руках в условиях относительного покоя в положении сидя. Использовался электронный измеритель АД. Из полученных данных рассчитывались: пульсовое давление (ПД), среднее динамическое давление (СДД), систолический объем сердца (СО) и минутный объем крово-

тока (МОК). Показатели внешнего дыхания определялись на спирографе. Из показателей внешнего дыхания по спирограмме определяли: частоту дыхания в 1 мин (ЧД), дыхательный объем в мл (ДО), минутный объем дыхания в мл (МОД), жизненную емкость легких в мл. (ЖЕЛ).

Математически были рассчитаны параметры биоритма: МЕЗОП – среднесуточный уровень, амплитуда – отклонение от среднесуточного уровня, акрофаза – время наибольшего значения функции, хронодезм – размах колебаний. Впервые данные понятия введены Ф. Халбергом и подробно описаны в работе [2]. Биологический возраст определяли по методу А.М. Дурова [10, 11], основанному на хронобиологическом подходе, по определительным шкалам, разработанным автором.

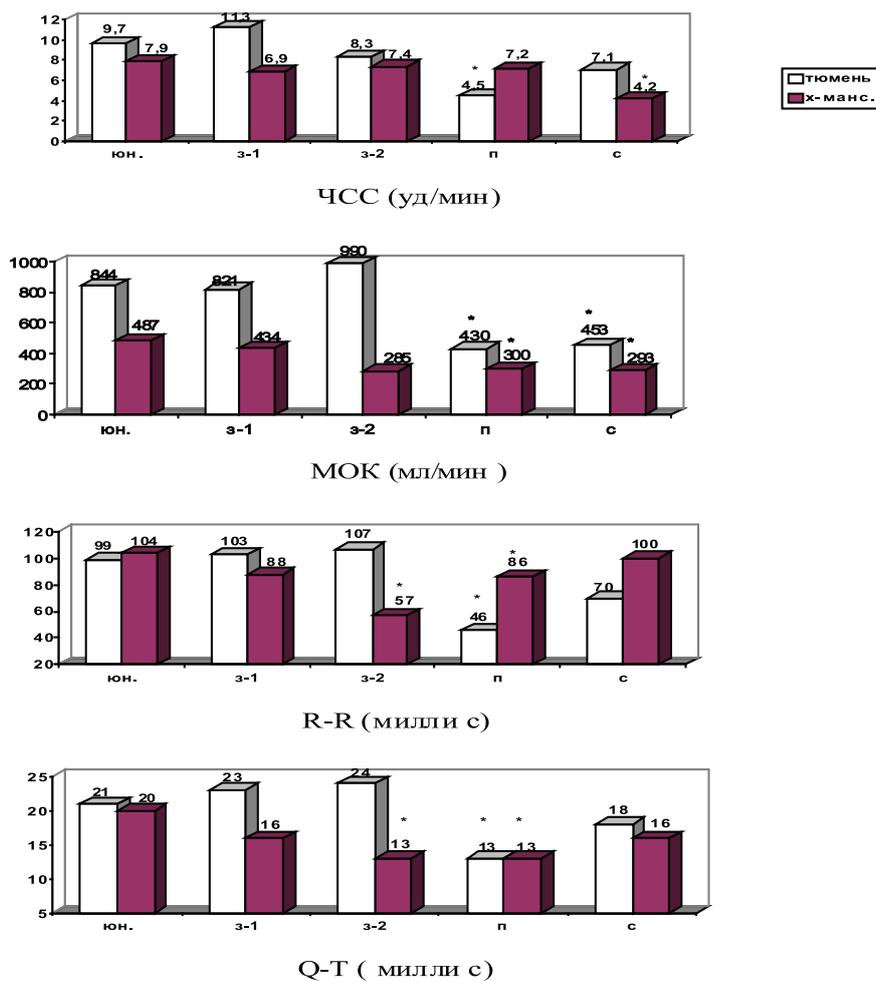
Результаты исследования и их обсуждение

МЕЗОПы ряда физиологических показателей (ЧСС, СО, МОК) у жителей двух регионов достоверно снижаются на поздних этапах онтогенеза относительно юношеского возраста. По другим же показателям (САД, ДАД, ПД, СДД, R-R, Q-T) среднесуточные значения в пожилом и старческом возрастах достоверно увеличиваются относительно юношеского возраста. Амплитуды ЧСС, МОК, R-R, Q-T у жителей юга и севера Тюменской области на поздних этапах онтогенеза достоверно ниже относительно юношеского возраста ($P < 0,05$) (рисунок). Амплитуды САД, ДАД, ПД, СДД, СО в различные возрастные периоды у людей двух регионов достоверно не изменяются ($P > 0,05$).

Сравнительный анализ показателей внешнего дыхания (ЧД и ЖЕЛ) у жителей г. Тюмени и г. Ханты-Мансийска представлен на табл. 1. Средневозрастное значение ЧД у коренных жителей ХМАО имеет тенденцию к повышению относительно лиц, проживающих на юге Тюменской области. Это можно объяснить тем, что для жителей северных широт обычным считают повышение бронхиального сопротивления на 15% по сравнению с жителями средней полосы страны.

Данные по определению биологического возраста у жителей 2-х регионов представлены на табл. 2.

Как видно из табл. 2, лиц юношеского возраста двух регионов у большинства обследованных биологический возраст выше паспортного. В зрелом I возрасте у 80% (г. Ханты-Мансийск) и 60% (г. Тюмень) людей биологический и паспортный возраст совпадают. В зрелом II возрасте процент совпадений БВ и ПВ уменьшается (47 и 20%). В пожилом возрасте у большинства обследованных лиц биологический возраст больше паспортного. В старческом возрасте, напротив, у большинства людей БВ меньше ПВ (93 и 50%).



Характеристика амплитуд некоторых физиологических показателей у жителей г. Тюмени и г. Ханты-Мансийска в пяти возрастных группах.

Примечание. * – различия статистически достоверны относительно юношеского возраста ($P < 0,05$)

Таблица 1

Характеристика МЕЗОРов и амплитуд ЧД (в мин) и ЖЕЛ (мл) у жителей г. Тюмени и г. Ханты-Мансийска в пяти возрастных группах ($M \pm m$).

Возраст	ЧД (МЕЗОР)	ЧД (Амплитуда)	ЖЕЛ (МЕЗОР)	ЖЕЛ (амплитуда)
г. Тюмень				
Юношеский	15,9 ± 0,9	2,6 ± 0,5	4060 ± 171	217 ± 39
Зрелый 1	14,2 ± 1,0	1,9 ± 0,3	4338 ± 130	358 ± 55
Зрелый 2	16,5 ± 1,7	2,0 ± 0,6	4346 ± 316	339 ± 51
Пожилой	*23,4 ± 1,0	2,3 ± 0,6	*1566 ± 151	152 ± 27
Старческий	*21,9 ± 0,9	2,0 ± 0,5	*1665 ± 190	306 ± 54
г. Ханты-Мансийск				
Юношеский	19,0 ± 0,7	1,7 ± 0,3	3502 ± 247	278 ± 41
Зрелый 1	18,3 ± 0,9	1,7 ± 0,2	3442 ± 262	232 ± 41
Зрелый 2	19,0 ± 0,5	1,7 ± 0,3	*2612 ± 182	355 ± 31
Пожилой	20,7 ± 0,8	2,1 ± 0,4	*1726 ± 179	307 ± 50
Старческий	18,3 ± 1,1	1,9 ± 0,3	*1354 ± 150	253 ± 35
Средневозр, (г. Тюмень)	18,4 ± 1,8	2,2 ± 0,1	3175 ± 649	274 ± 40
Средневозр, (г. Х.-Манс.)	19,1 ± 0,5	1,8 ± 0,2	2527 ± 444	285 ± 22

Примечание. * – различия статистически достоверны относительно юношеского возраста ($P < 0,05$).

Таблица 2

Соотношение биологического и паспортного возрастов у жителей г. Тюмени и г. Ханты-Мансийска (в %)

Возрастной период	г. Тюмень			г. Ханты-Мансийск		
	БВ > ПВ	БВ = ПВ	БВ < ПВ	БВ > ПВ	БВ = ПВ	БВ < ПВ
Юношеский	77	23	–	100	–	–
Зрелый 1	17	66	17	20	80	–
Зрелый 2	50	20	30	20	47	33
Пожилой	67	22	11	74	13	13
Старческий	37	13	50	–	7	93

Выводы

1. Циркадианные (околосуточные) ритмы показателей кардиореспираторной системы у жителей юга Тюменской области и коренных жителей Ханты-Мансийского автономного округа наиболее выражены в юношеском и зрелом I возрастах. Это проявляется в наиболее высоких значениях амплитуд и в стабильных акрофазах изученных физиологических показателей.

2. В пожилом и старческом возрастах у жителей юга и севера Тюменской области относительно юношеского возраста происходят существенные изменения: отмечается уменьшение амплитуд, смещение акрофаз на другое время, что свидетельствует о снижении адаптационных и функциональных возможностей организма.

3. Выявлены определенные отличия в циркадианной организации показателей кардиореспираторной системы у людей в двух регионах. У коренных жителей Ханты-Мансийского автономного округа регистрируются более высокие значения МЭЗОРов: САД, ДАД, ЧД, ДО, МОД и более низкие значения ЧСС, СО, МОК, ЖЕЛ, чем у жителей юга Тюменской области.

4. Амплитуды ритмов большинства физиологических показателей (ЧСС, СО, МОК, Q-T, ЧД) у жителей г. Тюмени достоверно выше, чем у жителей г. Ханты-Мансийска.

5. Коренные жители Ханты-Мансийского автономного округа достаточно хорошо адаптированы для ны к суровым условиям Севера, которых они являются привычными. Однако ряд параметров циркадианных ритмов, в частности уменьшение амплитуд важнейших физиологических показателей, смещение акрофаз относительно значений у лиц, проживающих на юге Тюменской области, свидетельствуют о некотором напряжении механизмов адаптации, что, возможно, определяется климатическими и другими особенностями Среднего Приобья.

6. Установлено, что у жителей двух регионов юношеского возраста биологический возраст превышает паспортный, у людей зрелого возраста в большинстве случаев биологический и паспортный возраст совпадают, у лиц пожилого возраста чаще биологический возраст был выше хронологического и у у большинства обследованных людей старческого возраста биологический возраст был ниже паспортного.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Ермакова Н.В. Экологический портрет человека на Севере. – М., 1997. – 207 с.
2. Багриновский К.А. Математический анализ циркадных систем организма на основании процедуры «косинор» / К.А. Багриновский, Н.В. Багриновская, А.Ф. Баженова и др. // В кн.: Кибернетические подходы к биологии. – Новосибирск, 1973. – С. 196–209.
3. Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Губин Д.Г. Ритмы артериального давления и частоты сердечных сокращений у лиц с артериальной гипертензией в условиях Крайнего Севера // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84. – № 2. – С. 39–44.
4. Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Михайлова И.М., Губин Д.Г. Суточные ритмы вариабельности артериального давления в зависимости от сезонов года у больных артериальной гипертензией в Ханты-Мансийском округе // Клиническая медицина. – 2004. – Т. 82. – № 4. – С. 22–25.
5. Гапон Л.И., Михайлова И.М., Шуркевич Н.П., Губин Д.Г. Хроноструктура артериального давления и частоты сердечных сокращений в зависимости от сезонного ритма у больных артериальной гипертензией в Ханты-Мансийском округе // Вестник аритмологии. – 2003. – № 31. – С. 32–36.
6. Губин Г.Д., Губин Д.Г. Классификация десинхронозов по причинному фактору и механизмам развития. Два принципа хронотерапии десинхроноза // Фундаментальные исследования. м 2004. – № 1. – С. 50.
7. Губин Г.Д., Губин Д.Г., Комаров П.И. Старение в свете временной организации биологических систем // Успехи геронтологии. – 1998. – Т. 2. – С. 67–73.
8. Губин Д.Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза // Успехи физиологических наук. – 2013. – Т. 44. – № 4. – С. 65–87.
9. Дошицин В.Л. Практическая электрокардиография. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
10. Дуров А.М. Биологический возраст человека (хронобиологические аспекты). – Тюмень: Вектор Бук, 1999. – 200 с.

11. Дуров А.М. Хронобиологический анализ некоторых постнатальных возрастных периодов человека: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 32 с.

12. Казначеев В.П. Проблемы адаптации и конституции человека на Севере // Бюлл. СО АМН СССР. – 1984. – № 1. – С. 95–99.

13. Молчанова Т.Н., Гудков А.Б., Рагозин О.Н. Динамика некоторых психофизиологических параметров у представителей частных конституциональных типов в зависимости от длительности адаптации к условиям Севера // Экология человека. – 2009. – № 5. – С. 30–33.

14. Gubin D., Gubin G. Some general effects of aging upon circadian parameters of cardiovascular variables assessed longitudinally by ambulatory monitoring // Chronobiology International. – 2001. – Vol. 18. – P. 1106.

15. Gubin D., Cornelissen G., Weinert D. et al. Circadian disruption and Vascular Variability Disorders (VVD) – mechanisms linking aging, disease state and Arctic shift-work: applications for chronotherapy // World Heart Journal. – 2013. – Vol. 5. – № 4. – P. 285–306.

References

1. Agadzhanjan N.A., Ermakova N.V. Jekologicheskij portret cheloveka na Severe. M., 1997. 207 p.

2. Bagrinovskij K.A. Matematicheskij analiz cirkadnyh sistem organizma na osnovanii procedury «kosinor» / K.A. Bagrinovskij, N.V. Bagrinovskaja, A.F. Bazhenova i dr. // V kn.: Kiberneticheskie podhody k biologii. Novosibirsk, 1973. pp. 196–209.

3. Gapon L.I., Shurkevich N.P., Vetoshkin A.S., Gubin D.G. Ritmy arterialnogo davlenija i chastoty serdechnyh sokrashhenij u lic s arterialnoj gipertoniej v uslovijah Krajnego Severa // Klinicheskaja medicina. 2006. T. 84. no. 2. pp. 39–44.

4. Gapon L.I., Shurkevich N.P., Mihajlova I.M., Gubin D.G. Sutochnye ritmy variabelnosti arterialnogo davlenija v zavisimosti ot sezonov goda u bolnyh arterialnoj gipertoniej v Hanty-Mansijskom okruge // Klinicheskaja medicina. 2004. T. 82. no. 4. pp. 22–25.

5. Gapon L.I., Mihajlova I.M., Shurkevich N.P., Gubin D.G. Hronostruktura arterialnogo davlenija i chastoty serdechnyh sokrashhenij v zavisimosti ot sezonnogo ritma u bolnyh arterialnoj gipertenziej v Hanty-Mansijskom okruge // Vestnik aritmologii. 2003. no. 31. pp. 32–36.

6. Gubin G.D., Gubin D.G. Klassifikacija desinhronozov po prichinnomu faktoru i mehanizmam razvitija. Dva principa

hronoterapii desinhronoza // Fundamentalnye issledovanija. m 2004. no. 1. pp. 50.

7. Gubin G.D., Gubin D.G., Komarov P.I. Starenie v svete vremennoj organizacii biologicheskikh sistem // Uspehi gerontologii. 1998. T. 2. pp. 67–73.

8. Gubin D.G. Molekuljarnye mehanizmy cirkadiannyh ritmov i principy razvitija desinhronoza // Uspehi fiziologicheskikh nauk. 2013. T. 44. no. 4. pp. 65–87.

9. Doshhicin V.L. Prakticheskaja jelektrokardiografija. M.: Medicina, 1987. 336 p.

10. Durov A.M. Biologicheskij vozrast cheloveka (hronobiologicheskie aspekty). Tjumen: Vektor Buk, 1999. 200 p.

11. Durov A.M. Hronobiologicheskij analiz nekotoryh postnatalnyh vozrastnyh periodov cheloveka: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2000. 32 p.

12. Kaznacheev V.P. Problemy adaptacii i konstitucii cheloveka na Severe // Bjuhl. SO AMN SSSR. 1984. no. 1. pp. 95–99.

13. Molchanova T.N., Gudkov A.B., Ragozin O.N. Dinamika nekotoryh psihofiziologicheskikh parametrov u predstavitelej chastnyh konstitucionalnyh tipov v zavisimosti ot dlitelnosti adaptacii k uslovijam Severa // Jekologija cheloveka. 2009. no. 5. pp. 30–33.

14. Gubin D., Gubin G. Some general effects of aging upon circadian parameters of cardiovascular variables assessed longitudinally by ambulatory monitoring // Chronobiology International. 2001. Vol. 18. pp. 1106.

15. Gubin D., Cornelissen G., Weinert D. et al. Circadian disruption and Vascular Variability Disorders (VVD) mechanisms linking aging, disease state and Arctic shift-work: applications for chronotherapy // World Heart Journal. 2013. Vol. 5. no. 4. pp. 285–306.

Рецензенты:

Койносов П.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физвоспитания и ЛФК, ФГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России, г. Тюмень;

Жданова Е.В., д.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии, ФГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России, г. Тюмень.

УДК 547.421.262

ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ ДЕСТРУКТИВНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ИОНОЛА

Еникеев Д.А., Хисамов Э.Н., Нургалеева Е.А., Срубиллин Д.В., Идрисова Л.Т.
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Росздрава,
Уфа, e-mail: Hisamov7958@yandex.ru

Проведено изучение электронно-микроскопической картины деструктивных лейкоцитов периферической крови при действии на организм относительно низкой концентрации антиоксиданта ионола (2,6-ди-трет-бутил-п-крезол, бутилированный окситолуол, алкофен БП, бибунол) (150 мг/кг). Описано множество форм альтерации со стороны органелл и на уровне клеток – колликвационный и коагуляционный некроз с признаками миелоидоподобных превращений, заболачиваний полостей, фрагментации мембран, вакуолизации, гомогенизации структур, фокальной и клеточной гидратации, формирования телец Маллори. Приведенные признаки наблюдались в крови как контрольных, так и экспериментальных животных. Поэтому отмеченные структурные изменения в лейкоцитах при введении ионола 150 мг/кг оценивались в качестве ускоренного процесса реализации апоптоза при условиях негативного воздействия на организм.

Ключевые слова: ионол, лейкоциты, электронная микроскопия

ELECTRON MICROSCOPY DESTRUCTIVE WHITE CELLS OF BLOOD UNDER THE ACTION OF IONOL

Enikeev D.A., Khisamov E.N., Nurgaleeva E.A., Srubilin D.V., Idrisova L.T.
Medical University «Bashkir State Medical University», Ufa, e-mail: Hisamov7958@yandex.ru

The study of electron microscopic picture of peripheral blood leukocytes destructive effect on the body at a relatively low concentration of antioxidant ionol (2,6-di-tert-butyl-p-cresol, butylated hydroxytoluene, alkofer PD bibunol) (150 mg/kg). Described many forms of alteration from the organelles and cellular level – kollikvatsionny and coagulation necrosis with signs of myelin transformations, swamping cavities fragmentation membranes, vacuolation, homogenizing structures and focal cellular hydration, the formation of cells Mallory. These signs were observed in the blood, as the control and experimental animals. Therefore marked structural changes in leukocytes when administered ionol 150 mg/kg were evaluated in the process implementation as accelerated apoptosis under conditions of negative effects on the organism.

Keywords: ionol, leukocytes, electron microscopy

В предыдущих наших исследованиях [1, 7] было отмечено, что в периферической крови кроликов, как в норме, так и в эксперименте, циркулировало некоторое количество деструктивных лейкоцитов, которые отражали резорбтивную фазу физиологической, а также репаративной регенерации белой крови. Разные формы деструктивных лейкоцитов обуславливались, во-первых, преобладанием одного из стереотипных процессов клеточной альтерации – коагуляции и колликвации, а во-вторых, неравномерным распадом ядра и цитоплазмы. Существовала прямо пропорциональная зависимость между числом деструктивных лейкоцитов в циркулирующей крови и лейкоцитарной реакцией. Усиление регенерации белой крови сопровождалось повышением числа деструктивных лейкоцитов. Некробioзу лейкоцитов предшествовали дистрофические изменения внутриклеточных структур. Наиболее ранние деструктивные изменения возникали в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме. Однако определенные дистрофические изменения в лейкоцитах могли быть проявлением репарации структурных элементов клетки и носить обратимый характер.

Результаты исследования и их обсуждение

Приведенные в работе деструктивные формы лейкоцитов в сущности являлись проявлением разных этапов единого процесса клеточной альтерации, без которой немислимо представить клеточную регенерацию. Ранние признаки освобождения организма от «изношенных», потерявших способность эффективно функционировать клеточных элементов, прежде всего, затрагивали наиболее ответственные в энергетическом балансе и пластических процессах структурные образования – митохондрии и эндоплазматический ретикулум. Деструкция митохондрий начиналась с нарушения правильного расположения и фрагментации крист, исчезновения гранул, потери двухконтурности оболочки. Возможно, эти изменения в митохондриях носили обратимый характер и являлись проявлением одного из этапов внутриклеточного обновления. Однако в основе описываемых нами форменных элементов крови могли лежать и грубые деструктивные изменения. В одних случаях происходило уплотнение митохондрий (их матрикса), коагуляция

белков с образованием электронно-плотных структур типа «белково-гиалиновых» превращений. Последние имели неровные, слабо выраженные контуры и гомогенное или слоистое строение. В других – наблюдалось набухание митохондрий. Вслед за гомогенизацией внутренних структур наступали вакуолизация или общая гидратация матрикса. На фоне выраженного отека и растворения крист выступали участки коагуляции белка типа миелиноподобной дистрофии гомогенного и слоистого характера. Впоследствии происходила фрагментация и лизис митохондрий (рис. 1). Ранние изменения эндоплазматического ретикулума заключались в очаговом или диффузном расширении канальцев, исчезновении на поверхности рибосом, скоплении в расширенных канальцах обрывков мембран, распавшихся клеточных структур («заблачивание»). К более позднему и глубоким изменениям эндоплазматического ретикулума относились разрыв оболочек сильно расширенных канальцев, появление в них электронно-плотных участков вследствие коагуляции белка, фрагментация канальцев, а затем и растворение их (рис. 2).

В погибающих лейкоцитах определенные изменения испытывал и пластинчатый комплекс. Эти сдвиги заключались чаще в набухании цистерн и растворении внутренних структур. Нескоро же после коагуляционного некроза наблюдалось превращение их в плотные осмифильные тельца.

Электронно-микроскопическая картина псевдоэозинофилов с частичной или полной редукцией ядра одновременно характеризовалась и заметными деструктивными изменениями цитоплазмы, в том числе и специфической зернистости. Тельца Боткина – Гумпрехта гранулоцитарного происхождения имели электронно-плотную полиморфную грануляцию, которая, вероятно, была обусловлена частично остатками специфической зернистости и ядерного материала, а также ограниченными участками фокального коагуляционного некроза компонентов цитоплазмы. В описываемых тельцах хорошо заметны признаки разрушения, как ядра, так и цитоплазмы. Ядерная оболочка фрагментировалась и местами полностью растворялась. В участках разрыва ядерной мембраны кариоплазма как бы «вливалась» в цитоплазму и смешивалась с гиалоплазмой, превращаясь в относительно однородную массу со средней электронной плотностью и расплывчатыми контурами. Хроматин ядра терял свое типичное строение и напоминал растекающуюся разбавленную темную краску. В цитоплазме на фоне общей гидратации определялись

остатки разрушенных органоидов (обрывки цитомембран, фрагменты митохондрий с гомогенизированной матрицей и т.д.), а также тельца Маллори – локальные участки коагуляционного некроза гиалоплазмы. Иногда эти форменные элементы со множеством везикулярных структур выпускали большое число ложноножек – цитоплазматических выростов. Тельца Боткина – Гумпрехта, являющиеся результатом преобладания колликвационного некроза над коагуляционным некрозом лимфоцитов и моноцитов, чаще были лишены гранулярных структур и представляли собой полигональной формы, более или менее однородную массу. Однако в этой относительно гомогенной массе, особенно если имели место не самые поздние стадии цитолиза, нетрудно было заметить сильное изменение ядра с разрушенной оболочкой. В цитоплазме находились лизирующиеся осмифильные образования коагуляционного некроза. В некоторых случаях в тельцах Боткина – Гумпрехта общая гидратация сочеталась с ограниченной формой ее вакуолизации.

Таким образом, в изучаемых нами деструктивных формах лейкоцитов периферической крови в целом прослеживались стереотипные явления некроза тканевых структур. В клетках возникали типичные изменения ядра и цитоплазмы. Ядро сморщивалось (кариопикноз), распадалось на глыбки (кариорексис) и растворялось (кариолизис) (рис. 3). Эти изменения ядра, очевидно, отражали динамику процесса активации гидролаз – рибонуклеазы и дезоксирибонуклеазы, что ведет к отщеплению от нуклеопротеидов фосфатных группировок и высвобождению нуклеиновых кислот, подвергающихся деполимеризации. В цитоплазме происходили денатурация и коагуляция белка, что может поначалу захватывать часть цитоплазмы (локальный коагуляционный некроз) (рис. 4), а затем и всю клетку. Наиболее ранние изменения при этом выявлялись в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме. По мере увеличения в них деструкции, вероятно, усиливалась активность лизосомального аппарата клетки. Вслед за коагуляцией цитоплазмы происходили не только ее распад (плазморексис), но и все нарастающая гидратация, что может привести к фокальному колликвационному некрозу или расплавлению всей клетки (цитоллиз). В динамике некроза клетки наблюдалась смена процессов коагуляции и колликвации. Однако нередко отмечалось преобладание одного из них, что может зависеть от различных причин. Видимо, этим и объясняется наличие разных видов деструктивных форм лейкоцитов в периферической крови.



Рис. 1. Экспериментальная заправка кроликов ионолом (150 мг/кг). 10 сут. Лимфоцит. Деструкция митохондрии – локальная гидратация дезагрегация крист (а), белково-миелиновая дистрофия (б). Э.м.ф. х65500



Рис. 2. Экспериментальная заправка кроликов ионолом (150 мг/кг). 10 сут. Лимфоцит. Гидратация, белково-миелиновая дистрофия митохондрии (а), локальная гидратация гиалоплазмы (б), расширенный каналец эндоплазматической сети (в). Э.м.ф. х45000

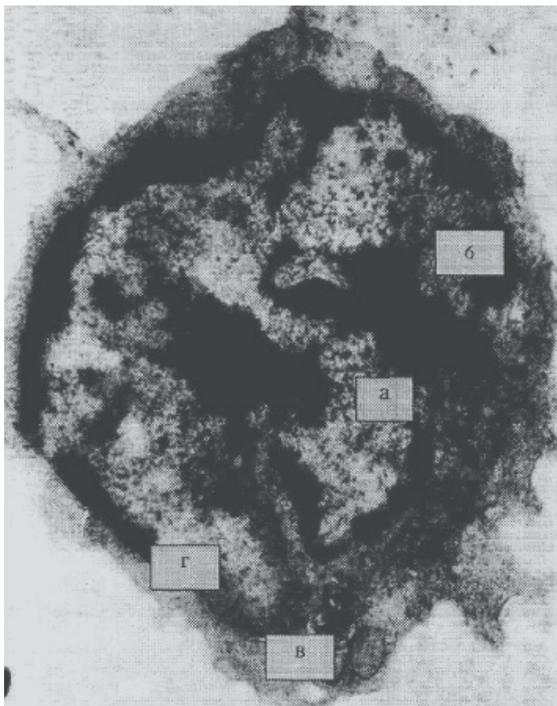


Рис. 3. Экспериментальная затравка кроликов ионолом (150 мг/кг). 10 сут. Лимфоцит. Сегментация ядра (а,б), белково-миelinовая дистрофия митохондрии (в), гидратация ядра (г). Э.м.ф. x1000



Рис. 4. Экспериментальная затравка кроликов ионолом (150 мг/кг). 10 сут. Лимфоцит. Аквадукты (а), псевдоподии (б), микроклазматоз (в), маргинальный лизис (г), краевая белково-миelinовая дистрофия (д). Э.м.ф. x62500

Параллельное изучение цитохимических особенностей разрушающихся лейкоцитов показывало заметные сдвиги внутриклеточного обмена. При окраске мазков крови на гликоген во всех видах деструктивных лейкоцитов отмечалась отрицательная реакция. Постановка бензидиновой реакции на выявление пероксидазы за исключением редких случаев также показывала отрицательные результаты. В то же время в изучаемых лейкоцитах определялась умеренная активность щелочной фосфатазы. В целом полученные цитохимические данные указывали на нарушение гликогенообразовательной функции, снижение окислительно-восстановительной реакции и на некоторую активацию процессов, связанных с деятельностью гидролаз, катализируемых гидролиз эфиров фосфорной кислоты. Последнее, очевидно, обусловлено выходом в гиалоплазму гидролитических ферментов из лизосом, направленных на переваривание разрушающихся внутриклеточных структур. Процентное содержание деструктивных лейкоцитов в периферической крови здоровых кроликов составляло

в среднем 0,8%. В условиях введения ионола (150 мг/кг) относительное число их повышалось. На 10 сутки введения препарата оно приобретало максимальное значение – в среднем 2,3%. Это происходило в состоянии наибольшего дефицита эритронов. Повышенное содержание деструктивных лейкоцитов периферической крови в условиях гипоксии, обусловленной введением ионола в концентрации 150 мг/кг, отражало более высокий уровень обновления белой крови вследствие более быстрого изнашивания и альтерации в связи с функциональным напряжением.

Заключение

Следовательно, применение антиокислителей небезразлично для организма. В физиологических концентрациях биоантиоксиданты необходимы для осуществления ферментативного окисления клеточного дыхания и, как правило, или стимулируют, или нормализуют его [2–6]. Однако при длительном действии высоких концентраций антиокислителей может наступить снижение синтеза в организме собственных анти-

оксидантов, что повлечет усиление свободнорадикального окисления. Но и чрезмерное преобладание биологического окисления при резком угнетении свободнорадикального окисления может привести к нарушению постоянства уровня суммарной антиоксидантной активности тканей, что служит одним из основных условий физиологического гомеостаза. Кроме того, некоторые продукты перекисления, в частности перекиси липидов, являются промежуточными продуктами гормонов, простагландина Е и прогестерона. Они также участвуют в гидроксигировании астероидного ядра холестерина. Перекиси, образовавшиеся в результате неферментативного окисления, могут выступать в роли неспецифических участков обмена, например в фаго- и пиноцитозе, регулируя проницаемость мембран лизосом. Таким образом, значительное и длительное изменение антиоксидантного эффекта определяется не количеством антиоксиданта, а тем, насколько фактически удается усилить систему естественных тканевых биоантиоксидантов.

Список литературы

1. Еникеев Д.А., Хисамов Э.Н., Еникеева С.А., Идрисова Л.Т., Мочалов К.С. Коррекция гематологических сдвигов у кроликов под действием ионола // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – 6; URL: <http://WWW.Science-education.ru/113-11551> (Дата обращения: 13.01.20014).
2. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса. / Вопросы современной химии. – 2001. – Т.47. – № 6. – С. 561–581.
3. Кузьменко Д.И., Серебров В.Ю., Удинцев С.Н. Свободнорадикальное окисление, активные формы кислорода и антиоксиданты: роль в физиологии и патологии клетки. – М., 2007. – С. 22–27.
4. Михайлов В.И. Методологические основы антиоксидантной защиты населения от влияния вредных для здоровья экологических и производственных факторов / Новое медицинское оборудование, новые медицинские технологии. – М., 2007. – № 18. – С. 5–10.

5. Турпаев А.Т. Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов // Биохимия. – 2002. – Т. 61. – С. 339–352.

6. Хисамов Э.Н., Еникеев Д.А., Кашапова Р.А. Показатели крови млекопитающих в условиях химического загрязнения окружающей среды в сельской местности. – Уфа: Изд. БГМУ, 2013. – 136 с.

7. Хисамов Э.Н., Латыпова Н.И., Еникеев Д.А. Особенности гематологических сдвигов при действии на организм химических реагентов. – Уфа: Изд. БГМУ, 2013. – 187 с.

References

1. Enikeev D.A., Hisamov Je.N., Enikeeva S.A., Idrisova L.T., Mochalov K.S. Korrekcija gematologicheskikh sdvigo v u krolikov pod dejstviem ionola. Vyhodnye dannye: Sovremennye problemy nauki i obrazovanija 2013. 6; URL: <http://WWW.Science-education.ru/113-11551> (Data obrashhenija: 13.01.20014).

2. Dubinina E.E. Rol aktivnykh form kisloroda v kachestve signalnykh molekul v metabolizme tkanej pri sostojanijah oksiditel'nogo stressa. / Voprosy sovremennoj himii. 2001. T.47. no. 6. pp. 561–581.

3. Kuzmenko D.I., Serebrov V.Ju., Udincev S.N. Svobodnoradikalnoe okislenie, aktivnye formy kisloroda i antioksidanty: rol v fiziologii i patologii kletki. M., 2007. pp. 22–27.

4. Mihajlov V.I. Metodologicheskie osnovy antioksidantnoj zashhity naselenija ot vlijanija vrednykh dlja zdorovja jekologicheskikh i proizvodstvennykh faktorov / Novoe medicinskoje oborudovanie, novye medicinskie tehnologii. M., 2007. 18. pp. 5–10.

5. Turpaev A.T. Aktivnye formy kisloroda i reguljacija jekspressii genov // Biohimija. 2002. T. 61. pp. 339–352.

6. Hisamov Je.N., Enikeev D.A., Kashapova R.A. Pokazateli krovi mlekoopitajushhih v uslovijah himicheskogo zagraznjenja okruzhajushhej sredy v selskoj mestnosti. Ufa: Izd. BGMU, 2013. 136 p.

7. Hisamov Je.N., Latypova N.I., Enikeev D.A. Osobnosti gematologicheskikh sdvigo v pri dejstvii na organizm himicheskikh reagentov. Ufa: Izd. BGMU, 2013. 187 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.

УДК 615.34

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

¹Етобаева И.Г., ¹Чукаев С.А., ¹Архипова Э.В., ²Тыхеева Н.А., ¹Роднаева О.А.
¹ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», Улан-Удэ, e-mail: mi.bsu@mail.ru;
²ГАУЗ РКБ им. Н.А. Семашко, Улан-Удэ, e-mail: tyhey@mail.ru

В данной статье был проведен анализ применения основных лекарственных средств в терапии ревматоидного артрита по данным кардиологического отделения РКБ им. Н.А. Семашко. Анализируя истории болезни больных ревматоидным артритом, находившихся на стационарном лечении в 2014 г., авторы показали, что схемы лечения соответствуют стандартам ведения больных РА, утвержденным Минздравсоцразвития РФ (2008 г.). Наиболее часто из группы нестероидных противовоспалительных средств использовались: ортофен, диклофенак, найз. Сравнительная оценка стоимости лечения ревматоидного артрита была проведена в отношении наиболее часто используемых схем лечения у больных с ревматоидным артритом, медленно прогрессирующего течения, II-III степени активности, при этом сравнивались трехкомпонентные схемы, отличающиеся одним препаратом. В результате проведенных исследований было показано, что для парентерального введения фармакоэкономически более выгодно применение ортофена в сравнении с диклофенаком.

Ключевые слова: фармакоэкономика, ревматоидный артрит, анализ, терапия

PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF THE USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

¹Etobaeva I.G., ¹Chukaev S.A., ¹Arkhipova E.V., ²Tykheeva N.A., ¹Rodnaeva O.A.
¹Buryat State University, Ulan-Ude, e-mail: etobajeva73@mail.ru;
²Republican Clinical Hospital N.A. Semashko, Ulan-Ude, e-mail: tyhey@mail.ru

This article analyzed the use of essential drugs in the treatment of rheumatoid arthritis according to the statistics of cardiology department of RCH N.A. Semashko. Analyzing the records of patients with RA who were hospitalized in 2014, it was shown that the drug regimens are in conformity with standards of the management of patients with RA, approved by the Health Ministry of the Russian Federation (2008). The most commonly used drugs from the group of NSAIDs were orthophen, diclofenac, nise. Comparative evaluation of the cost of treatment of RA was carried out on the most often used regimens in patients with diagnosis of RA, slowly progressive course, II-III degree of activity, where three-component regimens, with one different drug, were compared. This study showed that orthophen's parenteral administration pharmacoeconomically is more advantageous than diclofenacs.

Keywords: pharmacoeconomics, rheumatoid arthritis, analysis, therapy

Ревматоидный артрит является наиболее распространенным воспалительным заболеванием суставов, которым страдает 0,5–1,0% населения. Для развернутой клинической картины РА характерно прогрессирующее течение с формированием деформаций суставов, развитием тяжелых функциональных нарушений и поражений внутренних органов, инвалидизацией больных, сокращением продолжительности жизни. Заболевание представляет собой серьезную социальную проблему. Согласно официальной статистике, в РФ в 2003 г.

было зарегистрировано 280 тыс. пациентов с подтвержденным РА, из которых более 26 тыс. пациентов приходилось на впервые заболевших. Проблема РА рассматривается как приоритетное направление «Декады костей и суставов 2000–2010», которая проходит под эгидой ВОЗ во многих странах мира, включая Россию [1].

В г. Улан-Удэ, согласно анализу распространенности ревматических заболеваний отмечается значимый рост ревматической патологии за последние годы, особенно заметный в 2010–2014 г. (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность и заболеваемость ревматическими болезнями по г. Улан-Удэ на 100000 населения

	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Распространенность	2302,2	2613,8	2856,5	2885,4	2708,8
Заболеваемость	255,5	283,1	424,2	401,0	301,4

Таблица 2

Количество зарегистрированных случаев ревматоидного артрита

	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
РА	567	569	571	644	682

По ревматоидному артриту (РА) в 2010–2014 гг. отмечен значительный рост числа зарегистрированных случаев в сравнении с несколькими предыдущими годами (табл. 2) [2].

Во многих исследованиях показано, что достаточно рано начатая активная терапия может привести к существенному улучшению течения заболевания и потенциально способна вызвать длительную клиническую ремиссию. В связи с этим раннее назначение адекватного лечения РА является критическим моментом, в значительной степени определяющим дальнейшую судьбу больного [5, 6].

По мнению экспертов ВОЗ, расходы на лекарственную терапию составляют около 10–20% общих госпитальных расходов [4]. В последние годы системы здравоохранения во многих странах пытаются распределить свои финансовые ресурсы с наибольшей эффективностью. Это требует внедрения в практику планирования расходов на лекарственное обеспечение методов фармакоэкономического анализа. Несмотря на актуальность проблемы лечения РА, фармакоэкономические исследования в данной области ведутся недостаточно активно.

Цель исследования: фармакоэкономический анализ терапии РА по данным кардиологического отделения РКБ им. Н.А. Семашко за 2014 г.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе РКБ им. Н.А. Семашко г. Улан-Удэ. Был проведен анализ 98 историй болезни пациентов, страдающих РА. Использовался метод «минимизации затрат». Вначале оценивали распределение больных по течению заболевания (быстро прогрессирующее, медленно прогрессирующее течение), по наличию или отсутствию ревматоидного фактора (серопозитивный или серонегативный тип), степени активности (тяжести). Затем был проведен фармакоэкономический анализ стоимости лечения РА наиболее часто используемых схем терапии РА. В исследовании использовали метод «минимизации затрат». Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического U-критерия Манна – Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследований было выявлено, что среди пациентов, находящихся на лечении с диагнозом РА, преобладали

женщины (61,7%), мужчин было меньше примерно в 2 раза (38,3%). Данные по структуре заболеваемости (распределение по течению, наличию ревматоидного фактора, степени активности) представлены в табл. 3.

Таблица 3

Распределение больных РА

Формы РА	Кол-во больных, %
РА серонегативный	16,39
РА серопозитивный	68,85
Медленно прогрессирующее течение	40,98
Быстро прогрессирующее течение	9,84
Подострое течение	4,92
Хроническое течение	6,56
Степень активности I	4,9
Степень активности II	43,1
Степень активности III	52,0

Анализируя истории болезни больных РА, находившихся на стационарном лечении в 2014 г., авторы показали, что схемы лечения соответствуют стандартам ведения больных РА, утвержденным Минздравсоцразвития РФ (2008 г). Основные методы медикаментозного лечения РА представлены в табл. 4 [6, 7].

В исследуемых историях болезни в качестве базисных противовоспалительных средств использовались метотрексат (78,8%), сульфасалазин (25,2%), арава (лефлунамид) (2%).

Из глюкокортикостероидных препаратов применялись широко преднизолон (46,4%), митипред (34,2%), дексаметазон (32,1%), дипроспан (11,2%).

Из группы нестероидных противовоспалительных средств использовались: ортофен (26,8%), диклофенак (43,1%), найз (28,1%). Используемые препараты, дозы, курсы лечения изменялись в зависимости от степени активности воспалительного процесса, осложнений, течения заболевания. Кроме вышеперечисленных препаратов также применялись средства симптоматической терапии, средства, уменьшающие побочные реакции, базисной терапии и др.

Таблица 4

Основные группы препаратов для лечения ревматоидного артрита

Группы препаратов	Подавление симптоматики РА	Подавление деструкции суставов
Базисные противовоспалительные средства: – метотрексат – лефлунамид – сульфасалазин	+	+
Биологические препараты: – блокаторы ФНО- α (инфликсимаб, этанерсепт, адалимумаб и др.); – другие группы биологических препаратов – блокаторы ИЛ-1 (анакинра), блокаторы ко-стимуляции (абата-септ), анти-В-лимфоцитарные средства (ритуксимаб)	+	+
Глюкокортикоиды (ГК): – низкие дозы внутрь; – пульс-терапия; – внутрисуставное введение	+	+?
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)	+	–

Примечания: (+) – эффект достоверно установлен; (+?) – эффект возможен, но достоверно не установлен; (–) – эффект отсутствует.

Таблица 5

Схема терапии РА медленно прогрессирующего течения, II–III ст. активности 1

Препарат	Стоимость 1 таблетки, ампулы, руб.	Длительность лечения, дней	Потребность в ЛС на одного больного на курс лечения	Курсовая стоимость лекарственной терапии, руб.
Ортофен в/м (амп 2,5% – 3,0)	0,25	10	30	7,5
Метотрексат, таблетки (2,5 мг)	2,27	14	6	13,62
Преднизолон, таблетки (25 мг)	0,8	15	75	60
				Итого: 81,12

Таблица 6

Схема терапии РА, медленно прогрессирующего течения, II–III ст. активности 1а

Препарат	Стоимость 1 таблетки, ампулы, руб.	Длительность лечения, дней	Потребность в ЛС на одного больного на курс лечения	Курсовая стоимость лекарственной терапии, руб.
Диклофенак в/м (25 мг – 1 мл)	3,0	10	30	90
Метотрексат, таблетки (2,5 мг)	2,27	14	6	13,62
Преднизолон, таблетки (25 мг)	0,8	15	75	60
				Итого: 163,62

Сравнительная оценка стоимости лечения РА была проведена в отношении наиболее часто используемых схем лечения у больных с диагнозом РА, медленно прогрессирующее течение, II–III степени активности, при этом сравнивались трехкомпонентные схемы, отличающиеся одним препаратом (табл. 5, 6).

Диклофенак и ортофен оказывают противовоспалительное действие одинаковой эффективности [3], при этом данные препараты для парентерального применения

отличаются по стоимости 1 ампулы: цена одной ампулы ортофена составляет 0,25. Стоимость курса лечения – 10 дней, по 3 инъекции в день – 7,5 руб. Стоимость 1 ампулы диклофенака равна 3 рубля. Соответственно стоимости курсу терапии 10 дней, по 3 инъекции в день будет равна 90 рублям.

Таким образом, 10-дневный курс лечения ортофеном дешевле в сравнении с курсом терапии диклофенаком такой же длительности на 82,5 руб. 10 курсов ортофена сэкономят 825 руб., 100 курсов – 8250 руб.

Выводы

Таким образом, применение в качестве противовоспалительного средства ортофена фармакоэкономически более выгодно в сравнении с использованием диклофенака.

Список литературы

1. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? // РМЖ. – 2002. – Т. 10. – № 22. – С. 1009–1012.
2. Батудаева Т.И., Ефремова О.Е., Доржиева С.Ц. Ревматологическая служба г. Улан-Удэ в 2003–2008 гг. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН. – Иркутск, 2009. – № 2 (66). – С. 24–27.
3. Дмитриев В.А. Сравнительная характеристика фармакокинетики, клинической эффективности и безопасности генерических препаратов диклофенака и ибупрофена: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 21 с.
4. Дремова Н.Б., Овод А.И. Экономический вестник фармации. – 2004. – № 7. – С. 21–25.
5. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Вып. 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1376 с.
6. Картеев Д.Е. Фармакотерапия раннего ревматоидного артрита // Фарматека. – 2006. – № 6. – С. 35–39.
7. Лубсанова С.В., Етобаева И.Г., Тыхеева Н.А. Фармакоэкономические аспекты антидепрессивной терапии у пациентов с текущим депрессивным эпизодом в стационарных условиях // Вестник Бурятского государственного университета. – 2011. – № 12. – С. 88–91.

References

1. Nasonov E.L. Pochemu neobhodima rannijaja diagnostika i lechenie revmatoidnogo artri-ta? // RMZh. 2002. T. 10. no. 22. pp. 1009–1012.
2. Batudaeva T.I., Efremova O.E., Dorzhieva S.C. Revmatologicheskaja sluzhba g. Ulan-Udje v 2003–2008 gg. // Bjulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija RAMN. Irkutsk, 2009. no. 2 (66). pp. 24–27.
3. Dmitriev V.A. Sravnitel'naja harakteristika farmakokinetiki, klinicheskoi jeffek-tivnosti i bezopasnosti genericheskikh preparatov diklofenaka i ibuprofena: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2008. 21 p.
4. Dremova N.B., Ovod A.I. Jekonomicheskij vestnik farmacii. 2004. no. 7. pp. 21–25.
5. Klinicheskie rekomendacii. Standarty vedenija bolnyh. Вып. 2. М.: GJeOTAR-Media, 2008. 1376 p.
6. Karteev D.E. Farmakoterapija rannego revmatoidnogo artrita // Farmateka. 2006. no. 6. pp. 35–39.
7. Lubsanova S.V., Etobaeva I.G., Tyheeva N.A. Farmakoekonomicheskie aspekty antidepressivnoj terapii u pacien-tov s tekushhim depressivnym jepizodom v stacionarnyh uslovijah // Vestnik Burjatskogo gosudarstvennogo universiteta. 2011. no. 12. pp. 88–91.

Рецензенты:

Саганов В.П., д.м.н., профессор, начальник отдела по научно-исследовательской работе ГБУЗ «ГК БСМП им. В.В. Ангапова», г. Улан-Удэ;
 Фаткулина И.Б., д.м.н., профессор, зам. гл. врача по лечебной работе, ГУЗ РПЦ МЗ РФ, г. Улан-Удэ.

УДК 616.314.17.001.57/002

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Жулев Е.Н., Кочубейник А.В., Лапшин Р.Д.

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Нижегород, e-mail: kochubeynik@mail.ru

В настоящее время с ростом заболеваемости пародонтитом среди пациентов в практике врача-стоматолога все чаще возникает множество вопросов, связанных с этиологией, патогенезом и клиникой воспалительных заболеваний пародонта. Это в свою очередь является основанием для проведения многочисленных исследований, направленных на разработку и внедрение новых методов диагностики и лечения данного заболевания. Однако исследования, проводимые *in vitro*, зачастую не способны полностью отразить физиологические процессы, которые происходят при пародонтите. В связи с этим возникает вполне логичная потребность в использовании в эксперименте лабораторных животных, что позволяет нам получить более достоверные результаты исследований. В данной статье проведен анализ использования различных животных в качестве экспериментальной модели воспалительных заболеваний пародонта. Учитывались сходные и различные с человеческими реакции при пародонтите, особенности строения зубочелюстной системы вида. В итоге нами были оценены перспективы использования отдельных животных для оценки эффективности терапии воспалительных заболеваний пародонта.

Ключевые слова: пародонтит, животные, воспалительные заболевания

EXPERIMENTAL MODELING OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES

Zhulev E.N., Kochubeynik A.V., Lapshin R.D.

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, e-mail: kochubeynik@mail.ru

Nowadays there are lots of questions in the dentist's practice connected with the etiology, pathogenesis and clinical symptoms of the periodontal inflammation because of the increasing number of periodontal diseases. This is the reason for plenty of different researches, made to find out and to use the new methods in diagnostics and treatment of this disease. But the researches made *in vitro* usually are not able to completely imitate the physiological processes, when the periodontal diseases take place. That is why we often need to use animals in laboratory experiments to get more reliable results of the research. In this article we have analysis of using different animals as some experimental models of the periodontal inflammatory diseases. We noticed some similarities and differences with human reactions to periodontitis, features of the anatomy of each kind of animals. So we tried to show the perspectives in using some different animals for reviewing the effectiveness of the periodontal inflammatory diseases treatment.

Keywords: periodontal inflammation, animals, periodontal inflammatory diseases

Модели на животных и клеточных культурах способствуют появлению новых знаний в области биологических наук, в том числе пародонтологии [5]. Хотя культивируемые клетки могут быть использованы для изучения физиологических процессов, которые происходят во время пародонтита, однако не все процессы можно точно воспроизвести *in vitro*. Среди представителей животного мира грызуны, кролики, свиньи, собаки и приматы используются для моделирования пародонтита, каждый имеет свои преимущества и недостатки. Животные модели обеспечили широкий спектр важных данных, однако трудно определить, применимы ли выводы к людям. Кроме того, развитие заболеваний пародонта у человека зависит от индивидуальных особенностей восприимчивости и устойчивости к микроорганизмам [2, 3, 10]. Удобная и высоко воспроизводимая модель, которая действительно имитирует естественный патогенез заболеваний пародонта человека, до сих пор не разработана.

Модели на животных используются для оценки этиологических факторов, механизмов патогенеза заболеваний пародонта и периодонта, а также при разработке различных методов лечения.

С точки зрения сравнительной биологии необходимо использовать приматов похожих на людей, имеющих сравнимые структуры тканей пародонта как в состоянии здоровья, так и болезни [20]. При моделировании любого медицинского или стоматологического исследования на животных необходимо выбирать животное, которое филогенетически похоже на людей. Тем не менее большинство низших приматов, используемых для научно-исследовательских целей, большие, дорогие и трудно управляемые. Кроме того, генетический фон многих из этих животных не был установлен, так как животные, используемые в исследовании, часто дикие, с неоднородностью по возрасту, массе тела и общему и местному состоянию здоровья [20]. Среди видов низших приматов есть более мелкие по разме-

ру представители и с ними относительно легко справиться, но, к сожалению, они не обладают воспалительным профилем заболеваний пародонта человека. Образцы ткани пародонта этих животных, в отличие от людей, имеют очень ограниченное число лимфоцитов и плазматических клеток [16].

Грызуны, такие как мыши, крысы, и хомяки, широко используются для экспериментального моделирования заболеваний пародонта из-за определенных преимуществ, таких как небольшой размер, низкая стоимость, известный возраст и генетический фон, контролируемая микрофлора, и легкости в уходе и обращении [12]. Тем не менее анатомические структуры тканей пародонта и гистопатологические признаки заболевания пародонта грызунов отличаются от человеческих [5, 12]. Например, эпителий десневой борозды у грызунов ороговевающий, в отличие от человека [13]. Кроме того, единственными клетками, обнаруживаемыми при поражении пародонта грызунов, являются нейтрофилы. В отличие от этого ткани пародонта человека, вовлеченные в воспалительный процесс, показывают сложный инфильтрат из лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов и нейтрофилов [5]. Установленные гистологические отклонения определяют некоторые фундаментальные различия в ответных реакциях тканей на повреждение между грызунами и людьми [5, 7].

Согласно электронному поиску, было показано, что собаки были наиболее широко используемым объектом в качестве биологических моделей заболеваний пародонта (31,16%) [17]. Ввиду их послушного темперамента и природной восприимчивости к заболеваниям пародонта собаки, особенно гончие, используются в исследованиях по изучению прогрессирования заболеваний пародонта, направленной регенерации тканей, заживления ран и зубных имплантатов. Этиологические факторы заболевания пародонта являются идентичными у людей и собак [17]. Тем не менее существуют некоторые принципиальные различия между собаками и людьми – отсутствие боковых движений, отсутствие окклюзионных контактов между премолярами у собак. Часто у животных отсутствуют десневые борозды и десневая жидкость, другой микробный состав зубного налета. Собаки могут обеспечить подходящую модель для изучения естественных изменений в тканях пародонта с возрастом [18].

Крысы являются приемлемой моделью для изучения кариеса, однако имеются ограничения для заболеваний пародонта. Структура десневого края крыс имеет гистоло-

гическое сходство с человеком. У крыс, зараженных *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* наблюдалась горизонтальная убыль костной ткани, что может быть использовано для создания моделей пародонтита и исследования регенерации тканей. Однако крысы обладают естественной резистентностью к заболеваниям пародонта, имеют отличающийся от человека микробный состав [18].

Кролики также часто используются для экспериментального моделирования воспалительных заболеваний тканей пародонта, оценки репаративных свойств костной ткани. Эта модель может быть эффективно использована для тестирования различных материалов костной пластики.

Характеристика микроорганизмов полости рта кроликов показала многочисленные патогенные бактерии, в том числе *F. nucleatum*, *P. heparinolytica*, *Prevotella spp.*, *P. micros*, *S. milleri group*, *A. israelii*, *A. haemolyticum*, которые так или иначе связаны с заболеваниями пародонта у человека [21]. Кролики используются для проведения индуцированного воспаления пародонта путем создания хирургического дефекта и изучения его регенерации. Однако, было выявлено, что данная модель недостаточно адекватна для оценки регенерации периодонтальной связки [19].

В литературе имеются данные об использовании миниатюрных свиней (мини-пиги), мышей, хорьков, хомячков, овец и даже коз в качестве модели индуцированного пародонтита [18].

Индуцированный пародонтит воспроизводят путем размещения лигатуры либо стоматологического цемента вокруг шейки зубов, что позволяет сохранять и увеличивать микробную биопленку, нарушать целостность эпителия десны, повышать остеокластогенез и убыль костной ткани. Кроме того, потеря костной ткани альвеолярного отростка может быть вызвана введением бактерий ротовой полости человека (например, *Porphyromonas gingivalis*) и некоторых химических веществ (спирт в концентрации 65–75%, кортикостероидные препараты) в различных моделях на животных.

Таким образом, очевидно, что усилия, направленные на поиск новых моделей животных, которые лучше представляют воспаление тканей пародонта человека, было бы выгодно для исследователей этой области.

Хронический генерализованный пародонтит моделировали на кроликах путем введения раствора гидрокортизона в область центральных резцов нижней челюсти.



Рис. 1. Начало эксперимента



Рис. 2. Готовая модель пародонтита (13 дней введения гидрокортизона)

Список литературы

1. Армигаж Д.С. Классификация заболеваний пародонта – вечная дилеммаекст // Пародонтология. – 2005. – Вып. 4. – С. 13–28.
2. Горбатова А.С. Роль и место феномена повреждения в патогенезе заболеваний пародонта // Пародонтология. – 2003. – № 4. – С. 19–20.
3. Грудянов А.И. Заболевания пародонта. – М.: Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2009. – 336 с.
4. Грудянов А.И. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова. – М.: Мединформагентство МИА, 2007. – 79 с.
5. Грудянов А.И. Основные направления научных исследований и новые клинические методики в области пародонтологии в нашей стране и за рубежом / А.И. Грудянов, О.А. Фролова // Маэстро стоматологии. – 2008. – № 4(32). – С. 56–60.
6. Действие антисептиков на бактериальные биопленки у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / Д.С. Щербакова и др. // Пародонтология. – 2012. – № 4 (61). – С. 65–69.
7. Жулев Е.Н. Клиника, диагностика и ортопедическое лечение заболеваний пародонта. – Нижний Новгород: Изд. НГМА, 2003. – 223 с.
8. Жулев Е.Н. Клиника, диагностика и ортопедическое лечение заболеваний пародонта. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2005. – 320 с.
9. Жулев Е.Н. Особенности ортопедического лечения хронического генерализованного пародонтита // Е.Н. Жулев, Е.Е. Щепетнова, М.Ю.Саакян, С.Ю. Габышева-Хлустикова, Д.Н. Демин. – Маэстро стоматологии. – 2012. – № 46. – С. 48–51.
10. Зорина О.А. Микробиоценоз полости рта в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / О.А. Зорина, А.А. Кулаков, А.И. Грудянов // Стоматология. – 2011. – № 1. – С. 73–78.
11. Клинико-лабораторные походы к оптимизации лечения пародонтитов / Л.А. Соболева и др. // Стоматология. – 2010. – № 6. – С. 28–30.
12. Микроскопическое исследование десневых карманов / Н.М. Каргальцева [и др.] // Институт стоматологии. – 2001. – № 2(11). – С. 61–62.
13. Морфологические особенности десен разных биотипов / В.М. Саркисян и др. // Пародонтология. – 2012. – № 1 (62). – С. 26–29.
14. Мюллер Х.-П. Пародонтология. – Львов: ГалДент, 2004. – 256 с.
15. Непомнящая Н.В. Повышение эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита (клинико-биохимическое исследование): дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2009. – 170 с.
16. Adams R.A., Zander H.A., Polson A.M. Interproximal and buccal cell populations apical to the sulcus before and during experimental periodontitis in squirrel monkeys. J Periodontol. 1981 Aug;52 (8): 416–9.

17. Dannan A., Alkattan F. Animal models in periodontal research: a mini-review of literature. *The Internet Journal of Veterinary Medicine* Vol. 5, № 1.

18. Helieh S.Oz., David A. Puleo. Animal models for periodontal disease. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/754857>.

19. Oortgiesen D.A.W., Meijer G.J., Bronckers ALJJ., Walboomers X.F., Jansen J.A. Fenestration defects in the rabbit jaw: an inadequate model for studying periodontal regeneration. *Tissue Engineering C* 2010; 16: 133–40.

20. Schou S., Holmstrup P., Kornman K.S. Non-human primates used in studies of periodontal disease pathogenesis: a review of the literature. *J Periodontol.* 1993 Jun;64 (6): 497–508.

21. Tyrrell KL, Citron DM, Jenkins JR. Periodontal bacteria in rabbit mandibular and maxillary abscesses. *Journal of Clinical Microbiology* 2002; 40: 1044–47.

References

1. Armitazh, D.S. Klassifikacija zbolevanij parodonta vechnaja dilemma. *Parodontologija*, 2005, 4. 13–28.

2. Gorbatova, A.S. Rol i mesto fenomena povrezhdenija v patogeneze zbolevanij parodonta. *Parodontologija*, 2003, no. 4 19–20.

3. Grudjanov A.I. Zbolevanija parodonta. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2009.

4. Grudjanov A.I., Ovchinnikova V.V. Profilaktika vospalitel nyh zbolevanij parodonta Moscow: Medinformagenstvo MIA, 2007.

5. Grudjanov A.I. Osnovnye napravlenija nauchnyh issledovanij i novye klinicheskie metodiki v oblasti parodontologii v nashej strane i za rubezhom *Majestro stomatologii*, 2008, no. 4(32). pp. 56–60.

6. Shherbakova D.S. i dr. Dejstvie antiseptikov na bakteriálne bioplenki u pacientov s vospalitel nymi zbolevanijami parodonta. *Parodontologija*, 2012, no. 4 (61). 65–69.

7. Zhulev E. N. Klinika, diagnostika i ortopedicheskoe lechenie zbolevanij parodonta. Nizhnij Novgorod Izd. NGMA, 2003.

8. Zhulev E.N. Klinika, diagnostika i ortopedicheskoe lechenie zbolevanij parodonta. N.Novgorod: Izd-vo NGMA, 2005.

9. Zhulev E.N. Osobennosti ortopedicheskogo lechenija hronicheskogo generalizovannogo parodontita // E.N. Zhulev, E.E. Shhepetnova, M.Ju.Saakjan, S.Ju. Gabysheva-Hlustikova, D.N. Demin. *Majestro stomatologii*, 2012, no. 46 48–51.

10. Zorina O.A. Mikrobiocenoza polosti rta v norme i pri vospalitel nyh zbolevanijah parodonta / O.A. Zorina, A.A. Kulakov, A.I. Grudjanov // *Stomatologija*, 2011, no. 1. 73–78.

11. Kliniko laboratornye pohody k optimizacii lechenija parodontitov / L.A. Soboleva i dr. *Stomatologija*, 2010, no. 6. 28–30.

12. Kargal ceva N.M. Mikroskopicheskoe issledovanie desnyh karmanov. Institut stomatologii, 2001, no. 2(11). 61–62.

13. Sarkisjan V.M. Morfologicheskie osobennosti desen raznyh biotipov. *Parodontologija*, 2012, no. 1 (62). 26–29.

14. Mjuller H.-P. *Parodontologija*. L vov: GalDent, 2004.

15. Nepomnjashhaja, N.V. Povyshenie jeffektivnosti lechenija hronicheskogo generalizovannogo parodontita (kliniko-biohimicheskoe issledovanie): dis. ... kand.med.nauk: 14.01.14 / Nepomnjashhaja Natal ja Viktorovna. Samara, 2009. 170 p.

16. Adams R.A., Zander H.A., Polson A.M. Interproximal and buccal cell populations apical to the sulcus before and during experimental periodontitis in squirrel monkeys. *J Periodontol.* 1981 Aug; 52 (8): 416–9.

17. Dannan A., Alkattan F. Animal models in periodontal research: a mini-review of literature. *The Internet Journal of Veterinary Medicine* Vol. 5, no. 1.

18. Helieh S.Oz, David A. Puleo. Animal models for periodontal disease. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/754857>.

19. Oortgiesen D.A.W., Meijer G.J., Bronckers ALJJ., Walboomers X.F., Jansen J.A. Fenestration defects in the rabbit jaw: an inadequate model for studying periodontal regeneration. *Tissue Engineering C* 2010; 16: 133–40.

20. Schou S., Holmstrup P., Kornman K.S. Non-human primates used in studies of periodontal disease pathogenesis: a review of the literature. *J Periodontol.* 1993 Jun;64 (6):497–508.

21. Tyrrell K.L., Citron D.M., Jenkins J.R. Periodontal bacteria in rabbit mandibular and maxillary abscesses. *Journal of Clinical Microbiology* 2002; 40:1044–47.

Рецензенты:

Казарина Л.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтической стоматологии, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Нижний Новгород;

Косюга С.Ю., д.м.н., доцент, зав. кафедрой стоматологии детского возраста, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Нижний Новгород.

УДК 611.833.4

К ВОПРОСУ О МИКРОСКОПИЧЕСКОМ СТРОЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ ЗАДНЕЙ ПОВЕРХНОСТИ ПЛЕЧА В ОБЛАСТИ СРЕДНЕЙ ТРЕТИ

Затолокина М.А., Мантулина Л.А., Липатов В.А.

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

Проведенное гистологическое изучение микроструктурных особенностей лучевого нерва в области средней трети плеча на задней поверхности выявило, что периферический нерв на поперечном разрезе образован двумя первичными пучками кабельного типа разной площади поперечного строения. Пучок большей площади образован меньшим количеством вторичных пучков, а пучок меньшей площади образован большим числом вторичных пучков. Каждый вторичный пучок окружен периневрием. На левой конечности толщина периневральной манжеты вокруг пучка меньшего диаметра достоверно ($p \leq 0,05$) больше, чем на правой и образована классическим тонким периневрием и расположенным снаружи соединительнотканном кольцом, состоящим из плотной неоформленной соединительной ткани. Все вторичные пучки образованы преимущественно миелиновыми волокнами среднего и большого диаметра. Все компоненты сосудисто-нервного пучка локтевого нерва окружены общим плотным соединительнотканном футляром, под которым расположены, хорошо развитые структуры параневрия. Также морфологически подтверждено наличие билатеральной асимметрии в строении лучевого нерва в области средней трети плеча на задней поверхности. Полученные данные могут быть использованы в нейроморфологии, нейрохирургии, а также при секционном исследовании периферической нервной системы.

Ключевые слова: лучевой нерв, периневрий, эпиневррий, параневрий, сосудисто-нервный пучок, миелиновая оболочка

THE QUESTION OF MICROSCOPIC STRUCTURE OF THE PERIPHERAL NERVES IN THE BACK OF THE SHOULDER THE MIDDLE THIRD

Zatolokina M.A., Mantulina L.A., Lipatov V.A.

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

Histological study of the microstructural features of the radial nerve in the middle third of the shoulder on the back surface revealed: peripheral nerve in cross section is formed by two of the primary beam of the cable type, different cross-structure. The beam of a larger area formed fewer secondary beams and beam at the area formed by a large number of secondary beams. Each secondary beam surrounded by perineurium. The left limb thickness perineurial cuff around the bundle of smaller diameter significantly ($p \leq 0,05$) than on the right. Formed a classic thin perineurium and located laterall, connective ring of dense irregular connective tissue. All secondary beams are formed mainly myelin fibers of medium and large diameter. All components of the neurovascular bundle of the ulnar nerve surrounded by dense connective tissue sheath general, under which there are well-developed structures paraneurium. Morphologically confirmed the presence of bilateral asymmetry in the structure of the radial nerve in the middle third of the shoulder on the back surfac. The data obtained can be used in neuromorphology, neurosurgery, and as well when the sectional study peripheral nervous system.

Keywords: nervus radialis, perineurium, epineurium, paraneurium, the neurovascular bundle, the myelin sheath

Как известно, верхняя конечность человека играет важную роль в его трудовой и физической деятельности и поэтому повреждения периферических нервов, иннервирующих конечность, приводят не только к нарушению этих видов деятельности, но и к инвалидизации людей, как правило, самого трудоспособного возраста [1, 3]. Травмы и переломы в области плеча в 60% случаев приводят к повреждениям длинных ветвей периферических нервов плечевого сплетения, в частности – лучевого нерва [4, 11]. Поэтому особое внимание необходимо уделять вопросам изучения их микроструктурных особенностей [7, 10]. Данных о строении периферических нервов в доступной литературе достаточно много, но тем не менее они противоречивы и разроз-

ненны [2, 5, 8]. Различные исследователи приводят в своих работах разнообразные, резко отличающиеся друг от друга сведения [4, 6, 9].

Такое состояние проблемы и определило наш интерес к более детальному изучению макро- и микроскопических особенностей некоторых периферических нервов плечевого сплетения.

Цель исследования – провести гистологическое изучение микроструктурных особенностей лучевого нерва в области средней трети плеча на задней поверхности.

Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено на сосудисто-нервных пучках лучевого нерва, полученных от 30 трупов людей мужского пола среднего возраста, причина смерти которых не была связана с заболеванием

или травмой нервной системы. Для изготовления гистологических препаратов комплекс сосудисто-нервного пучка лучевого нерва брали в области средней трети плеча. Полученные гистологические срезы толщиной 7–8 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори, по методу Вейгерта – Паля, толуидиновым синим по Нисслию. Для морфометрического анализа использовался микроскоп Leica-CME с окулярной фотонасадкой DCM-510 и программа анализа изображений «ImageJ». На поперечных срезах периферического нерва определяли количество вторичных нервных пучков и измеряли площадь их поперечного сечения, максимальные и минимальные диаметры вторичных нервных пучков, толщину периневрия, эндоневрия, миелиновой оболочки, подсчитывали количество миелиновых и безмиелиновых нервных волокон. Полученные данные обрабатывали вариационно-статистическими методами. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Все вычисления выполнялись с помощью аналитического пакета приложения Excel Office 2010, лицензией на право использования которого, обладает КГМУ.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно данным литературы [1, 3, 10] и нашим собственным, полученным в результате препарирования лучевого нерва, было выявлено, что он берет свое начало от заднего пучка плечевого сплетения. На заднюю сторону плеча проходит в параллели с глубокой плечевой артерией, затем спирально огибает плечевую кость и располагается в *canalis humeromuscularis*. Затем лучевой нерв прободает сзади наперед латеральную межмышечную перегородку и выходит в промежуток между плечелучевой и плечевой мышцами.

При изучении гистологических препаратов, полученных в области средней трети плеча на задней поверхности, было выявлено, что сосудисто-нервный пучок лучевого нерва имеет форму, близкую к равнобедрен-

ному треугольнику, составными компонентами которого были нервный ствол и два сосуда магистрального типа. Все компоненты сосудисто-нервного пучка были окружены общим соединительнотканым футляром, образованным четко упорядоченными оксифильными коллагеновыми волокнами высокой степени зрелости. В окружающей рыхлой волокнистой соединительной ткани эпиневрия встречаются мелкие кровеносные сосуды артериального и венозного русла, которые обеспечивают создание оптимального температурного режима для проводимости нервных импульсов, а также для питания нервных стволов. Находящиеся здесь нервные стволы, окруженные собственным тонким периневрием, состоят из 3–4 миелиновых волокон. Хорошо выраженное параневральное пространство образовано преимущественно дольками белой жировой ткани, между которыми в тонких прослойках соединительной ткани встречаются самостоятельные нервные пучки, содержащие миелиновые и безмиелиновые нервные волокна. Эти нервные пучки покрыты собственным периневрием, соединительнотканые волокна которого плавно переходят в волокна параневрия.

Непосредственно сам лучевой нерв образован двумя первичными пучками кабельного типа разной площади поперечного сечения. Интересно отметить, что пучок большей площади образован меньшим количеством вторичных пучков, чем пучок меньшей площади, который образован большим числом вторичных пучков. На правой конечности первичный пучок большего диаметра состоял из 3–4 вторичных пучков, площадь поперечного сечения которых – $0,52 \pm 0,3 \text{ мм}^2$, на левой конечности был образован 5-ю вторичными пучками площадью $0,42 \pm 0,2 \text{ мм}^2$ (рис. 1).

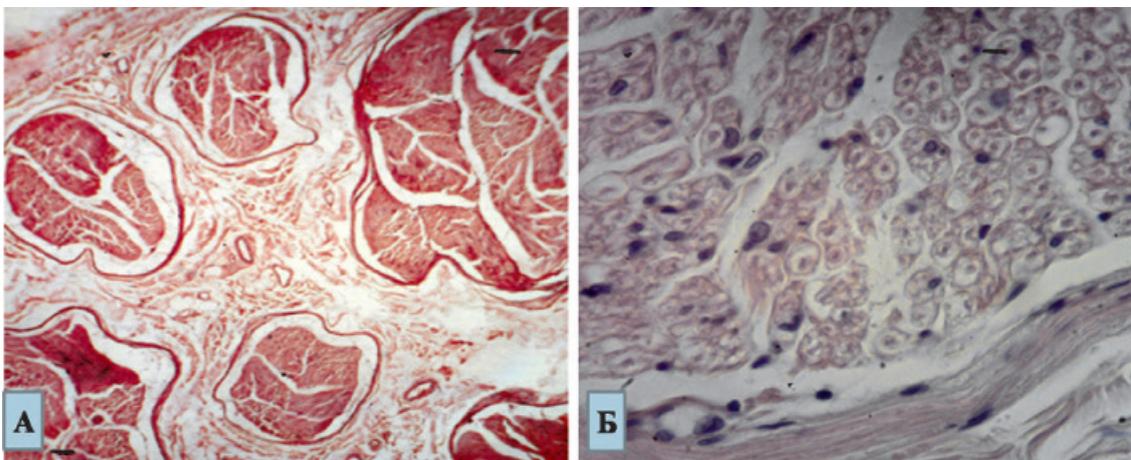


Рис. 1. Микрофотография первичного пучка большего диаметра лучевого нерва в области средней трети плеча на задней поверхности. Ув. $\times 40$ (А), ув. $\times 400$ (Б). Окр. Г+Э

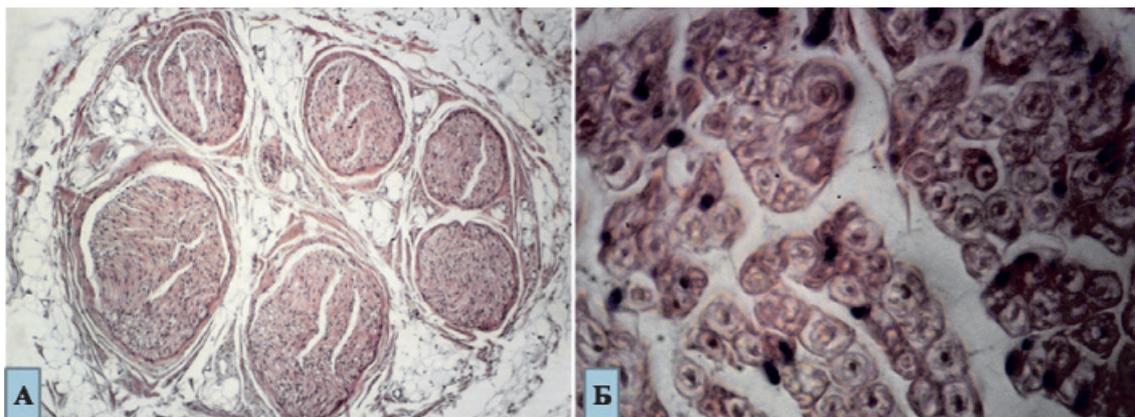


Рис. 2. Микрофотография первичного пучка меньшего диаметра лучевого нерва в области средней трети плеча на задней поверхности. Ув. $\times 40$ (А), ув. $\times 400$ (Б). Окр. Г+Э

Первичный пучок меньшего диаметра слева состоял из пяти вторичных пучков, площадь поперечного сечения которых в среднем составила $- 0,15 \pm 0,1 \text{ мм}^2$, справа из шести, площадью $0,42 \pm 0,01 \text{ мм}^2$ (рис. 2).

Каждый вторичный пучок покрыт собственным периневрием, внутренняя часть которого образована несколькими концентрическими слоями плоских периневральных клеток, а наружная – волокнами соединительной ткани. Толщина периневрия варьировала слева от $18,42 \pm 1,31 \text{ мкм}$ (малый пучок) до $23,46 \pm 1,96 \text{ мкм}$ (большой пучок), справа от $14,79 \pm 1,96$ до $25,8 \pm 1,93 \text{ мкм}$.

Интересно отметить, что на левой конечности вокруг первичного пучка меньшего диаметра периневральная манжета была значительно толще (рис. 3) и состояла из классического тонкого периневрия и расположенного снаружи соединительнотканного кольца, образованного волокнами плотной неоформленной соединительной ткани. В результате нервный пучок на поперечном срезе напоминал «многожильный кабель в двойной изоляции».

Все нервные пучки более чем на 80% состояли из миелиновых нервных волокон толстого и среднего типов, диаметр которых был чуть меньше на правой конечности и составил в большом пучке $- 7,35 \pm 0,78 \text{ мкм}$, в малом $- 8,42 \pm 0,64 \text{ мкм}$. Толщина миелина в мягкотных нервных волокнах была достоверно ($p \leq 0,05$) больше в первичных пучках большего диаметра, но без достоверных отличий между правой и левой конечностью (таблица).

В расположенной между волокнами рыхлой волокнистой соединительной ткани эндоневрия присутствуют продольно ориентированные фибробласты, фиброциты, единичные лимфоциты и сосуды микроциркуляторного русла в количестве 1–2 в стандартном поле зрения. Прослойки эндоневральной соединительной ткани более широкие и волокна расположены более рыхло на правой конечности. Ширина эндоневрия слева составила в пучке большего диаметра $1,16 \pm 0,34 \text{ мкм}$, в пучке меньшего диаметра $- 0,66 \pm 0,02 \text{ мкм}$. На правой конечности значения были достоверно ($p \leq 0,05$) большими, с той же закономерностью.

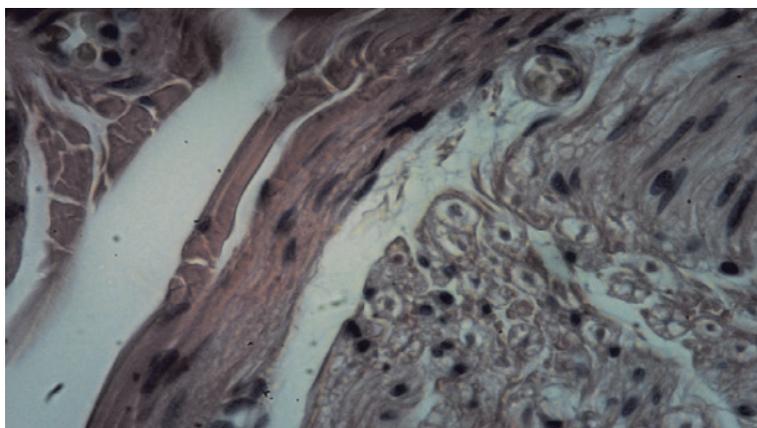


Рис. 3. Микрофотография периневральной манжеты первичного пучка меньшего диаметра левого лучевого нерва в области средней трети плеча на задней поверхности. Ув. $\times 400$ (Б). Окр. Г+Э

Средние значения некоторых показателей нервных волокон, образующих нервные пучки лучевого нерва в области средней трети плеча на задней поверхности

Показатели	Локализация	Левая конечность		Правая конечность	
		большой пучок	малый пучок	большой пучок	малый пучок
Диаметр миелиновых волокон (мкм)		8,4 ± 0,87	9,2 ± 0,52	7,3 ± 0,78	8,4 ± 0,64
Диаметр осевого цилиндра (мкм)		2,0 ± 0,51*	2,8 ± 0,71*	3,1 ± 0,48*	4,1 ± 0,76*
Толщина миелиновой оболочки (мкм)		4,6 ± 0,91	3,8 ± 0,81	4,7 ± 1,31	3,2 ± 0,56
Диаметр безмиелиновых волокон (мкм)		8,2 ± 1,08	8,1 ± 0,35*	7,8 ± 1,09	7,5 ± 0,13*

Примечание. *p ≤ 0,05 при сравнении значений на левой и правой конечности.

Заключение

Таким образом, проведенное гистологическое изучение микроструктурных особенностей лучевого нерва в области средней трети плеча на задней поверхности выявило, что периферический нерв на поперечном разрезе имеет двухпучковое строение. Каждый из таких пучков состоит из разного количества вторичных пучков. Вторичные пучки покрыты соединительной тканью периневрия. На левой конечности вокруг первичного пучка меньшего диаметра периневральная манжета была значительно толще и состояла из классического тонкого периневрия и расположенного снаружки соединительнотканного кольца, образованного волокнами плотной неоформленной соединительной ткани. Все вторичные пучки образованы преимущественно миелиновыми волокнами среднего и большого диаметра. Все компоненты сосудисто-нервного пучка лучевого нерва окружены общим плотным соединительнотканым футляром, под которым расположены, хорошо развитые структуры параневрия. Так же получено морфологическое подтверждение билатеральной асимметрии.

Список литературы

1. Баландина И.А. Сравнительная анатомия динамики изменений эпинеурия срединного и седалищного нервов мужчин в постнатальном онтогенезе / И.А. Баландина., Желтикова Т.Н., Торсунова Ю.П., Мельников И.И. // Пермский медицинский журнал. – 2013. – № 2, Т. 30. – С. 94–97.
2. Голубев В. Г., Еськин Н.А., Крупаткин А.И. Применение новых диагностических технологий при повреждениях периферических нервов // Вестник Российской академии медицинских наук: научно-теоретический журнал. – 2008. – № 8. – С. 40–44.
3. Гусейнова Г.А. Ультраструктурные особенности периферических нервов человека // Астраханский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 61–62.
4. Лысенко Е.В. Общие и индивидуальные клинико-неврологические и электронейрографические особенности периферической нервной системы ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 3. – С. 89–96.
5. Польской В.С. Параневрий седалищного нерва человека: автореф. дис... канд. мед. наук. – Симферополь, 1991. – 22 с.
6. Ходжамурадов Г.М., Одинаев М.Ф., Исmoilов М.М. Реконструкция посттравматических дефектов нервных стволов плечевого сплетения // Вестник Авиценны. – 2012. – № 1. – С. 22–30.
7. Царев А.А., Кошарный В.В. Структурные изменения сосудисто-нервного пучка поперечно – полосатой му-

скулатуры конечностей при повреждении периферических нервов // Вестник проблем биологии и медицины. – 2012. – № 2, Т.2. – С. 9–15.

8. Barrington M. J., Lai S. L., Briggs C. A. Ultrasound-guided midhigh sciatic nerve block: a clinical and anatomical study // Reg. Anest. Pain. Med. – 2008. – № 52. – P. 76.

9. Bonnel F. Histologic structure of the ulnar nerve in the hand // J. Hand Surg. – 1985. – Vol. 10, № 2. – P. 264–269.

10. Burkel W.E. The histological fine structure of perineurium // Anat. Rec. – 1967. – Vol. 158. – P. 177–190.

11. Slooff A. C. Brachial plexus impairment abirthtrauma. – 2004. – Vol. 169. – № 1. – P. 230.

References

1. Balandina I.A. Sravnitel'naja anatomija dinamiki izmenenij jepinevrija sredinnogo i sedalishhnogo nervov muzhchin v postnatalnom ontogeneze / I.A. Balandina., Zheltikova T.N., Torsunova Ju.P., Melnikov I.I. // Permskij medicinskij zhurnal. 2013. no. 2, T. 30. pp. 94–97.
2. Golubev V. G., Eskin N.A., Krupatkin A.I. Primenenie novyh diagnosticheskikh tehnologij pri povrezhdenijah perifericheskikh nervov // Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk: nauchno-teoreticheskij zhurnal. 2008. no. 8. pp. 40–44.
3. Gusejnova G.A. Ultrastrukturnye osobennosti perifericheskikh nervov cheloveka // Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2007. no. 2. pp. 61–62.
4. Lysenko E.V. Obshhie i individualnye kliniko-nevrologicheskie i jelektronejmiograficheskie osobennosti perifericheskoy nervnoj sistemy likvidatorov posledstvij avarii na Chernobyl'skoj AJeS // Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorove». 2009. no. 3. pp. 89–96.
5. Polskoj V.S. Paranevriy sedalishhnogo nerva cheloveka: avtoref. dis... kand. med. nauk. Simferepol, 1991. 22 p.
6. Hodzhamuradov G.M., Odinaev M.F., Ismoilov M.M. Rekonstrukcija posttravmaticheskikh defektov nervnyh stvolov plechevogo spletenija // Vestnik Avicenny. 2012. no. 1. pp. 22–30.
7. Carev A.A., Kosharnyj V.V. Strukturnye izmenenija sosudisto-nervnogo puchka poperechno polosatoy muskulatury konechnostej pri povrezhdenii perifericheskikh nervov // Vestnik problem biologii i mediciny. 2012. no. 2, T.2. pp. 9–15.
8. Barrington M. J., Lai S. L., Briggs C. A. Ultrasound-guided midhigh sciatic nerve block: a clinical and anatomical study // Reg. Anest. Pain. Med. 2008. no. 52. pp. 76.
9. Bonnel F. Histologic structure of the ulnar nerve in the hand // J. Hand Surg. 1985. Vol. 10, no. 2. pp. 264–269.
10. Burkel W.E. The histological fine structure of perineurium // Anat. Rec. 1967. Vol. 158. pp. 177–190.
11. Slooff A. C. Brachial plexus impairment abirthtrauma. 2004. Vol. 169. no. 1. pp. 230.

Рецензенты:

Харченко В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, г. Курск;
 Бежин А.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, г. Курск.

УДК 616.5-001.17-06-092:[577.27:577.112.5/.6]-07(045)

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

Иваненко И.Л., Гладилин Г.П., Никитина В.В., Веретенников С.И.

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

В работе изучены уровни фактора некроза опухоли- α (α -ФНО), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в моче пациентов с ожоговой болезнью. Объектами исследования стали мужчины с ожогами кожных покровов IIIБ-IV степени тяжести, среди которых первую группу составили пострадавшие с благоприятным исходом, а вторую – с летальным исходом. Целью исследования стало изучение динамики концентрации цитокинов в моче у больных с различным исходом ожоговой болезни. Установлено, что снижение α -ФНО и повышение ИЛ-10 в моче может свидетельствовать о патогенетической роли данных цитокинов в развитии жизнеопасных осложнений при данной патологии. Определение α -ФНО и ИЛ-10 в моче целесообразно включать в алгоритм обследования больных с тяжелыми ожогами для прогнозирования течения ожоговой болезни.

Ключевые слова: ожоговая болезнь, осложнения, цитокины

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF COMPLICATIONS IN BURN DISEASE

Ivanenko I.L., Gladilin G.P., Nikitina V.V., Veretennikov S.I.

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

The levels of tumor necrosis factor (α -TNF), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-10 (IL-10) in the urine of patients with burn disease were investigated. The objects of study were men with burns of the skin IIIB-IV severity, among which the first group was affected with a favorable outcome, and the second death. The aim of the research was to study the dynamics of cytokine concentrations in the urine of patients with different outcomes of burn disease. Found that the reduction of α -TNF and increased of IL-10 may indicate a pathogenic role of these cytokines in the development of life-threatening complications in this pathology. Determination of α -TNF and IL-10 in the urine should be included in the diagnostic algorithm of patients with severe burns for predicting the course of burn disease.

Keywords: burn disease, complications, cytokines

Иммунный статус больных с тяжелой термической травмой формируется на фоне большого числа иммуносупрессивных факторов: стресс во время травмы, обширное повреждение кожи как иммунного органа, усиление перекисидации липидов и нарушение структуры мембранных систем клеток, воздействие огромного количества токсинов поврежденных тканей и т.д. [4, 5]. Термическое повреждение кожи сопровождается угнетением функций фагоцитарных систем организма, активно участвующих в формировании защитной воспалительной реакции [2]. В настоящее время считается, что цитокиновый дисбаланс является одним из важных факторов развития гнойной инфекции и сепсиса при ожоговой болезни [3, 7].

Несмотря на то, что ожоговая болезнь признана иммунодефицитным заболеванием, при котором отмечается раннее и продолжительное снижение всех показателей иммунитета [6, 8], исследования цитокиновой регуляции гомеостаза недостаточно используются для оперативной диагностики жизнеопасных осложнений при тяжелых термических травмах. Применение современных

высокотехнологичных методов интенсивной терапии до сих пор не решает основных проблем ведения тяжелообожженных пациентов [1]. Летальность при острой ожоговой токсемии достигает 40–55%, а в стадии септико-токсемии – 45–65%.

Дальнейшее изучение изменений в системе цитокинов является одним из актуальных направлений в комбустиологии. Уточнение последовательности и выраженности иммунных нарушений, происходящих в организме тяжелообожженных больных, позволит оптимизировать патогенетическую терапию, снизить количество осложнений и летальность при ожоговой болезни.

Цель исследования – изучение динамики концентрации цитокинов в моче у тяжелообожженных больных с различным исходом ожоговой болезни.

Материалы и методы исследования

Работу выполнили в МУЗ «Городская больница № 7» г. Саратова. После получения информированного согласия в исследование были включены 45 мужчин, получивших тяжелую термическую травму, и 25 мужчин без ожоговых поражений, составивших контрольную группу, средний возраст

39,4 лет. Все пострадавшие имели ШБ – IV степень тяжести в соответствии с индексом Франка (ИФ) и общую площадь поражения $\geq 50\%$ площади тела. Всех тяжелообожженных распределили на две группы в зависимости от исхода заболевания. В первую группу (I) включили 29 пациентов, выживших после термической травмы, средний возраст – 37,3 года. Вторую группу (II) составили 16 пациентов, умерших от осложнений на фоне ожоговой болезни, средний возраст – 40,8 лет.

Всем пациентам проводили исследование уровней цитокинов: α -ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в моче. Сбор мочи осуществляли в 1-е сутки после получения травмы (день поступления пациента в стационар) и 3-и сутки, что соответствует периоду шока и выхода из шока. Образцы мочи центрифугировали в течение 15 минут при 1500 об/мин, затем надосадочную жидкость замораживали при температуре -20°C и хранили до исследования. Определение концентрации цитокинов проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия), на иммуноферментном анализаторе «Тесон» (Австрия).

Статистическую обработку и расчет корреляционных коэффициентов проводили с помощью пакета программ Статистика-6. Результаты представляли как $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, а m – стандартное отклонение. Достоверность различий между группами оценивали с использованием критерия Стьюдента. Достоверным считали различие при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного анализа содержания цитокинов в моче тяжелообожженных в 1-е и 3-и сутки после термической травмы было установлено, что концентрации ИЛ-8 и ИЛ-10 в I группе не превышали верхнюю границу диапазона концентрации этих показателей в контрольной группе. Различия между средними значениями концентрации этих цитокинов в I и контрольной группах на протяжении периода наблюдения не были достоверными (табл. 1).

Уровни содержания в моче α -ФНО, ИЛ-1 β и ИЛ-6 у пациентов I группы в 1-е сутки достоверно превышали аналогичные показатели контрольной группы (табл. 1). Однако следует отметить, что концентрации провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 практически не менялись в последующий срок в отличие от α -ФНО и ИЛ-10, содержание которых значительно снижалось к периоду выхода из шока ($p < 0,05$). Среднее значение ИЛ-10 в 1-е сутки составляло $2,02 \pm 0,48$ пг/мл, а на 3-и сутки – $0,72 \pm 0,52$ пг/мл, что в три раза меньше, чем в контрольной группе ($2,16 \pm 0,73$ пг/мл).

Таблица 1
Содержание α -ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в моче пациентов I группы

Цитокины, пкг/мл	Контрольная группа		1-е сутки		3-и сутки	
	Min-max	$M \pm m$	Min-max	$M \pm m$	Min-max	$M \pm m$
α -ФНО	0–6,7	$3,97 \pm 0,92$	7,5–10,3	$8,88 \pm 2,34^*$	2,1–5,8	$3,62 \pm 0,27$
ИЛ-1 β	0,05–5,3	$3,12 \pm 0,78$	9,8–24,0	$16,63 \pm 5,57^*$	9,6–23,4	$17,54 \pm 4,73^*$
ИЛ-6	0,4–14,2	$7,15 \pm 2,08$	13,8–52,2	$35,66 \pm 9,62^*$	2,8–80,6	$33,26 \pm 11,55^*$
ИЛ-8	0,1–12,8	$5,87 \pm 1,92$	1,8–7,6	$3,86 \pm 0,87$	0–6,4	$3,93 \pm 1,68$
ИЛ-10	0,2–4,7	$2,16 \pm 0,73$	0,6–3,6	$2,02 \pm 0,48$	0,4–4,4	$0,72 \pm 0,52$

Примечание. * – $p < 0,05$ – достоверность различия между средними показателями контрольной группы и I группы пациентов с термической травмой.

Таблица 2
Содержание α -ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в моче пациентов II группы

Цитокины, пкг/мл	Контрольная группа		1-е сутки		3-и сутки	
	Min-max	$M \pm m$	Min-max	$M \pm m$	Min-max	$M \pm m$
α -ФНО	0–6,7	$3,97 \pm 0,92$	0,3–5,2	$3,83 \pm 0,23$	0–1,5	$0,52 \pm 0,19^{*0}$
ИЛ-1 β	0,05–5,3	$3,12 \pm 0,78$	66,6–329,5	$236,8 \pm 38,85^*$	95,4–348,5	$249,4 \pm 51,62^*$
ИЛ-6	0,4–14,2	$7,15 \pm 2,08$	200,6–362,2	$357,6 \pm 33,60^*$	486,1–683,3	$548,9 \pm 76,84^{*0}$
ИЛ-8	0,1–12,8	$5,87 \pm 1,92$	190,4–231,9	$199,4 \pm 25,41^*$	234,8–354,7	$294,8 \pm 36,93^{*0}$
ИЛ-10	0,2–4,7	$2,16 \pm 0,73$	6,6–23,8	$11,9 \pm 3,87^*$	32,6–46,6	$39,5 \pm 13,67^{*0}$

Примечания: * – $p < 0,05$ – достоверность различия между средними показателями контрольной группы и II группы пациентов с термической травмой; ⁰ – $p < 0,05$ – достоверность различия между средними показателями II группы пациентов в 1-е и на 3-и сутки после получения термической травмы.

Исследование цитокинового профиля в моче у пострадавших II группы выявило изменения, отличающиеся от содержания цитокинов в I группе. Среднее значение α -ФНО в моче обожженных с летальным исходом в 1-е сутки не имело достоверного отличия от контрольной группы, но на 3-и сутки оно значительно снижалось и составляло всего $0,52 \pm 0,19$ пг/мл (табл. 2).

Концентрации остальных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10) как в 1-е, так и на 3-и сутки в десятки раз превышали верхнюю границу диапазона концентрации этих показателей в контрольной группе. Кроме того, средние значения цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 на 3-и сутки достоверно превышали аналогичные показатели в 1-е сутки. Особого внимания заслуживает нарастание концентрации ИЛ-10: в 1-е сутки $11,9 \pm 3,97$ пг/мл, на 3-и сутки – $39,5 \pm 13,67$ пг/мл.

Таким образом, у пациентов с летальным исходом в отличие от выживших пациентов на 3-и сутки после получения термической травмы «цитокиновый бум» в моче сочетался с повышением содержания ИЛ-10 и снижением уровня α -ФНО.

α -ФНО относится к классу хемокинов, обладающих свойствами хемоаттрактантов. Действие хемокинов опосредуется через мембранные рецепторы, которые по своей структуре относятся к классу G-белок-сопряженных рецепторов. Источником α -ФНО является активированный макрофаг. α -ФНО активирует гранулоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, гепатоциты, остеокласты и хондроциты, транскрипцию других провоспалительных цитокинов; стимулирует пролиферацию и дифференцировку нейтрофилов, фибробластов, эндотелиальных клеток, Т- и В-лимфоцитов. Под влиянием α -ФНО резко увеличивается образование макрофагами и нейтрофилами перекиси водорода и других свободных радикалов, что делает его важным медиатором воспаления реакции организма на различные виды инфекций.

ИЛ-10 относится к числу противовоспалительных цитокинов. Его продуцентами могут быть моноциты, макрофаги, активированные Т-хелперы. Обращает на себя внимание способность самих макрофагов продуцировать этот цитокин, являющийся для них сильнейшим ингибитором. ИЛ-10 ингибирует продукцию макрофагами всех провоспалительных цитокинов, в том числе α -ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, снижает экспрессию рецепторов α -ФНО и других интерлейкинов на естественные киллеры. Усиление продукции ИЛ-10 ведет к снижению противоинфекционной защиты и развитию септических осложнений.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что α -ФНО и ИЛ-10 могут играть патогенетическую роль в неблагоприятном

течении ожоговой болезни уже в первые трое суток, что позволяет рассматривать эти цитокины в качестве перспективных кандидатов на роль ранних маркеров осложнений, угрожающих жизни тяжелообожженных. Определение уровня α -ФНО и ИЛ-10 в моче на 3-и сутки целесообразно включать в алгоритм обследования больных с тяжелыми ожогами для прогнозирования течения ожоговой болезни.

Список литературы

1. Божедомов А.Ю. Цитопротекторный эффект цитофлавина при лечении термической травмы различной степени тяжести / А.Ю. Божедомов, В.В. Моррисон, Н.М. Шулаева, В.В. Никитина, И.Л. Иваненко. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 38–42.
2. Коненков В.И. Динамика изменения концентрации цитокинов и функций нейтрофилов в крови крыс после термического ожога крыс // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 57–61.
3. Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 3–10.
4. Тарасов А.Е. Клиническое значение оценки цитокинового статуса у больных с тяжелой ожоговой травмой // Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины: тез. докл. V конференции молодых ученых России с международ. участием. – М., 2008. – С. 216–217.
5. Усов В.В. Оценка состояния иммунного статуса у тяжелообожженных / В.В. Усов, Т.Н. Обыденникова, А.Е. Тарасов, А.Н. Горшеев // Тихоокеан. мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 53–55.
6. Ушакова Т.А. Цитокиновый профиль и модуляция апоптоза при термической травме / Т.А. Ушакова, А.Г. Глоба, А.А. Карелин и др. // Иммунология. – 2007. – № 4. – Т. 28. – С. 226–231.
7. Frodsham A.J, Hill A.V. Genetics of infectious disease // Hum. Mol. Genet. – 2004. – Vol. 13 (2). – P. 187–194.
8. Hildebrand F., Pape H.C., Hoevel P., Krettek C., van Griensven M. The importance of systemic cytokines in the pathogenesis of polymicrobial sepsis and dehydroepiandrosterone treatment in a rodent model // Shock. – 2003, Oct. – Vol. 20, № 4. – P. 338–346.

References

1. Bozhedomov A.Yu., Morrison V.V., Shulayeva N.M., Nikitina V.V., Ivanenko I.L. Saratovsky nauchno-meditsinsky zhurnal. 2012, T.8, no. 1, pp. 38–42.
2. Konenkov V.I. Tsitokiny i vospaleniye. 2007, T.6, no. 3, pp. 57–61.
3. Simbirtsev A.S., Gromova A.Yu. Tsitokiny i vospaleniye. 2005, T.4, no. 1, pp. 3–10.
4. Tarasov A.E. Fundamentalnye nauki i progress klinicheskoy meditsiny: tez. dokl. V konferentsii molodykh uchenykh Rossii s mezhdunarod. uchastiyem. M., 2008, pp. 216–217.
5. Usov V.V., Obydennikova T.N., Tarasov A.E., Gorshayev A.N. Tikhookean. med. zhurn. 2008, no. 1, pp. 53–55.
6. Ushakova T.A., Globa A.G., Karelin A.A., Demidova V.S., Alekseyev A.A. Immunologiya. 2007, no. 4, T.28, pp. 226–231.
7. Frodsham, A.J, Hill, A.V. Genetics of infectious disease // Hum. Mol. Genet. 2004, Vol. 13 (2), pp. 187–194.
8. Hildebrand, F., Pape H.C., Hoevel P., Krettek C., van Griensven M. Shock. 2003, Vol. 20, no. 4, pp. 338–346.

Рецензенты:

Гильмиярова Ф.Н., д.м.н., профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ГУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Самара;
Бородулин В.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов.

УДК 611.314-053.2:611.714/716

МЕЖЗРАЧКОВЫЙ ИНДЕКС ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СООТВЕТСТВИЯ РАЗМЕРОВ ФРОНТАЛЬНОЙ ГРУППЫ ЗУБОВ ПАРАМЕТРАМ КРАНИО-ФАЦИАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА

Иванова О.П., Вологина М.В., Фурсик Д.И., Тимаков И.Е.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, e-mail: olgaa-75@mail.ru

В данной статье описывается метод оценки зубов, отличный от общеизвестных. Предложенные ранее методы позволяют оценить соотношение между группами зубов на верхней и нижней челюсти, но не учитывают параметры кранио-фациального комплекса. В доступной литературе не встречаются сведения об индивидуальном соответствии размеров зубов межзрачковому расстоянию, вследствие чего и возникло данное исследование. Было проведено обследование более 72 пациентов первого периода зрелого возраста с физиологической окклюзией. Одним из основных параметров кранио-фациального комплекса считали межзрачковую линию. В процессе была выявлена зависимость размеров фронтальной группы зубов от межзрачкового расстояния. Прделанная работа позволяет составить индивидуальный план ортодонтического лечения на этапе диагностики зубочелюстных аномалий.

Ключевые слова: нормодонтизм, микродонтизм, макродонтизм, межзрачковое расстояние

INTERPUPILLARY INDEX APPLIED TO DETERMINE RELATIONS OF CRANIOFACIAL COMPLEX PARAMETERS WITH THE SIZE OF THE FRONT TEETH

Ivanova O.P., Vologina M.V., Fursik D.I., Timakov I.E.

Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: olgaa-75@mail.ru

This article describes a method for measuring teeth size in different way, than used before. Former methods allow evaluating the ratio between the groups of teeth in the upper and lower jaw, but do not include the parameters of the craniofacial complex. Currently available literature does not contain information about relation between individual tooth size and interpupillary distance. A survey was made on 72 patients in the first period of mature age with physiological occlusion. One of the main parameters of the craniofacial complex we propose interpupillary line. As a result we reveal a dependence of the interpupillary distance with the size of anterior teeth. This work allows making individual plan for orthodontic treatment at the point of making diagnosis.

Keywords: normodontia, mikrodontia, makrodontia, interpupillary distance

В ортодонтической практике одним из основных методов биометрического исследования гипсовых моделей челюстей является метод измерения мезио-дистальных размеров зубов верхней и нижней челюсти, а также определение их соотношения между собой и параметрами кранио-фациального комплекса [1, 2, 3, 6, 7, 8].

Известен метод Тона, заключающийся в определении отношения суммы ширины четырех верхних резцов к сумме ширины четырех нижних резцов. Широко используется индекс Болтона (процентное отношение суммы двенадцати постоянных зубов нижней челюсти к сумме 12 постоянных зубов верхней челюсти), при этом размеры зубов характеризуются терминами «мезодонтизм», «макродонтизм» и «микродонтизм» [3].

Данные методы позволяют оценить соотношение между группами зубов на верхней и нижней челюсти, однако при этом не учитываются параметры кранио-фациального комплекса.

Предложен денто-фациальный индекс (процентное отношение суммы ширины че-

тырех верхних резцов к ширине лица), который является основным критерием для определения индивидуальных размеров зубов [4].

В большинстве предложенных методов определялись размеры только четырех резцов верхней челюсти без учета размеров клыков.

Имеются сведения о взаимосвязи размеров передних зубов с размерами боковых сегментов зубных дуг [5]. Учитывая факт редукции латеральных резцов верхней челюсти, предложено определять сумму мезио-дистальных диаметров ключевых зубов передней группы верхней челюсти (медиальных резцов и клыков). Определено, что длина жевательного сегмента (двух премоляров, первого и второго постоянных моляров) верхней челюсти в полтора раза меньше ширины зубной дуги между точками Пона на первых постоянных молярах.

Однако при асимметричном расположении или адентии премоляров использование этого метода невозможно.

В доступной литературе мы не встретили сведений об индивидуальном соответствии размеров зубов межзрачковому расстоянию.

Цель исследования – выявить соответствие индивидуальных размеров фронтальной группы зубов верхней челюсти параметрам кранио-фациального комплекса.

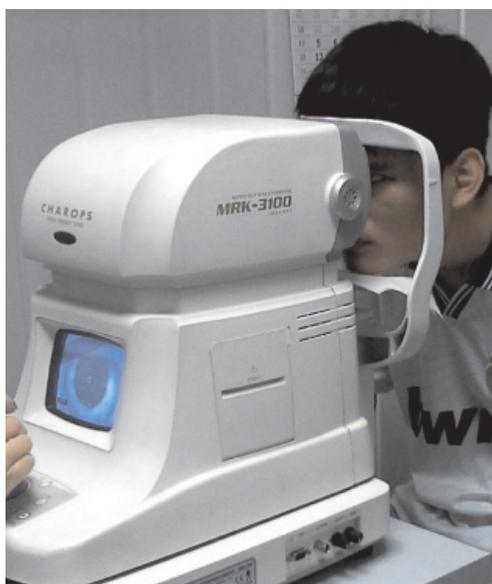
Материалы и методы исследования

Проведено обследование 72 пациентов мужского и женского пола первого периода зрелого возраста с физиологической окклюзией. Данные статистического анализа усреднялись. Одним из основных параметров кранио-фациального комплекса считали межзрачковую линию – горизонтальная линия, проходящая через зрачки (Pupilla). Для измерения межзрачкового расстояния между точками «Р»–«Р», расположенными на середине зрачков, использовали авторефрактометр Charops MRK-3100, пупиллометр (рисунок).

Для определения суммы мезио-дистальных размеров фронтальной группы зубов (медиального, латерального резца и клыка) верхней челюсти на гипсовых моделях использовали штангенциркуль с заостренными ножками.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что сумма мезио-дистальных размеров четырех резцов верхней челюсти $31,25 \pm 2,3$ мм была характерна для лиц с нормодонтизмом. Соответствие размеров четырех резцов верхней челюсти относительно межзрачкового расстояния приведено в табл. 1.



а



б

Проведение измерения межзрачкового расстояния (P-P) при помощи аппарата CHAROPS MRK-3100 (а), пупиллометром (б)

Таблица 1

Соответствие размеров четырех резцов верхней челюсти относительно межзрачкового расстояния

Параметры	Размеры четырех резцов верхней челюсти		
	микродонтизм	нормодонтизм	макродонтизм
P-P (mm)	$62 \pm 4,5$	$62 \pm 4,5$	$62 \pm 4,5$
Σ_4 (mm)	$27,68 \pm 1,2$	$31,25 \pm 2,3$	$36,4 \pm 2,7$
индекс	$\geq 2,13$	$2,0 \pm 0,12$	$\leq 1,7$

Таблица 2

Соответствие размеров трех зубов (клыка, мезиального и латерального резцов) верхней челюсти относительно межзрачкового расстояния

Параметры	Размеры трех зубов верхней челюсти (клыка, мезиального и латерального резцов)		
	микродонтизм	нормодонтизм	макродонтизм
P-P (mm)	$62 \pm 4,5$	$62 \pm 4,5$	$62 \pm 4,5$
Σ_3 (mm)	$21,31 \pm 1,2$	$23,8 \pm 1,3$	$26,83 \pm 1,7$
индекс	$\geq 2,8$	$2,6 \pm 0,2$	$\leq 2,4$

Величина $27,68 \pm 1,2$ мм соответствовала индивидуальному микродонтизму, а $36,4 \pm 2,7$ мм – макродонтизму. При этом отношение межзрачкового расстояния к сумме мезио-дистальных размеров четырех резцов верхней челюсти при нормодонтизме составило $2,0 \pm 0,12$, при микродонтизме $\geq 2,13$, а при макродонтизме $\leq 1,7$.

Сумма мезио-дистальных размеров клыка, мезиального и латерального резцов верхней челюсти $23,8 \pm 1,3$ также была характерна для лиц с нормодонтизмом. Соответствие размеров трех зубов (клыка, мезиального и латерального резцов) верхней челюсти относительно межзрачкового расстояния приведено в табл. 2.

Величина $21,31 \pm 1,2$ мм соответствовала индивидуальному микродонтизму, а $26,83 \pm 1,7$ мм – макродонтизму. При этом отношение межзрачкового расстояния к сумме мезио-дистальных размеров трех зубов верхней челюсти при нормодонтизме составило $2,6 \pm 0,2$, при микродонтизме $\geq 2,8$, а при макродонтизме $\leq 2,4$.

Выводы

В ходе проведенного исследования определена зависимость размеров фронтальной группы зубов верхней челюсти от межзрачкового расстояния. Индекс соответствия размеров четырех резцов верхней челюсти относительно межзрачкового расстояния при нормодонтизме составил $2,0 \pm 0,12$, при микродонтизме $\geq 2,12$, а при макродонтизме $\leq 1,7$.

Индекс соответствия размеров трех зубов (клыка, мезиального и латерального резцов) верхней челюсти относительно межзрачкового расстояния составил при нормодонтизме $2,6 \pm 2,1$, при микродонтизме $\geq 2,8$, а при макродонтизме $\leq 2,4$.

Практические рекомендации

Для определения размеров фронтальной группы зубов верхней челюсти рекомендуем ориентироваться на горизонтальную межзрачковую линию, проходящую через зрачки (Pupilla), и использовать межзрачковое расстояние между точками «Р»–«Р», расположенными на середине зрачка.

Рекомендуем учитывать, что индекс соответствия, составляющий $2,0 \pm 0,12$ при отношении межзрачкового расстояния к сумме мезио-дистальных размеров четырех резцов верхней челюсти, характерен для нормодонтизма, $\geq 2,13$ для микродонтизма, а $\leq 1,7$ – для макродонтизма.

Индекс соответствия, составляющий $2,6 \pm 2,1$ при отношении межзрачкового расстояния к сумме мезио-дистальных размеров трех зубов (клыка, мезиального и латерального резцов) характерен для нормодонтизма, $\geq 2,8$ для микродонтизма, $\leq 2,4$ для макродонтизма.

Данные показатели могут быть использованы для определения соответствия раз-

меров постоянных зубов индивидуальным параметрам на этапе диагностики зубочелюстных аномалий при составлении плана ортодонтического лечения.

Список литературы

1. Арсенина О.И., Рабухина Н.А., Дедкова И.В., Голубева Г.И. Клинико-рентгенологическое обоснование применения быстрого расширения верхней челюсти // Ортодонтия. – 2005. – № 3(31). – С. 28–33.
2. Алимova А.Ф., Чеканин И.М., Щербакoва Л.В. Взаимотношения между мезио-дистальными размерами резцов и размерами верхней челюсти // Матриалв 61-й итоговой научной конференции студентов и молодых ученых ВолГМУ. – Волгоград: ФГУП «ИПК «Царицин», 2003 – С. 142–143.
3. Дмитриенко С.В., Воробьев А.А., Краюшкин А.И. Морфологические особенности Челюстно-лицевой области при аномалиях и деформациях и методы их диагностики: учебное пособие. – СПб.: Элби-Спб, 2009. – С. 64.
4. Дмитриенко Д.С. Оптимизация современных методов комплексного обследования и лечения пациентов с несоответствием размеров постоянных зубов параметрам зубочелюстных дуг: дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2011. – 341 с.
5. Жук А.О. Эффективность применения внутрикостных имплантатов при раннем удалении первых постоянных моляров: дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2007. – 161 с.
6. Персин Л.С. Ортодонтия. Диагностика и лечение зубочелюстно-лицевых аномалий и деформаций. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 640 с.
7. Уильям Р. Проффит. Современная ортодонтия. – М.: МЕД пресс-информ, 2006. – С. 140–141.
8. Keim R.G. Seekingfacialharmony // J. Clin. Orthod. – 2007. – Vol. XLI, № 2. – P. 55–56.

References

1. Arsenina O.I., Rabuhina N.A., Dedkova I.V., Golubeva G.I. Kliniko-rentgenologicheskoe obosnovanie primeneniya byistrogo rasshireniya verhney chelyusti // Ortodontiya. 2005. no. 3(31). pp. 28–33.
2. Alimova A.F., Chekanin I.M., Scherbakova L.V. Vzaïmootnosheniya mezhdû meziio-distalnymi razmerami reztsov i razmerami verhney chelyusti // Matrialv 61-oy itogvoy nauchnoy konferentsii studentov i molodyih uchenyih VolGMU. Volgograd: FGUP «IPK «Tsaritsin», 2003. pp. 142–143.
3. Dmitrienko S.V., Vorobev A.A., Krayushkin A.I. Morfologicheskie osobennosti Chelyustno-litseyoy oblasti pri anomaliyah i deformatsiyah i metody ih diagnostiki. Uchebnoe posobie. Sankt-Peterburg: Elbi-Spb, 2009. pp. 64.
4. Dmitrienko D.S. Optimizatsiya sovremennyih metodov kompleksnogo obsledovaniya i lecheniya patsientov s nesootvetstviem razmerov postoyannyih zubov parametram zubochelyustnyih dug. Dis. na soisk. uchen. step. dok. med. nauk. Volgograd, 2011. 341 p.
5. Zhuk A.O. Effektivnost primeneniya vnutrikostnyih implantatov pri rannem udalenii pervyih postoyannyih molyarov. Dis. na soisk. uchen. step. kand. med. nauk. Volgograd, 2007. 161 p.
6. Persin L.S. Ortodontiya. Diagnostika i lechenie zubochelyustno-litseyvyyh anomalii i deformatsiy. M.: GEOTAR-Media, 2014. 640 p.
7. Uilyam R. Proffit. Sovremennaya ortodontiya. Moskva «MED press-inform» 2006. pp. 140–141.
8. Keim R.G. Seekingfacialharmony // J. Clin. Orthod. 2007. Vol. XLI, no. 2. pp. 55–56.

Рецензенты:

Фоменко И.В., д.м.н., доцент, зав. кафедрой стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград;

Дмитриенко Д.С., д.м.н., доцент, ассистент кафедры стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград.

УДК 615.849.11:[159.9.019.4:616.891]:57.084./(045)

ИЗМЕНЕНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕВЕНТИВНОГО РЕЖИМА ТГЧ-ОБЛУЧЕНИЯ НА ЧАСТОТАХ МОЛЕКУЛЯРНОГО СПЕКТРА ИЗЛУЧЕНИЯ И ПОГЛОЩЕНИЯ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Ногеров А.Р.

*ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России,
Саратов, e-mail: alim_07__@mail.ru*

Проводился сравнительный анализ профилактического режима облучения электромагнитными волнами терагерцевого диапазона частот оксида азота 150,176–150,664 ГГц на стресс-зависимые изменения в поведенческих реакциях белых крыс-самцов в состоянии гипокинетического стресса с помощью тестов-моделей: «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Темно-светлая камера», «Экстраполяционное избавление». Показано, что ТГЧ-облучение частично или полностью предотвращает нарушения в поведенческих реакциях белых крыс-самцов, вызванные гипокинетическим стрессом. 15-минутное профилактическое воздействие электромагнитными терагерцевыми волнами вызвало лишь частичное восстановление таких показателей поведенческих реакций животных, как горизонтальная и вертикальная двигательная активность в тесте «Открытое поле», количество пересечений центральной платформы и число заглядываний вниз из концов открытых рукавов в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт», количество выходов из темного отсека в светлый в тесте «Темно-светлая камера», а также латентный период подныривания и число прыжков в тесте «Экстраполяционное избавление». Профилактический 30-минутный режим облучения полностью предотвращает стресс-зависимые изменения поведенческих реакций.

Ключевые слова: профилактический режим, поведенческие реакции, гипокинетический стресс, терагерцевые волны, оксид азота

THE CHANGES OF BEHAVIOURAL REACTIONS INFLUENCED BY PREVENTIVE THZ-RADIATION AT FREQUENCIES OF MOLECULAR EMISSION AND ABSORPTION SPECTRA OF NITRIC OXIDE OF ANIMALS UNDER HYPOKINETIC STRESS

Kirichuk V.F., Antipova O.N., Nogero A.R.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovskiy, Saratov, e-mail: alim_07__@mail.ru

We have held a comparative analysis of influence of prevention THZ electromagnetic radiation of nitric oxide at 150, 176–150, 664 GHz frequencies on stress-dependent changes in behavioural reactions of white male-rats under hypokinetic stress. The following test-models were used: «Openfield», «Elevated plus-maze», «Dark-light chamber», «Extrapolatory release». It has been shown that THZ-radiation prevents white male-rats' behavioural reactions infringements caused by hypokinetic stress partially or completely. 15 minutes preventive effects of electromagnetic terahertz waves caused only partial recovery of such indicators of behavioral reactions of animals, both horizontal and vertical locomotor activity in the test «open field», the number of intersections of the Central platform and the number of zaglyadyvanie down from the open ends of the sleeves in the test «Elevated cross maze», the number of outputs from a dark section to a light in the test «Dark-light camera», and also the latent period of diving and the hop count in the test «Extrapolation deliverance». Preventive 30-min irradiation mode completely prevents stress-dependent changes of behavioural reactions.

Keywords: preventive mode, behavioral responses, hypokinetic stress, terahertz waves, nitric oxide

Человек и животные постоянно подвергаются действию стрессоров – эмоционального, болевого, гипокинетического, температурного и др. Стресс характеризуется комплексным воздействием на нейрогуморальные механизмы организма и сопровождается выраженными изменениями поведения человека и животных [10]. Стресс и поведение, связанное с ним, представляют собой область, в которой сегодня наиболее активно работают нейрофизиологи мира.

Большое внимание в настоящее время уделяется вопросам взаимодействия биологических объектов с терагерцевым диапазоном частот, в том числе и на частотах моле-

кулярного спектра излучения и поглощения (МСИП) оксида азота – 150,176–150,664 ГГц [3, 4, 5]. Оксид азота является важнейшим естественным регулятором внутриклеточных и межклеточных взаимодействий. Он выполняет целый ряд важнейших функций в организме, являясь нейромедиатором, мощным фактором гемостаза, антиагрегантом, эндогенным вазодилататором [11, 12]. Показано, что оксид азота обладает стресс-лимитирующим эффектом [9].

В результате исследований по изучению влияния электромагнитных полей (ЭМП) на поведение человека и животных была установлена роль рецепторов в реализации

биоэффекта ЭМП, обнаружено прямое их действие на мозг, глию мозга, мембраны нейронов, память, условно-рефлекторную деятельность, обнаружено изменение функции гематоэнцефалического барьера [13, 14].

Электромагнитные излучения терагерцевого диапазона достаточно широко вошли в медицинскую практику и показали свою эффективность в лечении широкого круга заболеваний, оказывая нормализующее действие на основные механизмы развития общепатологических процессов, лежащих в основе многочисленных заболеваний [1, 6, 7]. В свою очередь установлено, что непрерывный режим облучения электромагнитными терагерцевыми волнами на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц в течение 30 минут полностью восстанавливает нарушения всех показателей поведенческих реакций животных, вызванных гипокинетическим стрессом [8].

Цель исследования – выявить эффективность воздействия превентивного режима облучения и провести сравнительный анализ различных временных промежутков волн терагерцевого диапазона частот 150,176–150,664 ГГц оксида азота на стресс-зависимые изменения в поведенческих реакциях белых крыс-самцов в состоянии гипокинетического стресса.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на 100 белых крысах-самцах массой 180–220 г. В качестве модели стресса был выбран гипокинетический стресс, воспроизведенный путем помещения животных в индивидуальные клетки-пеналы на 3 часа [15]. Эксперимент проведен на 5 группах белых крыс-самцов. 1-я группа – контрольная (интактные крысы-самцы), включающая 20 особей; 2-я группа – сравнительная, включающая крыс-самцов, находящихся в состоянии гипокинетического стресса – 20 особей; 3, 4, 5 группы – опытные, которые были подвергнуты облучению волнами терагерцевого диапазона на частотах 150,176–150,664 ГГц МСИП оксида азота превентивно в течение 5, 15 и 30 минут соответственно. Для изучения поведенческих реакций были выбраны следующие тесты: «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Темно-светлая камера» и «Экстраполяционное избавление». Длительность теста «Открытое поле» составляла 5 минут, в нем регистрировали горизонтальную (число пересеченных квадратов) и вертикальную (стойки) двигательную активность, число заглядываний в «норки» и обнюхивание отверстий. Также регистрировали число болюсов дефекации, частоту актов и суммарную продолжительность груминга (с), которые характеризуют неспецифическое поведение животных. В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» были использованы следующие поведенческие показатели: число выходов в открытые рукава лабиринта (исследовательская активность), число стоек (вертикальная исследовательская активность), количество заглядываний вниз из концов закрытых рукавов («оценка риска»), а также число переходов через центральную платформу лабиринта.

Длительность тестирования составляла 5 минут. При эксперименте в тесте «Темно-светлая камера» тестирование длилось 5 минут, при этом были использованы следующие поведенческие показатели исследовательской активности животных: число и латентность (с) выглядываний из темного отсека в светлый через отверстие в перегородке, а также количество выходов в светлый отсек, суммарная длительность (с) выглядываний и выходов в освещенную часть камеры. Показателем неспецифического поведения служила интенсивность дефекаций – число болюсов, обнаруженных в темном отсеке после окончания тестирования. При проведении теста «Экстраполяционное избавление» были использованы следующие показатели поведенческих реакций: латентный период начала аверсивных реакций после посадки в установку, число прыжков за тестовый период, латентный период подныривания. Время тестирования: вплоть до подныривания (но не более 2-х минут).

Облучение животных осуществлялось малогабаритным генератором «КВЧ-НО-Орбита», разработанным в Медико-технической ассоциации КВЧ (г. Москва) и ОАО ЦНИИИА (г. Саратов), на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц [2]. Аппарат предназначен для оказания терапевтического воздействия на организм животных электромагнитными волнами на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота самостоятельно или в сочетании с другими лечебными средствами. Поверхность кожи площадью 3 см² над областью мечевидного отростка грудины облучалась с расстояния 1,5 см от поверхности тела животного. Мощность излучения генератора составляла 0,7 мВт, а плотность мощности, падающей на участок кожи размером 3 см² – 0,2 мВт/см². Длительность однократного облучения составляла 5, 15 и 30 минут соответственно.

Все животные находились в одинаковых условиях и на обычном рационе питания. Все эксперименты выполнялись согласно требованиям Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным (2006 г). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи программы Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования выявлено, что гипокинетический стресс приводит к выраженной стресс-реакции поведения животных. В тесте «Открытое поле» обнаружено статистически достоверное ($p < 0,05$) уменьшение количества стоек и пересеченных квадратов, характеризующее вертикальную и горизонтальную двигательную активность. Также происходит статистически достоверное ($p < 0,05$) уменьшение числа заглядываний в «норки» и обнюхивание отверстий. В свою очередь, гипокинетический стресс у животных привел к статистически достоверному ($p < 0,05$) увеличению актов дефекаций, характеризующееся повышением уровня тревожности, а также уменьшению количества и общей продолжительности груминга по сравнению с группой контроля (табл. 1). Статистически достоверное ($p < 0,05$) уменьшение числа пересечений центральной платформы,

выходов в открытые рукава лабиринта, стоек и заглядываний вниз из концов открытых рукавов в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» по сравнению с группой контроля свидетельствует об уменьшении двигательной и исследовательской активности стрессированных животных (табл. 2). В тесте «Темно-светлая камера» наблюдается статистически достоверное ($p < 0,05$) уменьшение количества и длительности выглядываний и выходов из темного отсека камеры в светлый по сравнению с группой контроля. Повышение уровня дефекации

в тесте является неспецифическим маркером стресс-реакции (табл. 3). Тест «Экстраполяционное избавление» показал, что у животных в состоянии стресса происходит статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение латентного периода начала аверсивных реакций и периода подныривания. Кроме того, наблюдается статистически достоверное ($p < 0,05$) уменьшение числа прыжков (табл. 4). Следовательно, гипокINETический стресс вызывает выраженные изменения в поведенческих реакциях белых крыс.

Таблица 1

Эффективность воздействия превентивного режима ТГЧ-облучения на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц на измененные гипокINETическим стрессом показатели поведенческих реакций белых крыс-самцов в методике «Открытое поле»

Показатели	Группы Контроль (n = 20)	ГипокINETический стресс (n = 20)	Стрессор совместно с превентивным облучением (n = 20)		
			5 минут	15 минут	30 минут
Кол-во пересеченных квадратов	55,35 (38; 79)	17,00 (13; 20) $p_1 = 0,000001$ $z_1 = 5,01779$	17,8 (13; 21,5) $p_1 = 0,000000$ $z_1 = 5,27477$ $p_2 = 0,498881$ $z_2 = -0,676252$	33 (28,5; 38) $p_1 = 0,000758$ $z_1 = 3,36774$ $p_2 = 0,000003$ $z_2 = -4,65262$	45,6 (39,5; 53) $p_1 = 0,297678$ $z_1 = 1,04143$ $p_2 = 0,000000$ $z_2 = -5,18009$
Кол-во стоек	15,65 (12; 19,5)	8,4 (7; 12,5) $p_1 = 0,000018$ $z_1 = 4,28744$	9,65 (6,5; 12,5) $p_1 = 0,000836$ $z_1 = 3,34069$ $p_2 = 0,432775$ $z_2 = -0,784453$	11,45 (8; 14) $p_1 = 0,004905$ $z_1 = 2,81321$ $p_2 = 0,043881$ $z_2 = -2,01523$	13,9 (11,5; 16) $p_1 = 0,250298$ $z_1 = 1,14963$ $p_2 = 0,001481$ $z_2 = -3,17839$
Кол-во актов дефекации	0,65 (0; 2)	2,7 (1; 4) $p_1 = 0,000356$ $z_1 = -3,57061$	2,15 (1; 3,5) $p_1 = 0,000921$ $z_1 = -3,31364$ $p_2 = 0,261617$ $z_2 = 1,122579$	1,15 (1; 2) $p_1 = 0,074213$ $z_1 = -1,78531$ $p_2 = 0,001866$ $z_2 = 3,11076$	1 (0,5; 1,5) $p_1 = 1,155571$ $z_1 = -1,42013$ $p_2 = 0,000722$ $z_2 = 3,38126$
Кол-во актов груминга	2,55 (1; 3,5)	0,55 (0; 1) $p_1 = 0,000008$ $z_1 = 4,47679$	0,45 (0; 1) $p_1 = 0,000018$ $z_1 = 4,28744$ $p_2 = 0,978420$ $z_2 = -0,027050$	0,9 (0; 1) $p_1 = 0,001287$ $z_1 = 3,21896$ $p_2 = 0,104589$ $z_2 = -1,62301$	2,3 (1; 3) $p_1 = 0,924573$ $z_1 = 0,09468$ $p_2 = 0,000019$ $z_2 = -4,27391$
Общая продолжительность груминга (с)	11,5 (7; 15,5)	2,65 (0; 4) $p_1 = 0,000003$ $z_1 = 4,70672$	2,6 (0; 5,5) $p_1 = 0,000031$ $z_1 = 4,16571$ $p_2 = 0,684926$ $z_2 = -0,405751$	7,25 (0; 12) $p_1 = 0,085856$ $z_1 = 1,71768$ $p_2 = 0,018605$ $z_2 = -2,35336$	33 (18,5; 40) $p_1 = 0,000020$ $z_1 = -4,26039$ $p_2 = 0,000011$ $z_2 = -5,35592$
Кол-во заглядываний в «норки»	7,4 (4; 12)	3,00 (1; 4) $p_1 = 0,000921$ $z_1 = 3,31364$	3,15 (2; 4) $p_1 = 0,000622$ $z_1 = 3,42184$ $p_2 = 0,725100$ $z_2 = -0,351651$	4,5 (3; 5,5) $p_1 = 0,051463$ $z_1 = 1,94761$ $p_2 = 0,053104$ $z_2 = -1,93408$	7,1 (4; 8) $p_1 = 0,935323$ $z_1 = -0,08115$ $p_2 = 0,000062$ $z_2 = -4,00341$

Примечания: в каждом случае приведены показатели и ошибка средней величины из 20 измерений: p_1, z_1 – по сравнению с группой контроля; p_2, z_2 – по сравнению с группой животных в состоянии гипокINETического стресса.

Таблица 2

Эффективность воздействия превентивного режима ТГЧ-облучения на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц на измененные гипокинетическим стрессом показатели поведенческих реакций белых крыс-самцов в методике «Приподнятый крестообразный лабиринт»

Показатели	Группы Контроль (n = 20)	Гипокинетический стресс (n = 20)	Стрессор совместно с непрерывным облучением (n = 20)		
			5 минут	15 минут	30 минут
Кол-во пересечений центральной платформы	4,9 (3; 7)	1,5 (1; 2) $p_1 = 0,000028$ $z_1 = 4,19276$	2,25 (1; 3) $p_1 = 0,001227$ $z_1 = 3,23249$ $p_2 = 0,085856$ $z_2 = -1,71768$	4,25 (2; 5,5) $p_1 = 0,675014$ $z_1 = 0,41928$ $p_2 = 0,000062$ $z_2 = -4,00341$	4,7 (4; 5) $p_1 = 0,473481$ $z_1 = -0,716827$ $p_2 = 0,000001$ $z_2 = -4,84197$
Кол-во выходов в открытые рукава	3,05 (2; 4)	0,95 (0; 2) $p_1 = 0,000035$ $z_1 = 4,13866$	0,95 (0; 1,5) $p_1 = 0,000056$ $z_1 = 4,03046$ $p_2 = 0,839232$ $z_2 = 0,20288$	1,45 (0,5; 2) $p_1 = 0,001481$ $z_1 = 3,17839$ $p_2 = 0,133284$ $z_2 = -1,50128$	2,65 (2; 3) $p_1 = 0,409356$ $z_1 = 0,825028$ $p_2 = 0,000010$ $z_2 = -4,40916$
Кол-во стоек	7,75 (3; 12)	2,4 (0; 3,5) $p_1 = 0,000110$ $z_1 = 3,86816$	3 (2; 4) $p_1 = 0,001227$ $z_1 = 3,23249$ $p_2 = 0,054789$ $z_2 = -1,92056$	2,95 (2; 3) $p_1 = 0,000200$ $z_1 = 3,71939$ $p_2 = 0,060112$ $z_2 = -1,87998$	8,2 (5,5; 10) $p_1 = 0,401721$ $z_1 = -0,838553$ $p_2 = 0,000006$ $z_2 = -4,54441$
Кол-во заглядываний вниз из концов открытых рукавов	12,55 (5; 15)	1,3 (0; 2) $p_1 = 0,000000$ $z_1 = 5,30182$	1 (0; 1,5) $p_1 = 0,000000$ $z_1 = 5,38297$ $p_2 = 0,507506$ $z_2 = 0,66273$	3,6 (1; 6) $p_1 = 0,000321$ $z_1 = 3,59766$ $p_2 = 0,009787$ $z_2 = -2,58328$	11,6 (7; 16) $p_1 = 0,432775$ $z_1 = -0,78445$ $p_2 = 0,000000$ $z_2 = -5,32887$
Кол-во актов дефекации	0,55 (0; 1)	1,65 (1; 2) $p_1 = 0,000078$ $z_1 = -3,94931$	1,2 (1; 2) $p_1 = 0,009046$ $z_1 = -2,61033$ $p_2 = 0,101730$ $z_2 = -1,63653$	0,85 (0; 1,5) $p_1 = 0,291447$ $z_1 = -1,05495$ $p_2 = 0,006294$ $z_2 = 2,73206$	0,75 (0; 1) $p_1 = 0,364842$ $z_1 = -0,90618$ $p_2 = 0,000886$ $z_2 = 3,34069$

Примечания: в каждом случае приведены показатели и ошибка средней величины из 20 измерений: p_1, z_1 – по сравнению с группой контроля; p_2, z_2 – по сравнению с группой животных в состоянии гипокинетического стресса.

Исследование влияния различных временных режимов превентивного облучения белых крыс-самцов в состоянии гипокинетического стресса электромагнитными волнами ТГЧ диапазона на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц оказывает неодинаковое влияние на поведенческие реакции стрессированных животных. Так, при 5-минутном превентивном облучении стрессированных животных терагерцевыми

волнами не происходит изменения по сравнению с группой контроля двигательной и исследовательской активности животных в тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Темно-светлая камера» и «Экстраполяционное избавление» по сравнению с группой стресса. Количество пересеченных квадратов, стоек, заглядываний в «норки» и обнюхивание отверстий в тесте «Открытое поле» (табл. 1),

количество пересечений центральной платформы, выходов в открытые рукава, число заглядываний вниз из концов открытых рукавов и стоек в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (табл. 2), количество выходов и выглядываний из темного отсека камеры в светлый в тесте «Темно-светлая камера» (табл. 3), а также латентный период аверсивных реакций и период подныривания, количество

прыжков у опытной группы животных при гипокинетическом стрессе статистически достоверно ($p > 0,05$) не отличаются от животных в состоянии гипокинетического стресса в тесте «Экстраполяционное избавление» (табл. 4). Это свидетельствует о низкой эффективности данного режима облучения в предотвращении нарушений поведенческих реакций белых крыс-самцов.

Таблица 3

Эффективность воздействия превентивного режима ТГЧ-облучения на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц на измененные гипокинетическим стрессом показатели поведенческих реакций белых крыс-самцов в методике «Темно-светлая камера»

Показатели \ Группы	Контроль ($n = 20$)	Гипокинетический стресс ($n = 20$)	Стрессор совместно с непрерывным облучением ($n = 20$)		
			5 минут	15 минут	30 минут
Кол-во выглядываний из темного отсека в светлый	5,35 (4; 6,5)	2,55 (2; 3) $p_1 = 0,000015$ $z_1 = 4,32801$	2,45 (2; 3) $p_1 = 0,000006$ $z_1 = 4,51736$ $p_2 = 0,755743$ $z_2 = 0,311076$	2,9 (2; 3,5) $p_1 = 0,000066$ $z_1 = 3,989888$ $p_2 = 0,343765$ $z_2 = 0,94675$	4,85 (3,5; 6) $p_1 = 0,524987$ $z_1 = 0,63568$ $p_2 = 0,000247$ $z_2 = -3,66529$
Длительность выглядываний из темного отсека в светлый (с)	30 (20; 37)	14,7 (9,5; 20) $p_1 = 0,000200$ $z_1 = 3,71939$	16,55 (11,5; 21) $p_1 = 0,001349$ $z_1 = 3,20544$ $p_2 = 0,379333$ $z_2 = -0,879128$	17,25 (11; 23) $p_1 = 0,003967$ $z_1 = 2,980834$ $p_2 = 0,261617$ $z_2 = -1,12258$	25,2 (19,5; 31,5) $p_1 = 0,635945$ $z_1 = 0,47338$ $p_2 = 0,000179$ $z_2 = -3,74644$
Кол-во выходов из темного отсека в светлый	1,8 (1; 2)	0,45 (0; 1) $p_1 = 0,000116$ $z_1 = 3,85464$	0,6 (0; 1) $p_1 = 0,000484$ $z_1 = 3,48946$ $p_2 = 0,465175$ $z_2 = -0,730352$	1,1 (1; 1,5) $p_1 = 0,048308$ $z_1 = 1,974656$ $p_2 = 0,012345$ $z_2 = -2,50213$	1,35 (1; 2) $p_1 = 0,208454$ $z_1 = 1,25783$ $p_2 = 0,000796$ $z_2 = -3,35421$
Длительность выходов из темного отсека в светлый (с)	18,3 (4; 22,5)	5,55 (0; 12) $p_1 = 0,006041$ $z_1 = 2,74558$	6,2 (0; 13) $p_1 = 0,026548$ $z_1 = 2,21811$ $p_2 = 0,579219$ $z_2 = -0,554527$	9,25 (4,5; 14,5) $p_1 = 0,343765$ $z_1 = 0,946753$ $p_2 = 0,078705$ $z_2 = -1,75826$	18,15 (11; 26) $p_1 = 0,119857$ $z_1 = -1,55538$ $p_2 = 0,000234$ $z_2 = -3,67881$
Кол-во актов дефекации	0,35 (0; 0,5)	1,35 (1; 2) $p_1 = 0,000375$ $z_1 = -3,55709$	1,25 (1; 2) $p_1 = 0,001014$ $z_1 = -3,28659$ $p_2 = 0,786775$ $z_2 = 0,270501$	0,35 (0; 1) $p_1 = 0,725100$ $z_1 = -0,351651$ $p_2 = 0,000275$ $z_2 = 3,63824$	0,65 (0; 1) $p_1 = 0,144097$ $z_1 = -1,46070$ $p_2 = 0,012345$ $z_2 = 2,50213$

Примечания: в каждом случае приведены показатели и ошибка средней величины из 20 измерений; p_1, z_1 – по сравнению с группой контроля; p_2, z_2 – по сравнению с группой животных в состоянии гипокинетического стресса;

Таблица 4

Эффективность воздействия превентивного режима ТГЧ-облучения на частотах МСИП оксида азота – 150,176–150,664 ГГц на измененные гипокинетическим стрессом показатели когнитивных функций белых крыс-самцов в методике «Экстраполяционное избавление»

Показатели	Группы Контроль (n = 20)	Гипокинетический стресс (n = 20)	Стрессор совместно с непрерывным облучением (n = 20)		
			5 минут	15 минут	30 минут
Латентный период начала аверсивных реакций (с)	8,45 (5,5; 10)	29,3 (23,5; 34) $p_1 = 0,000001$ $z_1 = -5,19362$	31,25 (25; 37) $p_1 = 0,000002$ $z_1 = -5,30182$ $p_2 = 0,533842$ $z_2 = -0,62215$	20,25 (16,5; 25) $p_1 = 0,000001$ $z_1 = -4,82844$ $p_2 = 0,001413$ $z_2 = 3,19191$	10,55 (7,5; 12) $p_1 = 0,159546$ $z_1 = -1,40660$ $p_2 = 0,000002$ $z_2 = 4,78787$
Число прыжков	5,35 (4; 6,5)	1,95 (1; 2) $p_1 = 0,000002$ $z_1 = 5,0989$	1,9 (1; 2,5) $p_1 = 0,000004$ $z_1 = 5,16657$ $p_2 = 0,924573$ $z_2 = -0,09468$	4,4 (3; 6) $p_1 = 0,116671$ $z_1 = 1,56891$ $p_2 = 0,000037$ $z_2 = -4,12514$	5,85 (4,5; 7,5) $p_1 = 0,560852$ $z_1 = -0,58158$ $p_2 = 0,000031$ $z_2 = -4,77434$
Латентный период подныривания (с)	40,75 (27; 50,5)	69,2 (62; 73,5) $p_1 = 0,000017$ $z_1 = -4,50384$	74,1 (69; 79) $p_1 = 0,000002$ $z_1 = -4,76082$ $p_2 = 0,119857$ $z_2 = -1,55538$	62,05 (43,5; 74,5) $p_1 = 0,002238$ $z_1 = -3,05666$ $p_2 = 0,101730$ $z_2 = 1,63653$	40,3 (33; 47) $p_1 = 0,956855$ $z_1 = 0,05410$ $p_2 = 0,000012$ $z_2 = 4,73377$

Примечания: в каждом случае приведены показатели и ошибка средней величины из 20 измерений: p_1, z_1 – по сравнению с группой контроля; p_2, z_2 – по сравнению с группой животных в состоянии гипокинетического стресса.

Воздействие превентивного 15-минутного режима облучения электромагнитными волнами ТГЧ диапазона на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц на белых крыс-самцов, находящихся в состоянии гипокинетического стресса, оказывает влияние на поведенческие реакции животных. Так, происходит частичное восстановление показателей поведенческих реакций животных, нарушенных гипокинетическим стрессом. В тесте «Открытое поле» увеличивается горизонтальная и вертикальная двигательная активность, которую характеризует число пересеченных квадратов и количество стоек, и статистически достоверно ($p < 0,05$) отличается как от группы контроля, так и от группы стресса, что можно рассматривать как тенденцию к восстановлению нарушенной стрессом двигательной активности (табл. 1). В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» количество пересечений центральной платформы и количество заглядываний вниз из концов открытых рукавов статистически достоверно ($p < 0,05$) увеличилось по сравнению с груп-

пой стресса и не отличается от группы контроля, что свидетельствует об эффективности превентивного 15-минутного облучения в отношении исследовательской активности животных (табл. 2). Количество выходов из темного отсека в светлый группы стрессированных животных, подвергшихся превентивному 15-минутному облучению терагерцевыми волнами на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц, в тесте «Темно-светлая камера» статистически достоверно не отличается от группы контроля (табл. 3). В тесте «Экстраполяционное избавление» происходит статистически достоверное ($p < 0,05$) уменьшение латентного периода аверсивных реакций и статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение количества прыжков (табл. 4). Следовательно, 15-минутный превентивный режим облучения терагерцевыми волнами на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц является эффективным в отношении некоторых показателей двигательной и исследовательской активности, нарушенных гипокинетическим стрессом.

Превентивный 30-минутный режим облучения белых крыс-самцов в состоянии гипокинетического стресса электромагнитными волнами ТГЧ диапазона на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц оказывает выраженное корригирующее влияние на поведенческие реакции стрессированных животных. Так, происходит восстановление таких показателей поведенческих реакций животных, как двигательная и исследовательская активность в тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Темно-светлая камера» по сравнению с группой стрессированных животных. Количество пересеченных квадратов, стоек, заглядываний в «норки» и обнюхиваний отверстий в тесте «Открытое поле» (табл. 1), число пересечений центральной платформы, выходов в открытые рукава, заглядываний вниз из концов открытых рукавов и стоек в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (табл. 2), количество выходов и выглядываний и их длительность из темного отсека камеры в светлую в тесте «Темно-светлая камера» (табл. 3), а также латентный период аверсивных реакций и период подныривания, количество прыжков группы животных в состоянии стресса совместно с облучением терагерцевыми волнами статистически достоверно не отличаются от контрольной группы животных в тесте «Экстраполяционное избавление» (табл. 4). Это свидетельствует о высокой эффективности указанного временного режима облучения в коррекции нарушенных гипокинетическим стрессом поведенческих реакций белых крыс-самцов.

Таким образом, 30-минутный превентивный режим воздействия электромагнитными терагерцевыми волнами на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц эффективен и полностью предотвращает стресс-зависимые нарушения горизонтальной и вертикальной двигательной активности, а также исследовательской активности у крыс-самцов.

Выводы

1. Превентивное 5-минутное облучение электромагнитными волнами на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц не предотвращает острые стресс-зависимые изменения горизонтальной и вертикальной двигательной и исследовательской активности у крыс-самцов.

2. Превентивное облучение электромагнитными терагерцевыми волнами на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц в течение 15 минут вызвало частичное предотвращение таких показателей поведенческих реакций животных, как го-

ризонтальная и вертикальная двигательная активность в тесте «Открытое поле», количество пересечений центральной платформы и число заглядываний вниз из концов открытых рукавов в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт», количество выходов из темного отсека в светлый в тесте «Темно-светлая камера», а также латентный период подныривания и число прыжков в тесте «Экстраполяционное избавление».

3. Превентивный режим облучения электромагнитными терагерцевыми волнами на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц в течение 30 минут полностью предотвращает нарушения всех показателей поведенческих реакций животных, вызванных гипокинетическим стрессом в тестах: «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Темно-светлая камера» и «Экстраполяционное избавление».

Список литературы

1. Бецкий О.В., Лебедева Н.Н. История становления КВЧ-терапии и десятилетние итоги работы Медикотехнической ассоциации КВЧ // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2002. – № 4. – С. 10–17.
2. Бецкий О.В., Креницкий А.П., Майбородин А.В. и др. Аппарат для лечения электромагнитными волнами крайне высоких частот. Патент на полезную модель, № 50835, 2006.
3. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Антипова О.Н. Влияние КВЧ-НО облучения на функции тромбоцитов и эритроцитов белых крыс, находящихся в состоянии стресса // Цитология. – 2005. – Т. 47. – № 1. – С. 64–70.
4. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Антипова О.Н. Электромагнитное излучение терагерцового диапазона на частотах оксида азота в коррекции и профилактике нарушений функциональной активности тромбоцитов у белых крыс при длительном стрессе // Цитология. – 2007. – Т. 49. – № 6. – С. 484–490.
5. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Кириязи Т.С. Восстановление микроциркуляторных нарушений электромагнитным излучением терагерцового диапазона на частотах оксида азота у белых крыс при остром стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151. – № 3. – С. 259–262.
6. Киричук В.Ф., Андронов Е.В., Мамонтова Н.В. Применение электромагнитного излучения терагерцового диапазона для коррекции показателей реологии крови у больных нестабильной стенокардией на фоне действия донатора NO изокета // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145. – № 9. – С. 266–271.
7. Киричук В.Ф., Головачева Т.В., Чиж А.Г. КВЧ-терапия. – Саратов: Изд-во СГМУ. 1999. – 360 с.
8. Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Ногеров А.Р. Корригирующее влияние электромагнитных волн терагерцового диапазона частот оксида азота на стресс-зависимые изменения поведенческих реакций у белых крыс-самцов в условиях эксперимента // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–6. – С. 1110–1115.
9. Мальшев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия. – 1998. – № 63 (7). – С. 992–1006.
10. Пшеничкова М.Г. Феномен стресс-са // Пат.физиол. – 2001. – № 2. – С. 26–30.
11. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. NO-синтеза и нитритредуктазная компоненты цикла оксида азота // Биохимия. – 1998. – № 63 (7). – С. 1029–1040.

12. Северина И.С. Растворимая форма гуанилатциклазы в молекулярном механизме физиологических эффектов окиси азота и в регуляции процесса агрегации тромбоцитов // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1995. – № 3. – С. 230–235.

13. Холодов Ю.А., Лебедева Н.Н. Реакция нервной системы человека на электромагнитные поля. – М.: Наука, 1992. – С. 187.

14. Холодов Ю.А. Мозг в электромагнитных полях. – М.: Наука, 1982. – С. 123.

15. Чуян Е.Н., Горная О.И. Изменение двигательной активности животных с разным профилем моторной асимметрии в условиях гипокинезии // Физика живого. – 2009. – Т. 17, № 2. – С. 193–198.

References

1. Betskiy O.V., Lebedeva N.N. Millimetrovye volny v biologii i meditsine – Millimeter waves in biology and medicine, 2002, no.4, pp. 10–17.

2. Betskiy O.V., Krenitskiy A.P., Mayborodin A.V. Apparat dlya lecheniya elektromagnitnym i volnami krayne vysokikh chastot. Patent na poleznuyu model [Apparatus for EHF-therapy. Utility model patent], no. 50835, 2006.

3. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Antipova O.N. Tsitologiya – Cytology, 2005, Vol. 47, no. 1, pp. 64–70.

4. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Antipova O.N. Tsitologiya – Cytology, 2007, Vol. 49, no. 6, pp. 484–490.

5. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Kiriya T.S. Byulleten eksperimentalnoy biologii i imeditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2011, Vol. 151, no. 3, pp. 259–262.

6. Kirichuk V.F., Andronov E.V., Mamontova N.V. Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2008, Vol. 145, no. 9, pp. 266–271.

7. Kirichuk V.F., Golovacheva T.V., Chizh A.G. KVCh-terapiya [EHF-therapy]. Saratov, SGMU Publ., 1999, pp. 360.

8. Kirichuk V.F., Antipova O.N., Nogerov A.R. Fundamentalnye issledovaniya – Fundamental research, 2014, no. 10–6, pp. 1110–1115.

9. Malyshev I.Yu., Manukhina E.B. Biokhimiya – Biochemistry, 1998, no. 63(7), pp. 992–1006.

10. Pshennikova M.G. Patologicheskaya fiziologiya – Pathological Physiology, 2001, no. 2, pp. 26–30.

11. Reutov V.P., Sorokina E.G. Biokhimiya – Biochemistry, 1998, no. 63(7), pp. 1029–1040.

12. Severina I.S. Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 1995, no. 3, pp. 230–235.

13. Kholodov Yu.A., Lebedeva N.N. Reaktsiya nervnoy sistemy cheloveka na elektromagnitnye polya [The reaction of the human nervous system to electromagnetic fields]. Moscow, Nauka Publ., 1992, pp. 187.

14. Kholodov Yu.A. Mozgv elektromagnitnykh pol'yakh [Brain in electromagnetic fields]. Moscow, Nauka Publ., 1982, pp. 123.

15. Chuyan E.N., Gornaya O.I. Fizikazhivogo [Physics of the Alive]. 2009. Vol. 17, no. 2. pp. 193–198.

Рецензенты:

Понукалина Е.В., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии им. И.А. Чуевского, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава РФ, г. Саратов;

Токаева Л.К., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии им. И.А. Чуевского, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава РФ, г. Саратов.

УДК 616-072.7

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ВЫСОКОГО НОРМАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СУБМАКСИМАЛЬНОГО НАГРУЗОЧНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

Ковалев Д.В., Курзанов А.Н., Скибицкий В.В., Пономарева А.И.

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

Работа является фрагментом продольного проспективного пятилетнего обсервационного исследования спонтанной трансформации высокого нормального артериального давления (ВНАД) в артериальную гипертонию (АГ). Цель работы – выявление некоторых предикторов этой трансформации – признаков, наличие которых у пациентов с ВНАД существенно повышает риск развития АГ. При помощи ROC-анализа установлено, что у лиц с ВНАД предикторами развития АГ в ближайшие 5 лет могут служить такие признаки, полученные в ходе субмаксимального нагрузочного теста, как повышение САД до значений ≥ 210 мм рт.ст., повышение ДАД до значений ≥ 110 мм рт.ст. Достижение в ходе субмаксимального нагрузочного теста определенной мощности нагрузки выступать в качестве предиктора не может.

Ключевые слова: артериальная гипертония, высокое нормальное артериальное давление, нагрузочные тесты, прогнозирование

PREDICTION OF TRANSFORMATION OF HIGH NORMAL BLOOD PRESSURE TO HYPERTENSION BY SUBMAXIMAL EXERCISE-TESTINGS RESULTS

Kovalev D.V., Kurzanov A.N., Skibitskiy V.V., Ponomareva A.I.

Kuban state medical university, Krasnodar; e-mail: dvkovalev@mail.ru

This work is a fragment of the longitudinal prospective five-years observation study of the spontaneous transformation of high normal blood pressure to hypertension. The aim of the work is exposure of some predictors of this transformation. Using the ROC-analysis was constated, predictors of transformation of high normal blood pressure to hypertension in next 5 years are systolic pressure during submaximal exercise-test ≥ 210 mm Hg, diastolic pressure during submaximal exercise-test ≥ 110 mm Hg, but not achievement any level of power.

Keywords: hypertension, high normal blood pressure, exercise-tests, prediction

Артериальная гипертония (АГ) – одно из самых распространенных неинфекционных заболеваний в современном обществе, имеющее огромное медико-социальное значение. Она относится к ведущим факторам риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти, диагностируется у трети населения нашей планеты и ежегодно приводит к гибели почти 7 млн человек [9]. В Российской Федерации артериальное давление (АД) повышено у 40% взрослого населения [5, 6]. По данным Всемирной организации здравоохранения, АГ обуславливает смертность населения в 40% случаев, являясь причиной развития мозговых инсультов, ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности [10, 12].

В настоящее время прилагается много усилий для диагностики и лечения АГ. Это вполне обоснованно, так как АГ страдает в основном трудоспособное население. Существенно меньшее внимание уделяется лицам с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) – состоянием, когда систолическое АД (САД) находится в пределах 130–139 мм рт.ст. и/или диастоличе-

ское АД (ДАД) в пределах 85–89 мм рт.ст. Являясь формально нормальным АД, ВНАД тем не менее ассоциируется с семикратным повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с таковым при оптимальном АД [11]. Пациенты с ВНАД представляют собой неоднородную в прогностическом отношении группу, из которой происходит пополнение рядов больных АГ. Поэтому важным в практическом отношении является вопрос выявления предикторов трансформации ВНАД в АГ [2]. Выделив такие предикторы, мы могли бы *a priori* отнести пациента с ВНАД к группе высокого или низкого риска развития АГ и, в частности, определить, показана или не показана данному пациенту превентивная фармакотерапия.

Материалы и методы исследования

Данная работа является фрагментом продольного проспективного обсервационного исследования спонтанной трансформации ВНАД в АГ. В исследование включено 122 человека, у которых было констатировано ВНАД. Констатацию производили, если во время двух визитов с интервалом 7–10 дней при офисном измерении АД были получены результаты

(САД 130-139 и ДАД \leq 89) или (САД \leq 139 и ДАД 85–89) мм рт.ст. Средний возраст обследуемых составлял $43,8 \pm 4,7$ лет, из них 60 женщин. Все включенные лица вели обычный образ жизни, не были субъективно мотивированы на какое-либо медикаментозное лечение, у пациентов отсутствовали ассоциированные клинические состояния, требующие обязательного проведения фармакотерапии.

После получения информированного согласия пациента на включение в исследование на начальном этапе каждому обследуемому было проведено комплексное обследование, включавшее велоэргометрию (ВЭМ) в режиме субмаксимального нагрузочного теста [1, 8]. Тестирование выполнялось с использованием велоэргометра «Kettler», электрокардиографа ЭК 12Т-01-«Р-Д» (г. Ростов-на-Дону), программного обеспечения «Stress-12-Cardio» (АрМаСофт, г. Нижний Новгород) в режиме непрерывной, ступенчато возрастающей нагрузки. Мощность первой ступени – 50 Вт, прирост мощности при переходе к следующей ступени – 50 Вт, продолжительность ступени – 3 мин. Измерение АД проводилось при помощи тонометра по методу Короткова. Если продолжительность последней (*n*-й) ступени менее 3 мин и равна *t* мин, то максимально достигнутой мощности (толерантность к ФН) рассчитывали по формуле:

$$W = W_{n-1} + (W_n - W_{n-1}) t/3,$$

где W_{n-1} – мощность предыдущей ступени, W_n – мощность текущей ступени.

Спустя 5 лет после включения в исследование также оценивали АД пациентов путем офисного его измерения в течение двух визитов с интервалом 7–10 дней. На основании данных измерений констатировали два варианта эволюции состояния пациента:

- 1) сохранение уровня АД, соответствующего высокому нормальному – при цифрах САД и ДАД, удовлетворяющих вышеприведенному условию;
- 2) развитие АГ – при САД \geq 140 и/или ДАД \geq 90 мм рт.ст.

Так как период наблюдения был продолжительным, из исследования по разным причинам выбыли 22 человека. Таким образом, в статистический анализ были включены 100 человек (средний возраст на начало проекта $43,1 \pm 4,6$ лет, 52 женщины). Статистическую обработку (расчет точного критерия Фишера – ТКФ) проводили с использованием пакета Statistica 8.0 (StatSoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

По итогам исследования были получены следующие результаты. Из 100 человек с ВНАД через 5 лет наблюдения у 80 была констатирована АГ (у 67 пациентов 1-й степени, у 13 – 2-й степени), у 20 – уровень АД по-прежнему соответствовал высокому нормальному. Таким образом, включенные в исследование ретроспективно были разделены на две группы: I ($n = 80$, с развившейся впоследствии АГ) и II ($n = 20$, с неразвившейся АГ).

Предикторами трансформации ВНАД в АГ можно считать такие признаки, которые при априорном исследовании в I группе выявляются достоверно чаще, чем во II. Задача усложняется из-за, что некоторые из изучаемых

нами признаков (САД, ДАД, достигнутая мощность нагрузки) имеют количественное измерение, то есть, иными словами, являются градуированными. При этом для каждой градации признака частота встречаемости в группах, в общем, может различаться. В связи с данным фактом поставленная задача распадается на две подзадачи:

1) определить, можно ли с помощью данного признака прогнозировать трансформацию ВНАД в АГ, иными словами, является ли признак предиктором этой трансформации;

2) какую величину количественного признака следует считать оптимальным граничным значением, то есть при какой величине признака различие между частотой встречаемости признака в I и II группах имеет наибольшую статистическую значимость, а чувствительность и специфичность – максимальные значения.

Первая подзадача решается просто: сопоставляется частота встречаемости признака в I и II группах (v_I и v_{II}), при наличии статистически значимых различий в частоте делается вывод о том, что данный признак может быть предиктором трансформации ВНАД в АГ. При этом, если $v_I > v_{II}$, мы говорим о положительной прогностической значимости признака, а если $v_I < v_{II}$ – об отрицательной. Для решения второй подзадачи выделяются несколько граничных значений признака (с определенным шагом между ними, исходя из особенностей признака), для каждого из них рассчитываются v_I и v_{II} и оценивается достоверность их различий. Максимальная статистическая значимость будет соответствовать оптимальному граничному значению.

Была проанализирована встречаемость в группах признака повышения САД в ходе выполнения априорного субмаксимального нагрузочного теста – ВЭМ. Можно предположить, что чем больше максимальное достигнутое САД (САД_{max}) при ВЭМ, тем больше вероятность трансформации ВНАД в АГ. И с другой стороны, чем больше САД_{max} (до определенного значения), тем чаще этот признак будет встречаться в I группе и тем реже во II. Если в качестве граничного для максимального достигнутого САД было взято значение 180 мм рт.ст., то оказалось, что у всех пациентов из I и II групп САД_{max} превышало данную величину ($v_I = v_{II} = 1$), следовательно, признак «САД_{max} \geq 180 мм рт.ст.» не может использоваться в качестве предиктора трансформации ВНАД в АГ. Проанализировав аналогичным образом встречаемость признака «САД_{max} \geq X мм рт.ст.», где X изменяется от 180 до 220 с шагом 5 мм рт.ст., были получены следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов из групп артериальной гипертонии и высокого нормального артериального давления по значениям максимального достигнутого САД в ходе априорного нагрузочного теста

Граничные значения САД, мм рт.ст.		≥ 180	≥ 185	≥ 190	≥ 195	≥ 200	≥ 205	≥ 210	≥ 215	≥ 220
АГ (n = 80)	есть	80	79	76	60	56	55	50	28	4
	нет	0	1	4	20	24	25	30	52	76
ВНАД (n = 20)	есть	20	19	18	12	9	4	2	1	0
	нет	0	1	2	8	11	16	18	19	20
Чувствительность		1,0	0,988	0,95	0,75	0,7	0,688	0,625	0,35	0,05
Специфичность		0	0,05	0,1	0,4	0,55	0,8	0,9	0,95	1,0
1 – специфичность		1,0	0,95	0,9	0,6	0,45	0,2	0,1	0,05	0
p (ТКФ)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	0,0643	$8,7 \cdot 10^{-5}$	$1,8 \cdot 10^{-5}$	0,006	> 0,05

Примечание. Есть – количество лиц данной группы с достигнутым САД не ниже приведенного граничного значения (т.е. условие выполняется). Нет – количество лиц данной группы с достигнутым САД ниже приведенного граничного значения (т.е. условие не выполняется). Чувствительность в данном случае отражает способность теста прогнозировать трансформацию ВНАД в АГ и равна отношению количества лиц с развившейся АГ и выполненным условием (для каждого граничного значения) к количеству лиц с развившейся АГ (80). Специфичность в данном случае отражает способность теста прогнозировать отсутствие трансформации ВНАД в АГ и равна отношению количества лиц с неразвившейся АГ и невыполненным условием (для каждого граничного значения) к количеству лиц с неразвившейся АГ (20). p отражает значимость (точный критерий Фишера, двусторонний вариант) различий (для каждого граничного значения) между долями лиц с выполненным условием в группе с трансформацией ВНАД в АГ (v_I) и группе с неразвившейся АГ (v_{II}).

Из приведенной таблицы видно, что с возрастанием граничного значения САД_{max} количество лиц с выполненным условием (признак есть) уменьшается в обеих группах, но в I группе это уменьшение происходит «медленнее». Доля лиц с выполненным условием (для I группы эта доля представляет собой чувствительность, для II группы – (1 –

специфичность)) также уменьшается в обеих группах, при этом аналогично в I группе это убывание происходит «медленнее». Наглядно представить полученные изменения можно на графике зависимости доли лиц с выполненным условием в I группе (v_I) от аналогичной доли во II группе (v_{II}), который представляет собой ROC-кривую (рис. 1).

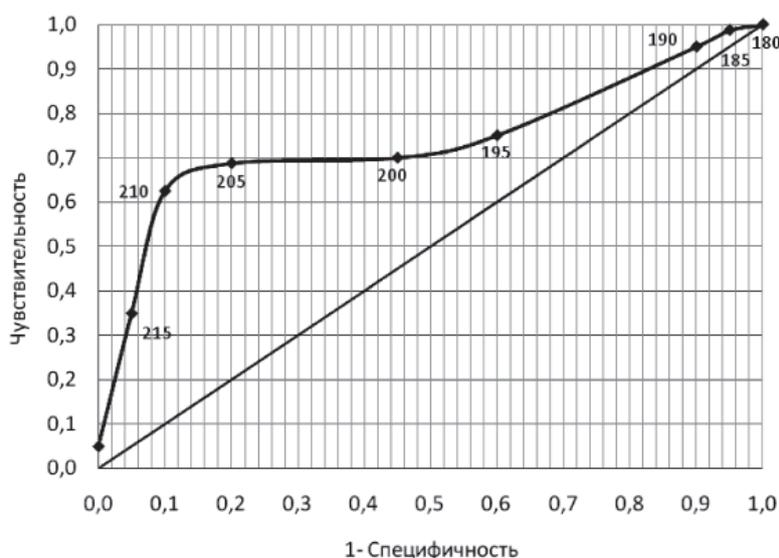


Рис. 1. ROC-кривая для максимального достигнутого систолического артериального давления при велоэргометрии. Примечание. По оси абсцисс – доля лиц с максимальным достигнутым САД, превышающим указанное на кривой граничное значение, во II группе (v_{II}); по оси ординат – аналогичная доля в I группе (v_I). Точки на кривой – граничные значения САД_{max}, мм рт.ст.

Для большей наглядности тонкой линией на диаграмме показана прямая Чувствительность = 1 – Специфичность, соответствующая ситуациям, когда $v_I = v_{II}$. Чем ближе ROC-кривая расположена к этой прямой, тем меньше различительная сила изучаемого критерия. Для точек самой прямой различительная сила соответствует подбрасыванию монетки, так как изучаемый признак встречается в обеих группах с равной вероятностью. И наоборот, чем дальше точки ROC-кривой от прямой, тем надежнее при данном граничном значении различительная (а в нашем случае – прогностическая) сила критерия. Оптимальным будет то граничное значение («точка разделения»), точка которого на ROC-кривой находится ближе всего к верхнему левому углу графика (соответствующему чувствительности и специфичности, равным единице).

В рассматриваемом случае оптимальной точкой разделения будет величина САД_{max} 210 мм рт.ст. – значение, для которого достоверность различий между v_I и v_{II} максимальна (соответствует минимальному значению ТКФ: 0,000018084). Таким образом, найден один из предикторов трансформации ВНАД в АГ: «повышение САД в ходе субмаксимального нагрузочного теста (ВЭМ) до значений ≥ 210 мм рт.ст.». Чувствительность данного признака равна 62,5%, специфичность – 90%. Важными являются также показатели прогностической ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результатов [4, 7]. ПЦПР – это вероятность трансформации ВНАД в АГ при наличии признака-предиктора, рассчитывается как отношение количества пациентов I группы с наличием признака к общему количеству пациентов (I + II группы) с наличием признака. ПЦОР – это вероятность отсутствия трансформации ВНАД в АГ при отсутствии признака-предиктора, рассчитывается как отношение количества пациентов II группы с отсутствием признака к общему количеству пациентов (I + II группы) с отсутствием признака. Для выделенного нами признака-предиктора ПЦПР равна 96,2%, ПЦОР 37,5%. Это означает следующее: если у пациента с ВНАД в ходе субмаксимального нагрузочного теста САД не достигает величины 210 мм рт.ст., то с вероятностью 37,5% можно утверждать, что в ближайшие 5 лет у него не разовьется АГ; а если САД достигает величины 210 мм рт.ст. или более, то с вероятностью 96,2% можно утверждать, что в ближайшие 5 лет у пациента произойдет трансформация ВНАД в АГ.

Высокую прогностическую ценность положительного результата при низкой прогностической ценности отрицательного можно объяснить высокой специфичностью признака-предиктора при относительно низкой его чувствительности, а также высокой долей лиц с трансформацией ВНАД в АГ [3].

Аналогичный анализ был проведен для признака повышения ДАД в ходе выполнения априорного субмаксимального нагрузочного теста. Можно предположить, что чем больше максимальное достигнутое ДАД (ДАД_{max}) при ВЭМ, тем больше вероятность трансформации ВНАД в АГ. И с другой стороны, чем больше ДАД_{max} (до определенного значения), тем чаще этот признак будет встречаться в I группе и тем реже во II. Если в качестве граничного для максимального достигнутого ДАД было взято значение 90 мм рт.ст., то оказалось, что у *всех* пациентов из I и II групп ДАД_{max} превышало данную величину ($v_I = v_{II} = 1$), следовательно, признак «ДАД_{max} ≥ 90 мм рт.ст.» не может использоваться в качестве предиктора трансформации ВНАД в АГ. Проанализировав аналогичным образом встречаемость признака «ДАД_{max} $\geq X$ мм рт.ст.», где X изменяется от 90 до 120 с шагом 5 мм рт.ст., авторами получены следующие результаты (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что с возрастанием граничного значения ДАД_{max} количество лиц с выполненным условием (признак есть) уменьшается в обеих группах, но в I группе это уменьшение происходит «медленнее». Доля лиц с выполненным условием (для I группы эта доля представляет собой чувствительность, для II группы – (1 – специфичность)) также уменьшается в обеих группах, при этом аналогично в I группе это убывание происходит «медленнее». Наглядно представить полученную картину можно на графике зависимости доли лиц с выполненным условием в I группе (v_I) от аналогичной доли во II группе (v_{II}) – ROC-кривой для ДАД_{max} (рис. 2).

В отличие от САД, для ДАД статистически значимыми различия в частоте встречаемости признака в I и II группах становятся уже начиная с 95 мм рт.ст., что иллюстрируется на ROC-кривой достаточной удаленностью точки 95 мм рт.ст. от прямой Чувствительность = 1 – Специфичность. Достоверность различий сохраняется (увеличиваясь) в ряду граничных значений 95 → 100 → 105 → 110 мм рт.ст., достигая для 110 мм рт.ст. максимальной величины. Поскольку значения ТКФ

для 105 и 110 мм рт.ст. малы и близки между собой, оба этих граничных значения ДАД_{max} можно рассматривать в качестве оптимальных. Отличие заключается в том, что для значения 110 мм рт.ст. больше специфичность (90%) и меньше чувствительность (55%), а для значения 105 мм рт.ст. больше чувствительность (70%) и меньше специфичность (75%). Для поставленной задачи поиска предикторов, позволяющих прогнозировать трансформацию ВНАД в АГ, важно максимизировать ПЦПР, а она увеличивается с ростом специфичности, поэтому в качестве искомого следует использовать граничное значение 110 мм рт.ст. Данный выбор подтверждается большим значением ПЦПР для 110 мм рт.ст. по сравнению с таковым для 105 мм рт.ст. (95,7% против 91,8%), а также максимальным значением отношения правдоподобия для положительного результата (ОППР), рассчитываемым по формуле

$$\text{ОППР} = \frac{\text{Чувствительность}}{(1 - \text{Специфичность})} [4].$$

Значение ОППР 5,5 говорит о том, что иметь данный предиктор пациенту из I группы в 5,5 раз более вероятно, чем из II. Таким образом, идентифицирован еще один из предикторов трансформации ВНАД в АГ: «повышение ДАД в ходе субмаксимального нагрузочного теста (ВЭМ) до значений ≥ 110 мм рт.ст.».

Аналогичным образом был проанализирован признак «достижение мощности в ходе субмаксимального нагрузочного теста $\geq P_{\max}$ Вт». Предположим, что в группе I будет достоверно больше (или меньше) пациентов, достигших в ходе теста мощности P_{\max} , чем во II группе. Тогда можно будет утверждать что если пациент достиг данной мощности нагрузки, то вероятность трансформации ВНАД в АГ за пять лет у данного пациента будет больше (или меньше – соответственно) 1/2. Распределение пациентов обеих групп по наличию или отсутствию изучаемого признака в зависимости от выбранных граничных значений представлено в табл. 3, а соответствующая ROC-кривая – на рис. 3.

Таблица 2

Распределение пациентов из групп артериальной гипертензии и высокого нормального артериального давления по значениям максимально достигнутого ДАД в ходе априорного нагрузочного теста

Граничные значения ДАД, мм рт.ст.		≥ 90	≥ 95	≥ 100	≥ 105	≥ 110	≥ 115	≥ 120
АГ (n = 80)	есть	80	75	68	56	44	12	1
	нет	0	5	12	24	36	68	79
ВНАД (n = 20)	есть	20	15	10	5	2	1	0
	нет	0	5	10	15	18	19	20
Чувствительность		1,0	0,9375	0,85	0,7	0,55	0,15	0,0125
Специфичность		0	0,25	0,5	0,75	0,9	0,95	1,0
1-Специфичность		1,0	0,75	0,5	0,25	0,1	0,05	0
ПЦПР		0,8	0,8333	0,8718	0,9180	0,9565	0,9231	1
ПЦОР			0,5	0,4545	0,3846	0,3333	0,2184	0,2020
ОППР		1	1,25	1,7	2,8	5,5	3,0	
ОПОР			0,016	0,075	0,225	0,405	0,808	0,988
p (ТКФ)		> 0,05	0,0255	0,0018	0,0005	0,0003	> 0,05	> 0,05

Примечание. Есть – количество лиц данной группы с достигнутым ДАД не ниже приведенного граничного значения (т.е. условие выполняется). Нет – количество лиц данной группы с достигнутым ДАД ниже приведенного граничного значения (т.е. условие не выполняется). ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата. ОППР – отношение правдоподобия положительного результата, ОПОР – отношение правдоподобия отрицательного результата. Остальные обозначения те же, что и в табл. 1.

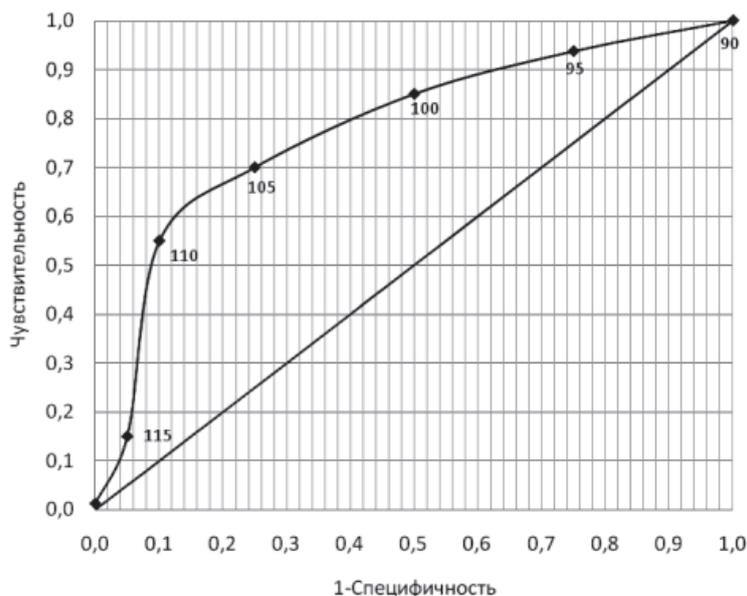


Рис. 2. ROC-кривая для максимального достигнутого диастолического артериального давления при велоэргометрии.
Примечание. Точки на кривой – граничные значения ДАД_{max}, мм рт.ст.

Таблица 3

Распределение пациентов из групп артериальной гипертонии и высокого нормального артериального давления по значениям максимально достигнутой мощности в ходе априорного нагрузочного теста

Граничные значения P _{max} , Вт		≥ 50	≥ 75	≥ 100	≥ 125	≥ 150	≥ 175	≥ 200	≥ 250
АГ (n = 80)	есть	80	80	75	70	46	25	8	0
	нет	0	0	5	10	34	55	72	80
ВНАД (n = 20)	есть	20	20	18	16	13	9	3	0
	нет	0	0	2	4	7	11	17	20
Чувствительность		1	1	0,938	0,875	0,575	0,313	0,1	0
Специфичность		0	0	0,1	0,2	0,35	0,55	0,85	1
1 – Специфичность		1	1	0,9	0,8	0,65	0,45	0,15	0
ПЦПР		0,8	0,8	0,806	0,814	0,780	0,735	0,727	
ПЦОР				0,286	0,286	0,171	0,167	0,191	0,2
ОППР		1	1	1,042	1,094	0,885	0,694	0,667	
ОПОР		0	0	0,006	0,025	0,149	0,378	0,765	1
p (ТКФ)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание. Есть – количество лиц данной группы с достигнутой P_{max} не ниже приведенного граничного значения (т.е. условие выполняется). Нет – количество лиц данной группы с достигнутой P_{max} ниже приведенного граничного значения (т.е. условие не выполняется). Остальные обозначения те же, что и в табл. 1 и 2.

Уже из рисунка видно, что данная ROC-кривая качественно отличается от ранее рассмотренных (для максимальных САД и ДАД). Во-первых, кривая на всем протяжении расположена «достаточно близко» к прямой Чувствительность = 1 – Специфичность, что является отражением отсут-

ствия статистически значимых различий между v₁ и v_{II} для всех граничных значений P_{max} (см. табл. 3: p > 0,05). Во-вторых, при граничных значениях 100 и 125 Вт ROC-кривая располагается выше прямой, а при граничных значениях 150, 175 и 200 Вт – ниже ее. Это означает, что на первом

отрезке (при малых граничных значениях достигнутой мощности нагрузки) $v_1 > v_{II}$, выполнение условия свидетельствовало бы (при наличии статистической значимости) скорее в пользу трансформации ВНАД в АГ в ближайшие пять лет, тогда как на втором отрезке (при больших граничных значениях достигнутой мощности нагрузки) $v_1 < v_{II}$, выполнение условия свидетельствовало бы скорее не в ее пользу (положи-

тельная и отрицательная прогностическая значимость соответственно). Из вышесказанного следует, что анализируемый признак «достижение мощности в ходе субмаксимального нагрузочного теста $\geq P_{max}$ Вт» не может являться предиктором трансформации ВНАД в АГ, что подтверждается низкими значениями прогностической ценности и отношения правдоподобия положительного результата.

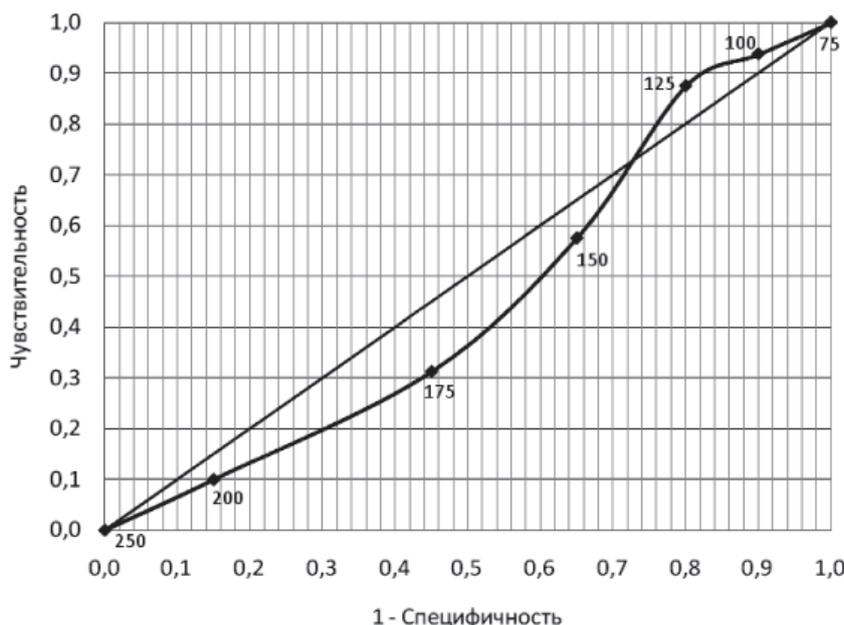


Рис. 3. ROC-кривая для максимально достигнутой мощности нагрузки при субмаксимальном нагрузочном тесте.

Примечание. Точки на кривой – граничные значения мощности нагрузки, Вт

Заключение

У лиц с ВНАД предикторами развития АГ в ближайшие 5 лет могут служить такие признаки как повышение в ходе субмаксимального нагрузочного теста САД ≥ 210 мм рт.ст. или ДАД ≥ 110 мм рт.ст. Достижение в ходе субмаксимального нагрузочного теста какого-либо определенного значения мощности нагрузки выступать в качестве указанного предиктора не может.

Список литературы

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 296 с.
2. Ковалев Д.В., Курзанов А.Н., Скибицкий В.В., Пономарева А.И. Эктопическая активность и турбулентность сердечного ритма как предикторы трансформации высокого нормального артериального давления в артериальную гипертонию // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (часть 2). – С. 284–289.

3. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 800 с.
4. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов: пер с англ. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.
5. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. – Профилактическая медицина. – 2009. – № 6. – С. 3–7.
6. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг и пути по ее снижению // Кардиология. – 2009. – № 2. – С. 67–72.
7. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 168 с.
8. Симоненко В.Б., Цоколов А.В., Фисун А.Я. Функциональная диагностика: Руководство для врачей общей практики. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 304 с.
9. Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертония: монография. – М.: Изд-во «Атмосфера», 2014. – 256 с.

10. MacMahon S. Blood pressure and the risk of cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 50.

11. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. – 2001. – № 345. – P. 1291–1297.

12. WHO's annual World Health Statistics Report 2013 // http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2013/en.

References

1. Aronov D.M., Lupanov V.P. Funkcionalnye proby v kardiologii. M.: MEDpress-inform, 2003. 296 p.

2. Kovalev D.V., Kurzanov A.N., Skibickij V.V., Ponomareva A.I. Jektopicheskaja aktivnost i turbulentsnost serdechnogo ritma kak prediktory transformacii vysokogo normalnogo arterialnogo davlenija v arterialnuju gipertoniju // Fundamentalnye issledovanija. 2014. no. 10 (chast 2). pp. 284–289.

3. Kishkun A.A. Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki. M.: GJeOTAR-Media, 2009. 800 p.

4. Lang T.A., Sesik M. Kak opisyvat statistiku v medicine. Annotirovannoe rukovodstvo dlja avtorov, redaktorov i recenzentov. Per s angl. M.: Prakticheskaja medicina, 2011. 480 p.

5. Oganov R.G., Maslennikova G.Ja. Jepidemiju serdechno-sosudistyh zabolevanij mozžno ostanovit usileniem profilaktiki. Profilakticheskaja medicina. 2009. no. 6. pp. 3–7.

6. Oshhepkova E.V. Smertnost naselenija ot serdechno-sosudistyh zabolevanij v Rossij-skoj Federacii v 2001-2006 gg i puti po ee snizheniju // Kardiologija. 2009. no. 2. pp. 67–72.

7. Petri A., Sjebin K. Nagljadnaja medicinskaja statistika. Per. s angl. M.: GJeOTAR-Media, 2009. 168 p.

8. Simonenko V.B., Cokolov A.V., Fisun A.Ja. Funkcionalnaja diagnostika: Rukovodstvo dlja vrachej obshhej praktiki. M.: OAO Izdatelstvo «Medicina», 2005. 304 p.

9. Chazova I.E., Danilov N.M., Litvin A.Ju. Refrakternaja arterialnaja gipertonija: Mono-grafija. M.: Izdatelstvo «Atmosfera», 2014. 256 p.

10. MacMahon S. Blood pressure and the risk of cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. pp. 50.

11. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. 2001. no. 345. pp. 1291–1297.

12. WHO's annual World Health Statistics Report 2013 // http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2013/en.

Рецензенты:

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

Адамчик А.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

УДК 616.15-074:[616.517 + 616.379-008.67]-085

ИЗМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ВОЗМОЖНОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПСОРИАЗА И САХАРНОГО ДИАБЕТА

Мелконян К.И., Попов К.А., Литвинова М.Г., Картасhevская М.И.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, e-mail: naftalin444@mail.ru

Приведены результаты исследования, отражающие состояние антиоксидантной активности плазмы крови у больных с сахарным диабетом 2 типа и при сочетанном течении псориаза и сахарного диабета 2 типа. Общая антиоксидантная активность у этих категорий больных была снижена на $31,8 \pm 2,8\%$ и $33,9 \pm 2,1\%$ соответственно. Одним из наиболее эффективных методов коррекции свободнорадикальных патологий является применение веществ с антиоксидантной активностью, поэтому мы изучили влияние парафармацевтика с комбинированным составом (лютеин, зеаксантин, витамины и минералы) в тест-системе *in vitro*. Продемонстрирован явный дозозависимый антиоксидантный эффект, как при непосредственном внесении парафармацевтика в плазму, так и при предварительной инкубации его с цельной кровью.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, псориаз, сахарный диабет, биологически активная добавка

CHANGE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF BLOOD PLASMA AND POSSIBLE ANTIOXIDANT CORRECTION IN PATIENTS WITH PSORIASIS AND DIABETES MELLITUS

Melkonyan K.I., Popov K.A., Litvinova M.G., Kartashevskaya M.I.

Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: naftalin444@mail.ru

The results of the study reflect the state of the antioxidant activity of blood plasma in patients with diabetes type 2 and psoriasis. The total antioxidant activity in these patient groups was reduced by $31,8 \pm 2,8\%$ and $33,9 \pm 2,1\%$ respectively. One of the most effective methods of correction of free radical pathology is the use of substances with antioxidant activity, so we examined the effects of biologically active supplement with combined structure (lutein, zeaxanthin, vitamins and minerals) *in vitro*. Research results demonstrate obvious dose-dependent antioxidant effect of the biologically active supplement (direct introducing into the plasma or pre-incubation with whole blood).

Keywords: antioxidant activity, psoriasis, diabetes mellitus, biologically active supplement

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается 285 млн больных СД, а к 2025 г. и 2030 г. их количество составит 380 и 435 млн соответственно. Развитие СД обусловлено абсолютной или относительной недостаточностью инсулина, развивающейся в результате воздействия разнообразных факторов. Результатом таких патологических изменений является хроническая гипергликемия, приводящая к нарушениям всех видов обмена, в первую очередь углеводного и энергетического. Нарушение углеводного обмена и накопление конечных и промежуточных продуктов неферментного гликирования белков, а также других продуктов измененного метаболизма приводят к структурным и функциональным изменениям в эпидермисе, дерме, фолликулах и потовых железах. Такие нарушения в сочетании с диабе-

тическими макро- и микроангиопатиями, нарушениями локальной и общей иммунологической реактивности лежат в основе развития поражения кожи при СД 2 типа. Иногда проявления кожной патологии могут выступать в качестве первых признаков нарушения углеводного обмена. К настоящему времени описано около 30 видов дерматозов, сопутствующих СД 2 типа, в том числе псориаз, дисгидротическая экзема, атопический дерматит и др. [4, 8, 9, 10].

Исследования последних лет отчетливо показали, что такие заболевания как СД и псориаз, относятся к группе патологий, сопровождающихся дисбалансом в прооксидантно-антиоксидантной системе организма, с явным подавлением антиоксидантного компонента, что ведет к интенсификации свободнорадикального окисления биомолекул и способствует развитию разнообразных осложнений. В развитии поздних осложнений СД оксидативному стрессу, запускаемо-

му гипергликемией, отводится одна из ключевых ролей [11, 12].

В настоящее время остается актуальной разработка новых и совершенствование уже существующих лечебных мероприятий при рассматриваемых патологиях, что связано с высокой степенью инвалидизации и смертности, в результате подверженности микро- и макроангиопатиям жизненно важных органов и систем. Особенно это актуально для течения сочетанных патологий, таких как СД и псориаз, имеющих множество общих звеньев патогенеза, взаимно отягощающих друг друга. В ряде исследований продемонстрирована возможность предупреждения или замедления развития поздних сосудистых осложнений сахарного диабета, а также коррекция метаболических нарушений при псориазе, с помощью средств, обладающих выраженными антиоксидантными свойствами [1, 2, 3, 5, 6]. Однако все еще нет однозначных рекомендаций по применению в терапевтической практике таких препаратов, в особенности при течении сочетанных патологий, взаимно отягощающих друг друга, имеющих целый ряд общих звеньев патогенеза, таких как СД и псориаз. Так же в зачаточном состоянии находятся разработки схем антиоксидантной терапии в зависимости от степени тяжести патологии, наличия тех или иных осложнений.

Целью нашей работы была оценка антиокислительной емкости плазмы крови больных при СД и псориазе, а также их сочетанном течении и экспериментальное обоснование *in vitro* возможности использования для коррекции дисбаланса антиоксидантной системы парафармацевтика с комбинированным составом: лютеин, зеаксантин, витамины А, С, Е, группы В, микроэлементы цинк, марганец, селен и медь; жирные кислоты омега-3 (супероптик).

Материалы и методы исследования

Наблюдения были выполнены на базе ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края. При выполнении исследования было обследовано 22 человека, страдающих СД 2 типа (группа 2, $n = 14$), а также псориазом при сочетанном течении СД (группа 3, $n = 9$). Все больные находились на лечении в стационаре по основному заболеванию – псориаз. Соответственно были сформированы 2 опытные группы и одна контрольная, которую составили относительно здоровые доноры (группа 1, $n = 12$), сопоставимые по по-

ло-возрастным характеристикам с обследуемыми больными.

Объектом исследования была плазма крови пациентов опытных и контрольной групп. Кровь отбирали в утреннее время, натощак из локтевой вены. Полученную венозную кровь центрифугировали при 2000 g в течение 15 минут.

Определение антиокислительной активности (АОА) образцов плазмы крови проводили амперометрически на анализаторе антиоксидантной активности «Яуза-01-ААА» по способу, по которому сначала при определенном потенциале (1,3 В) измеряли электрический ток, возникающий при окислении на поверхности рабочего электрода стандарта (аскорбиновой кислоты в концентрации от 0,1 до 8,0 мг/л), на основании полученных данных строили калибровочный график. Помимо определения АОА плазмы исследуемых групп больных осуществляли определение того же показателя для тех же образцов плазмы, но с добавлением биологической добавки (супероптик) до концентраций, соответствующих приему 1/2, 1 и 2 капсул в сутки (состав 1 капсулы: лютеин 10 мг, зеаксантин 500 мкг, аскорбиновая кислота 60 мг, витамины В₁ 4 мг, В₂ 1,6 мг, В₃ 18 мг, В₆ 2 мг, В₉ 200 мкг, В₁₂ 1 мкг, Е 10 мг, А 800 мкг, жирные кислоты омега-3 280 мг, цинк 15 мг, марганец 2 мг, медь 1 мг, селен 40 мкг) в среднем объеме циркулирующей плазмы крови. При изучении влияния парафармацевтика с комбинированным составом на антиоксидантную систему у больных группы 3 все исследуемые образцы были разделены на следующие пробы: контрольные пробы (плазма без биологической добавки); плазма после инкубации с биодобавкой; плазма, полученная из цельной крови, которую предварительно инкубировали с парафармацевтиком. Инкубацию осуществляли в течение 10 минут при $t = 25^\circ\text{C}$. Аналогично проводили инкубацию плазмы и цельной крови с парафармацевтиком в группе 1 (контроль) [7].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в соответствии с методами, принятыми в вариационной статистике, с использованием программного обеспечения, находящегося в свободном доступе – системы статистического анализа R (R Development Core Team, 2008, достоверным считали различие при $p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований было выявлено снижение АОА плазмы крови у всех групп обследованных больных, в сравнении со здоровыми донорами. Так, в группе больных СД 2 типа этот показатель был снижен на $31,8 \pm 2,8\%$, а при сочетанной патологии псориаза и СД 2 типа снижен на $33,9 \pm 2,1\%$, что говорит о более глубоких метаболических нарушениях у таких больных (рис. 1).

Изучение влияния парафармацевтика показало, что внесение в плазму крови препарата до концентраций, соответствующих рекомендуемым суточным дозировкам

(1 капсула в сутки), повышает ее общую антиоксидантную емкость в контрольной группе на $250,1 \pm 11,5\%$, а в группе больных с сочетанным течением псориаза и СД 2 типа повышает на $32,7 \pm 3,6\%$. Полученные результаты могут говорить о резко сниженном антиоксидантном резерве плазмы крови больных, таким образом, что большая часть веществ с антиокислительными свойствами расходуется еще при инкубации биодобавки с плазмой. При добавлении в плазму парафармацевтика до концентрации, соответствующей половине суточной дозы компонентов (половина капсулы в сутки), общая АОА контрольной группы повышалась на $65,2 \pm 6,4\%$, в то время как аналогичный показатель группы больных с псориазом и сочетанным течением СД 2 типа статистически значимо не изменялся. Инкубация плазмы крови исследуемых групп с парафармацевтиком в концентрации, равной 2 капсулам в сутки, с последующей оценкой общей антиоксидантной активности показала повышение исследуемого показателя в контрольной группе на $180,2 \pm 12,9\%$, что ниже значений для суточной дозировки компонентов биодобавки и может говорить о полном насыщении плазмы крови веществами антиоксидантной направленности уже при приеме одной капсулы. В группе больных с сочетанным течением псориаза и СД 2 типа при этом АОА возросла на $102,3 \pm 5,7\%$, что может указывать на целесообразность повышения дозировки парафармацевтика у данной категории больных. Интересными оказались результаты предварительной инкубации добавки с цельной кровью, последующим центрифугированием и отбором плазмы для оценки антиокислительной активности. Исследуемый показатель в этом случае

возрастал дозозависимо аналогично предыдущим пробам, но до значений примерно в 2 раза меньших. В контрольной группе антиокислительная емкость возрастала на $140,2 \pm 10,1\%$ при однократной суточной дозировке, при половине суточной дозы – на $42,6 \pm 2,1\%$, а при двукратной – на $190,5 \pm 5,9\%$. В 3-й группе наблюдались аналогичные изменения: так, при инкубации с 1/2 суточной концентрацией парафармацевтика антиокислительная емкость существенно не изменялась, при концентрации биологически активной добавки, соответствующей одной суточной норме, АОА возрастала на $20,4 \pm 1,0\%$, с двойной суточной дозой – на $60,2 \pm 2,3\%$. Такой характер изменения АОА может быть объяснен или сохранностью метаболизма эритроцитов, при котором расходуется часть веществ с восстановительной активностью, или адсорбцией компонентов добавки эритроцитами (рис. 2).

Таким образом, следует рассмотреть возможность изменений рекомендаций по приему исследуемого парафармацевтического препарата. С позиции полученных данных представляется наиболее целесообразным прием не более одной капсулы в сутки с профилактическими целями, а возможно, даже стоит разработчикам подумать и о снижении концентрации некоторых веществ в расчете на одну капсулу, в то время как прием даже до 2-х капсул в сутки биодобавки больными с дисбалансом прооксидантно-антиоксидантной системы вполне представляется целесообразным. Однако, принимая во внимание сложный комбинированный состав парафармацевтика, следует при такой трактовке результатов иметь в виду возможность передозировки отдельных компонентов, что может вести к значительно большему отрицательным последствиям, чем ее антиоксидантный эффект.

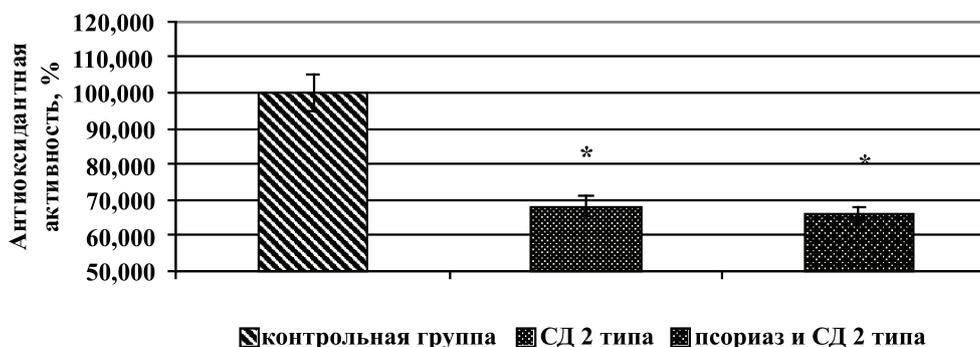


Рис. 1. Антиоксидантная активность плазмы крови при псориазе с сочетанным течением СД 2 типа. Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

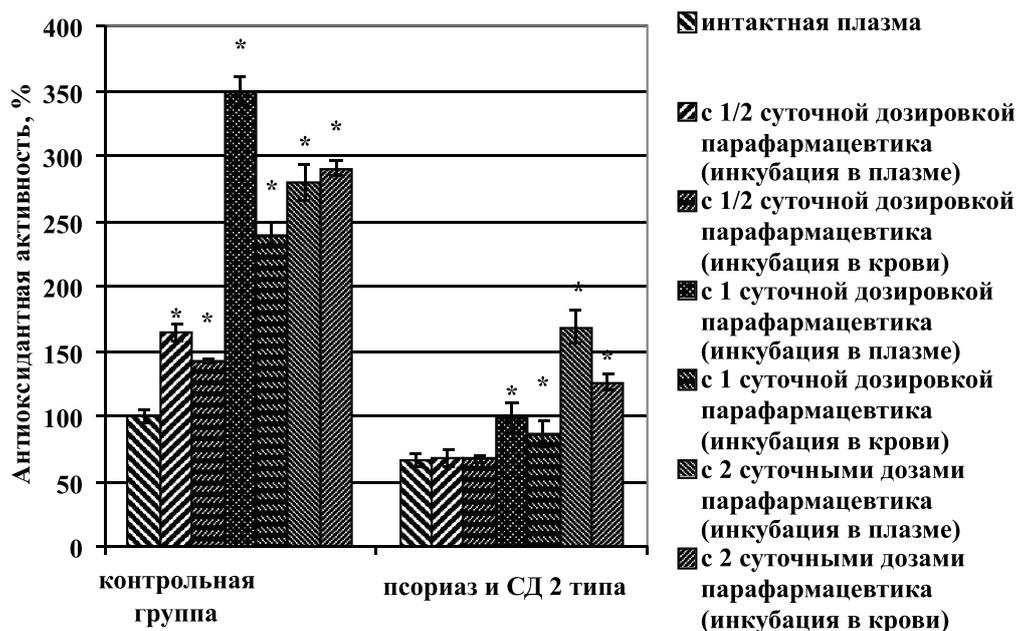


Рис. 2. Влияние парафармацевтика (супероптик) на антиоксидантную активность плазмы крови при сочетанном течении псориаза и СД 2 типа.

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями соответствующей группы без добавления парафармацевтика супероптик

Выводы

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительном снижении общей антиоксидантной активности плазмы крови у больных с СД 2 типа и при сочетанном течении псориаза и СД 2 типа и, вероятно, о значимой роли дисбаланса в антиоксидантной системе у данных категорий больных. Изучено влияние парафармацевтического препарата с комбинированным составом (лютеин, зеаксантин, витамины А, С, Е, группы В, микроэлементы цинк, марганец, селен и медь; жирные кислоты омега-3 (супероптик)). Показано значительное повышение антиоксидантной активности плазмы крови, после инкубации ее с парафармацевтиком в концентрациях соответствующих приему 1/2, 1 и 2 капсул в сутки, и возможность применения данной биодобавки для коррекции антиоксидантного статуса у исследуемых категорий больных.

Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 28.01.2015 г. ч. 1, раздел 1) «Осуществление прикладных научных исследований, в том числе проведение доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов».

Список литературы

1. Барышев М.Г., Басов А.А., Болотин С.Н., Джимаков С.С., Кашаев Д.В., Федосов С.Р., Фролов В.Ю., Шашков Д.И., Лысак Д.А., Тимаков А.А. Оценка антирадикальной активности воды с модифицированным изотопным составом с помощью ЯМР-, ЭПР- и масс-спектропии // Известия Российской академии наук. Серия физическая. – 2012. – Т. 76. – № 12. – С. 1507.
2. Басов А.А., Барышев М.Г., Быков И.М., Павлюченко И.И., Джимаков С.С., Сепиашвили Р.И. Воздействие воды с модифицированным изотопным составом на интенсивность свободнорадикальных процессов в эксперименте на лабораторных животных // Аллергология и иммунология. – 2012. – Т. 13. – № 4. – С. 314–320.
3. Басов А.А., Быков И.М. Сравнительная характеристика антиоксидантного потенциала и энергетической ценности некоторых пищевых продуктов // Вопросы питания. – 2013. – Т. 82. – № 3. – С. 77–80.
4. Беловол А.Н., Береговая А.А., Штыров И.Н. Хронические системные дерматозы на фоне метаболического синдрома // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – № 14 (2). – С. 364–370.
5. Быков И.М., Павлюченко И.И., Луговая И.А., Басов А.А., Федосов С.Р. Сравнительная антиоксидантная емкость некоторых отечественных и импортных чайных напитков // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 10. – С. 40.
6. Губарева Е.А., Каде А.Х., Павлюченко И.И., Басов А.А., Апсальмова С.О., Занин С.А., Мерзлякова С.Н. Коррекция изменений в работе антиоксидантной системы методом ТЭС-терапии у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 12. – С. 28–29.
7. Панасенкова Ю.А., Ременякина Е.И., Левичкин В.Д., Басов А.А., Павлюченко И.И. Способы тестирования антиоксидантных свойств лекарственных препаратов в лабораторных условиях и возможности использования этих показателей в клинической практике // Научные ведомости

Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – Т. 24. – № 25 (168). – С. 239–243.

8. Слесаренко Н. А., Утц С. Р., Штода Ю. М., Платонова А. Н. Эндотелиальная дисфункция при псориазе и сахарном диабете 2-го типа в условиях коморбидности (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 590–595.

9. Штода Ю.М., Слесаренко Н.А., Родионова Т.И., Утц С.Р., Карпова Е.Н. Некоторые аспекты общности патогенеза сахарного диабета 2 типа и псориаза // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4. – С. 647–654.

10. Штода Ю.М., Слесаренко Н.А., Родионова Т.И., Утц С.Р., Карпова Е.Н. Дерматологические проявления сахарного диабета // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 371.

11. Harrison D.G., Sayegh H., Ohara Y. [et al.] Regulation of expression of the endothelial cell nitric oxide synthase // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1996. – № 23. – P. 251–255.

12. Shulz E., Anter E., Keaney J.F. Oxidative stress, antioxidants and endothelial function // Cur. Med. Chem. – 2004. – Vol. 11. – P. 1093–1094.

References

1. Baryshev M.G., Basov A.A., Bolotin S.N., Dzhimak S.S., porridge D.V., Fedosov S.R., Frolov V.J., Shashkov D.I., Lisak D.A., Timakov A.A. *Izvestiya rossiyской akademii nauk. seriya fizicheskaya*, 2012, T. 76, no. 12, pp. 1507.

2. Basov A.A., Baryshev M.G., Bulls I.M., Pavlyuchenko I.I., Dzhimak S.S., Sepiashvili R.I. *Allergologiya i immunologiya*. 2012, T. 13, no. 4, pp. 314–320.

3. Basov A.A., Bykov I.M. *Voprosy pitaniya*. 2013, T. 82, no. 3, pp. 77–80.

4. Belovol A.N., Beregovaya A.A., Shtyrov I.N. *Visnik vinnitskogo natsionalnogo medichnogo universitetu*. 2014, no. 14 (2), pp. 364–370.

5. Bykov I.M., Pavlyuchenko I.I., Lugovaya I.A., Basov A.A., Fedosov S.R. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2005, no. 10, pp. 40.

6. Gubareva E.A., Kade A.H., Pavlyuchenko I.I., Basov A.A., Apsalyamova S.O., Zanin S.A., Merzliakov S.N. *Mezhdunarod-*

nyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy. 2010, no. 12, pp. 28–29.

7. Panasenkova Y.A., Remenyakina E.I., Levichkin V.D., Basov A.A., Pavlyuchenko I.I. *Nauchnye vedomosti belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. seriya meditsina. farmatsiya*. 2013, T. 24, no. 25 (168), pp. 239–243.

8. Slesarenko N.A., Utz S.R., Shtoda Y.M., Platonov A.N. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2013, T. 9, no. 3, pp. 590–595.

9. Shtoda Y.M., Slesarenko N.A., Rodionova T.I., Utz S.R., Karpov E.N. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2014, no. 4, pp. 647–654.

10. Shtoda Y.M., Slesarenko N.A., Rodionova T.I., Utz S.R., Karpov E.N. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014, no. 2, pp. 371.

11. Harrison D.G., Sayegh H., Ohara Y. [et al.]. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 1996, no. 23, pp. 251–255.

12. Shulz E., Anter E., Keaney J. F. *Cur. Med. Chem*. 2004, Vol. 11, pp. 1093–1094.

Рецензенты:

Павлюченко И.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар;

Быков И.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар.

УДК 616.345-006+616.34

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ СТЕНОЗИРУЮЩЕМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ

^{1,2}Мешков А.В., ²Кривошеков Е.П.

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара;

²ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Самара, e-mail: mech123@mail.ru

Статья посвящена проблеме подготовки толстой кишки при стенозирующем колоректальном раке у больных, которым предстоит хирургическое лечение. Изучены непосредственные исходы оперативного лечения пациентов с опухолевой толстокишечной непроходимостью в зависимости от способа предоперационной подготовки толстой кишки, разработан алгоритм подготовки больных с осложненным раком толстой кишки. Комплексная подготовка больных с субкомпенсированной толстокишечной непроходимостью, применяемая в специализированном центре, включала в себя соблюдение диеты, инфузионную терапию, медикаментозную стимуляцию кишечника, коррекцию анемии, гипопропротеинемии по показаниям. В день, предшествующий операции, рекомендовался голод, обильное питье, во второй половине дня ортоградный кишечный лаваж раствором полиэтиленгликоля – Фортранс. При декомпенсированной толстокишечной непроходимости комплексная подготовка носила характер интенсивной терапии. Результаты выполненной работы показали, что применение комплексной подготовки толстой кишки у пациентов с опухолевой толстокишечной непроходимостью в условиях специализированного онкологического колоректального отделения позволяет значительно улучшить непосредственные результаты хирургического лечения, снизить послеоперационную летальность и количество колостомирующих операций.

Ключевые слова: колоректальный рак, опухолевая толстокишечная непроходимость, предоперационная подготовка толстой кишки

PREOPERATIVE BOWEL PREPARATION FOR OBSTRUCTIVE COLORECTAL CANCER PATIENTS IN SPECIALISED ONCOSURGERY DEPARTMENT

^{1,2}Meshkov A.V., ²Krivoshchekov E.P.

¹Samara State Regional Clinical Cancer Center, Samara;

²Samara State Medical University, Samara, e-mail: mech123@mail.ru

The article deals with the preparation of the colon for stenosing colorectal cancer in patients who are to surgical treatment. Studied the direct outcomes of surgical treatment of patients with malignant colonic obstruction, depending on the method of preoperative preparation of the colon, the algorithm of the preparation of patients with complicated colorectal cancer. Comprehensive preparation of patients with colonic obstruction subcompensated used in specialized centers include diet, infusion therapy, medication bowel stimulation, correction of anemia, hypoproteinemia indicated. On the day prior to surgery was recommended by hunger, excessive drinking, afternoon orthograde intestinal lavage solution of polyethylene glycol – Fortrans. In decompensated obstruction colonic preparation was characterized by intensive therapy. The results of the work showed that the use of complex preparation of the colon in patients with malignant colonic obstruction in a specialized cancer department can significantly improve the immediate results of surgical treatment, to reduce postoperative mortality and the number of ostomy creations.

Keywords: colorectal cancer, tumor colonic obstruction, preoperative bowel preparation

Колоректальный рак (КРР) в настоящее время является одним из самых распространенных злокачественных новообразований (ЗНО). Заболеваемость и смертность от КРР продолжают неуклонно расти. В структуре онкологической заболеваемости в мире рак толстой кишки занимает 3-е место у мужчин и 2-е место у женщин [12]. В структуре заболеваемости ЗНО в России КРР занимает 2-е место и составляет 23,2 на 100 000 населения в 2010 г. Максимальные уровни заболеваемости КРР зафиксированы в Санкт-Петербурге (37,7), Москве (31,8). В Самарской области данный показатель составил в 2010 г. 29,6 на 100 000

населения. В структуре смертности населения России от ЗНО в 2009 г. рак ободочной кишки занял 3-е место, а рак прямой кишки 4-е место [7]. Причиной сложившейся ситуации является низкое качество диагностики, недостатки диспансеризации, особенности течения опухолевого процесса, приводящие к манифестации болезни лишь в запущенной стадии или при развитии осложнений, из которых лидирует опухолевая толстокишечная непроходимость (ОТКН). Основная масса пациентов с осложненным течением КРР госпитализируется в экстренном порядке в хирургические отделения общей лечебной сети, где превалирует тактика

минимизации хирургического объема лечения, выполняются в основном симптоматические колостомирующие операции [4, 5]. Нарушение проходимости толстой кишки в стадии субкомпенсации диагностируется у 47% больных, поступающих на плановую операцию в специализированные онкологические отделения [2]. При этом радикальные операции у пациентов с осложненным опухолевым процессом, в том числе с ОТКН, составляют 70–75%, что связано с адекватной предоперационной подготовкой, коррекцией функциональных нарушений органов и систем. В условиях специализированного онкологического центра сохраняется высоким удельный вес циторедуктивных операций – 15–18% [1, 2, 9]. Дискуссии в научной литературе о вариантах, недостатках и преимуществах предоперационной подготовки толстой кишки подчеркивают крайнюю актуальность данной проблемы, так как функциональное состояние толстой кишки, качество ее подготовки перед операцией определяют успех оперативных вмешательств по поводу КРР, особенно при резекции толстой кишки с формированием первичного толстокишечного анастомоза у больных с осложненными формами заболевания [3, 6, 8, 11, 13, 14, 15].

Цель исследования – оценить непосредственные исходы оперативного лечения больных с ОТКН в зависимости от способа предоперационной подготовки толстой кишки, разработать алгоритм подготовки толстой кишки у пациентов с осложненным КРР в условиях специализированного онкоколотологического отделения.

Материалы и методы исследования

Ретроспективно изучена медицинская документация 158 больных, которым проведено хирургическое лечение по поводу рака левой половины и дистальных отделов толстой кишки в хирургических отделениях общей лечебной сети г.о. Самара и в специализированном отделении колопроктологии Самарского областного клинического онкологического диспансера (СОКОД) в 2010–2011 гг. Для исследования отбирались пациенты с субкомпенсированной стадией нарушения толстокишечного пассажа, так как данная форма ОТКН имеет наибольшие шансы для разрешения клиники непроходимости, перевода ее в стадию компенсации, что предполагает возможность выполнения резекции кишки с формированием первичного анастомоза, и больные с декомпенсированной формой ОТКН без признаков перитонита. Клинически субкомпенсированная форма ОТКН характеризовалась по классификации ФГУ «ГНЦ Колопроктологии Росмедтехнологий» жалобами на стойкие запоры, отсутствием самостоятельного стула. Прием слабительных малоэффективен и дает временный эффект. Периодическое вздутие живота, затрудненное отхождение газов. Общее состояние больного

относительно удовлетворительное или средней тяжести. Заметны симптомы интоксикации. Опухоль суживает просвет кишки до 1 см. При рентгенологическом исследовании ободочная кишка расширена до 6 см, заполнена кишечным содержимым, имеется пневматизация и ячеистость тени толстой кишки, могут определяться отдельные уровни жидкости (чаши Клойбера). При морфологическом изучении стенки толстой кишки в престенотическом отделе отмечаются полнокровие и отечность всех структур стенки кишки, ее гипертрофия, дистрофия и слущивание эпителия, умеренная инфильтрация. При декомпенсированной форме ОТКН больные предъявляют жалобы на отсутствие стула и отхождение газов, нарастающие схваткообразные боли в животе и его вздутие, тошноту, иногда рвоту. Выражены признаки интоксикации, нарушение водно-электролитного баланса, имеется анемия, гипопротейнемия. При рентгенологическом исследовании петли кишечника расширены, раздуты газом. Определяется множество уровней жидкости (чаши Клойбера). Пациенты, вошедшие в исследование (158 человек), разделены на основную группу 106 (67%) человек, проходивших лечение в СОКОД, и группу сравнения – 52 (33%) пациента с ОТКН, получавших предоперационную подготовку и последующее оперативное лечение в общехирургических отделениях г.о. Самара. В основной группе пациентов с субкомпенсированной ОТКН было 92 (58,3%) человека, с ОТКН в стадии декомпенсации 14 (8,8%) больных, в группе сравнения соответственно 40 (25,3%) и 12 (7,6%) пациентов. Для подготовки толстой кишки перед операцией использовались традиционные методы очистки кишечника (солевые слабительные, механическая очистка кишечника при помощи клизм) и комплексный подход (инфузионная терапия, диета, ортоградный кишечный лаваж раствором полиэтиленгликоля – Фортранс). Исследован период времени от момента поступления в стационар до выполнения операции. Интраоперационно оценивалось визуально качество подготовки толстой кишки, возможность выполнения онкологически адекватного объема резекции толстой кишки со стандартной регионарной или расширенной лимфодиссекцией. Проведено сравнение объемов оперативных вмешательств в зависимости от способа подготовки толстой кишки. В послеоперационном периоде изучено количество и структура осложнений (нагноение раны, длительность послеоперационного пареза, несостоятельность анастомоза, перитонит).

Результаты исследования и их обсуждение

В основной группе (106 пациентов) подготовка больных с ОТКН в стадии субкомпенсации носила комплексный характер, занимала не менее 3-х суток, включала соблюдение диеты (бесшлаковая диета, стол № 4), инфузионную терапию 1600 мл/сут, медикаментозную стимуляцию кишечника (метоклопрамид), коррекцию анемии, гипопротейнемии по показаниям. В день, предшествующий операции, рекомендовался голод, обильное питье, во второй половине дня ортоградный кишечный лаваж раствором Фортранс в объеме до 3000 мл. Подход к назначению клизм индивидуаль-

ный – при удерживании клизмы вечером накануне операции и утром в день операции назначались по 2 очистительные клизмы. При ОТКН в стадии декомпенсации подготовка начиналась с декомпрессии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, но сила характер интенсивной терапии, дистальные отделы кишечника опорожнялись эластичным ректальным зондом. Эффект от лечения оценивался через 4–6 часов. При отсутствии положительной динамики выполнялось срочное оперативное вмешательство. В случае положительного эффекта продолжено дальнейшее ведение больного как с клиникой субкомпенсированной ОТКН. Интраоперационно у 72 (68%) человек основной группы подготовка толстой кишки оценена как хорошая (кишка в спавшемся состоянии, стенка ее не изменена, содержимое в просвете не определяется, на внутренней стенке умеренное количество окрашенной калом слизи), что позволило выполнить радикальную операцию с формированием первичного анастомоза. При сомнениях выбирался обструктивный вариант резекции или формировалась протективная двуствольная колостома. Формирование первичного анастомоза не являлось самоцелью, доминировал принцип адекватной резекции сегмента кишки с опухолью и регионарной лимфодиссекцией. Из 14 пациентов с декомпенсированной ОТКН в основной группе у 4 человек удалось добиться разрешения непроходимости, перевести в стадию компенсации, выполнить резекцию прямой кишки с формированием протективной колостомы, остальным 10 больным выполнены обструктивные резекции. Нагноение послеоперационной раны диагностировано в основной группе у 9 (8,4%) человек, стойкий парез кишечника в послеоперационном периоде отмечен у 6 (5,6%) больных. Релапаротомия по поводу несостоятельности толстокишечного анастомоза и перитонита выполнены 4 (3,8%) пациентам. Летальность в основной группе составила 2,8% (3 человека). В группе сравнения (52 пациента) все операции больным с ОТКН выполнены в первые 2-е суток с момента поступления в стационар (2–48 ч). Предоперационная подготовка толстой кишки минимизирована постановкой очистительных клизм, проведением инфузионной терапии, коррекцией функциональных расстройств, что можно объяснить параллельным проведением диагностических мероприятий. Степень ОТКН оценивалась клинически, по данным рентгенологического исследования, УЗИ брюшной полости. 12 (23%) пациентам с декомпенсированной ОТКН сформированы

разгрузочные колостомы без выполнения срединной лапаротомии, ревизии брюшной полости. 13 (25%) больным с субкомпенсированной ОТКН в группе сравнения выполнены обструктивные резекции толстой кишки, остальным 27 (52%) сформированы колостомы. Нагноение послеоперационной раны диагностировано у 8 (15,4%) пациентов. Релапаротомия в связи с послеоперационным перитонитом потребовалась у 4 (7,7) человек. Умерло после операции 9 (17,3%) человек.

Выводы

Применение комплексной подготовки толстой кишки у больных с ОТКН в условиях специализированного онкологического колопроктологического отделения позволяет значительно улучшить непосредственные результаты хирургического лечения, снизить послеоперационную летальность и количество колостомирующих операций.

Список литературы

1. Агавелян А.М., Эндфенджян А.К. Обтурационная кишечная непроходимость при колоректальном раке // Актуальные проблемы современной хирургии: Тез. докл. междунар. конгресса. – М., 2003. – С. 121.
2. Багненко, С.Ф., Гринев М.В., Абдусаматов Ф.Х. и соавт. Циторедуктивная хирургия в комплексном лечении осложненного колоректального рака // Вестн. хирургии. – 2004. – Т. 163, № 5. – С. 145–146.
3. Зитта Д.В., Субботин В.М., Бусырев Ю.Б. Предоперационная подготовка кишечника в плановой колоректальной хирургии // Российская школа колоректальной хирургии: тезисы научных работ VI международная конференция. – М., 2012. – С.160.
4. Козлов С.В., Мешков А.В., Каганов О.И. Проблемы оказания квалифицированной и специализированной хирургической помощи при осложненном колоректальном раке // Медицинская наука и образование Урала. – 2008. – № 3. – С. 88–89.
5. Мешков А.В., Савинков В.Г., Чамзинская Л.И. и соавт. Результаты хирургического лечения больных с опухолевой толстокишечной непроходимостью в специализированном отделении // Современные принципы диагностики и лечения колоректального рака: мат. конф. – М., 2011. – С. 52.
6. Ханевич М.Д., Шашолин М.А., Зязин А.А. Колоректальный рак: Подготовка толстой кишки к операции. – М.: МедЭкспертПресс; Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. – 136 с.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России, 2011. – С. 260.
8. Шашолин М.А., Зубрицкий В.Ф., Глотов С.В. с соавт. Совершенствование подготовки кишечника к операциям у больных осложненным колоректальным раком // Российская школа колоректальной хирургии: тезисы научных работ. VI международная конференция. – М., 2012. – С. 115.
9. Bucher P., Gervaz P., Soravia C., Mermillod B., Erne M., Morel P. (2005) Randomized clinical trial of mechanical bowel preparation versus no preparation before elective left-sided colorectal surgery // Br J Surg 92(4):409–414.
10. Fa-Si-Oen P., Roumen R., Buitenweg J., van de Velde C., van Geldere D., Putter H., Verwaest C., Verhoef L., de Waard J.W., Swank D.D., Hoore A., Croiset van Uchelen F (2005) Mechanical bowel preparation or not? Outcome of a multicenter, randomized

trial in elective open colon surgery. *Dis Colon Rectum* 48 (8):1509–1516.

11. Guenaga K.F., Matos D., Castro A.A., Atallah AN, Wille-Jorgensen P (2003) Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD001544.

12. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.

13. Nicholson G.A., Finlay I.G., Diamant R.H. et al. Mechanical bowel preparation does not influence outcomes following colonic cancer resection // *Br J Surg*. 2011 Mar 15. doi: 10.1002/bjs.7454. [Publisher] DOI: 10.1002/bjs. 7454.

14. Ram E., Sherman Y, Weil R, Vishne T, Kravarusic D, Dreznik Z (2005) Is mechanical bowel preparation mandatory for elective colon surgery? A prospective randomized study. *Arch Surg* 140 (3):285–288.

15. Zmora O., Mahajna A., Bar-Zakai B., Rosin D., Hershko D., Shabtai M., Krausz M.M., Ayalon A (2003) Colon and rectal surgery without mechanical bowel preparation—a randomized prospective trial. *Ann Surg* 237(3):363–367.

References

1. Agaveljan A.M., Jendfendzhjan A.K. Obturatsionnaja kishhechnaja neprohodimost pri kolorektal nom rake // Aktualnye problemy sovremennoj hirurgii: Tez. dokl. mezhdun. hir. kongressa. M., 2003. pp. 121.

2. Bagnenko S.F., Grinev M.V., Abdusamatov F.H. i soavt. Citoreduktivnaja hirurgija v kompleksnom lechenii oslozhnennogo kolorektal nogo raka // *Vestn. hirurgii*. 2004. T. 163, no. 5. pp. 145–146.

3. Zitta D.V., Subbotin V.M., Busyrev Ju.B. Predoperatsionnaja podgotovka kishhechnika v planovoj kolorektal noj hirurgii // Rossijskaja shkola kolorektal noj hirurgii: tezisy nauchnyh rabot VI mezhdunarodnaja konferencija. M., 2012. pp. 160.

4. Kozlov S.V., Meshkov A.V., Kaganov O.I. Problemy okazaniya kvalificirovannoj i specializirovannoj hirurgicheskoj pomoshhi pri oslozhnennom kolorektal nom rake // *Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala*. 2008. no. 3. pp. 88–89.

5. Meshkov A.V., Savinkov V.G., Chamzinskaja L.I. i soavt. Rezul taty hirurgicheskogo lechenija bol nyh s opuholevoj tolstokishhečnoj neprohodimost ju v specializirovannom otdelenii // *Sovremennye principy diagnostiki i lechenija kolorektal nogo raka: mat. konf.* M., 2011. pp. 52.

6. Hanevich M.D., Shasholin M.A., Zjazin A.A. Kolorektal nyj rak: Podgotovka tolstoj kishki k operacii. M.: MedJekspertPress; Petrozavodsk: IntelTek, 2003. 136 p.

7. Chissov V.I., Starinskij V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novooobrazovanija v Rossii v 2009 godu (zabolevaemost i smertnost). M.: FGU MNIOI im. P.A. Gercena Minzdravsocrazvitija Rossii, 2011. pp. 260.

8. Shasholin M.A., Zubrickij V.F., Glotov S.V. s soavt. Sovershenstvovanie podgotovki kishhechnika k operacijam u bol nyh oslozhnennym kolorektal nym rakom // Rossijskaja shkola kolorektal noj hirurgii: tezisy nauchnyh rabot. VI mezhdunarodnaja konferencija. M., 2012. pp. 115.

9. Bucher P., Gervaz P., Soravia C., Mermillod B., Erne M., Morel P. (2005) Randomized clinical trial of mechanical bowel preparation versus no preparation before elective left-sided colorectal surgery // *Br J Surg* 92(4):409–414.

10. Fa-Si-Oen P., Roumen R., Buitengeweg J., van de Velde C., van Geldere D., Putter H., Verwaest C., Verhoef L., de Waard J.W., Swank D.D. Hoore A., Croiset van Uchelen F (2005) Mechanical bowel preparation or not? Outcome of a multicenter, randomized trial in elective open colon surgery. *Dis Colon Rectum* 48 (8):1509–1516.

11. Guenaga K.F., Matos D., Castro A.A., Atallah A.N., Wille-Jorgensen P (2003) Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD001544.

12. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.

13. Nicholson G.A., Finlay I.G., Diamant R.H. et al. Mechanical bowel preparation does not influence outcomes following colonic cancer resection // *Br J Surg*. 2011 Mar 15. doi: 10.1002/bjs.7454. [Publisher] DOI: 10.1002/bjs. 7454.

14. Ram E., Sherman Y, Weil R, Vishne T, Kravarusic D, Dreznik Z (2005) Is mechanical bowel preparation mandatory for elective colon surgery? A prospective randomized study. *Arch Surg* 140 (3):285–288.

15. Zmora O., Mahajna A., Bar-Zakai B., Rosin D., Hershko D., Shabtai M., Krausz M.M., Ayalon A (2003) Colon and rectal surgery without mechanical bowel preparation—a randomized prospective trial. *Ann Surg* 237(3):363–367.

Рецензенты:

Иванов С.А., д.м.н., профессор кафедры хирургии ИПО, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара;

Григорьев С.Г., д.м.н., врач-консультант ГБУЗ СО «СГБ №. 8», г. Самара.

УДК 616-001.5-002:616-092

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TNFA-308G > A НА ЭКСПРЕССИЮ TNF-A У БОЛЬНЫХ С РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

Мироманов А.М., Миронова О.Б., Мироманова Н.А., Трубицын М.В.

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Чита, e-mail: kafravm-chita@mail.ru

Представлены результаты исследования влияния полиморфного маркера гена тумор-некротического фактора альфа в позиции $-308G > A$ на экспрессию кодируемого провоспалительного цитокина TNF- α у больных с развитием хронического травматического остеомиелита в Забайкальском крае. Первую группу составили 83 пациента с неосложненным течением переломов (группа клинического сравнения). Вторую группу ($n = 49$) – больные с хроническим травматическим остеомиелитом (в раннем послеоперационном периоде осложнений не зарегистрировано, однако в позднем периоде зафиксировано развитие травматического остеомиелита). Контрольную группу составили 100 практически здоровых доноров в возрасте от 20 до 40 лет. Сформированные группы являлись однородными по возрасту, полу, характеру и локализации переломов и проводимому лечению. Критерием исключения из групп являлось наличие острых или хронических сопутствующих заболеваний. Установлено, что у больных с развитием травматического остеомиелита регистрируется более высокое носительство генотипов $-308G/A$, $-308A/A$ гена *TNFA*. Наличие генотипа $-308A/A$ полиморфизма гена *TNFA* способствует более высокой экспрессии провоспалительного цитокина TNF- α .

Ключевые слова: полиморфизм, цитокины, переломы, хронический травматический остеомиелит

INFLUENCE OF POLYMORPHISM OF GENE TNFA-308G > A ON EXPRESSION TNF-A AT PATIENTS WITH DEVELOPMENT OF A CHRONIC TRAUMATIC OSTEOMYELITIS IN ZABAİKALIAN EDGE

Miromanov A.M., Mironova O.B., Miromanova N.A., Trubitsyn M.V.

Chita State Medical Academy, Chita, e-mail: kafravm-chita@mail.ru

Results of research of influence of a polymorphic marker of a gene *TNFA* are presented to positions $-308G > A$ on an expression of coded proinflammatory cytokine TNF α at patients with development of a chronic traumatic osteomyelitis in Zabaikalian edge. The first group was made by 83 patients with an uncomplicated current of fractures (group of clinical comparison). The second group ($n = 49$) – patients with a chronic traumatic osteomyelitis (in the early postoperative period of complications it is not registered, however in the late period is fixed development of a traumatic osteomyelitis). The control group was made by practically healthy 100 donors at the age from 20 till 40 years. The generated groups were homogeneous for an age, gender, character and localisation of fractures and spent treatment. Criterion of an exception of groups was presence of acute or chronic accompanying diseases. It is established, that at patients with development of a traumatic osteomyelitis higher carriage of genotypes $-308G/A$, $-308A/A$ gene *TNFA* is registered. Presence of a genotype $-308A/A$ polymorphism of gene *TNFA* promotes higher expression of proinflammatory cytokine TNF α .

Keywords: polymorphism, cytokines, fractures, chronic traumatic osteomyelitis

Высокая частота возникновения хронического травматического остеомиелита и неудовлетворительные результаты его лечения закономерно повышают теоретический и практический интерес к изучению патогенетических механизмов развития воспалительного процесса при переломах [2, 5, 8].

Доказано, что к одним из основных факторов, определяющих особенности исхода при переломах, относится иммунная система, нарушение которой может приводить к развитию воспалительных осложнений [5, 10]. Иммунные клетки секретируют многочисленные медиаторы (цитокины), играющие ключевую роль в развитии воспалительного ответа [3].

Одним из таких медиаторов является полипептидный цитокин – TNF- α , выполняющий регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе и воспалении. Этот цитокин входит в группу провоспалительных

цитокинов и выполняет важнейшие функции в период запуска воспаления [3]. Согласно исследованиям последних лет, важная роль в развитии осложнений отводится наследственным факторам. Генетически запрограммированный повышенный или пониженный синтез цитокинов является существенным в предрасположенности к инфицированию, развитию заболевания и длительному, осложненному течению [1, 9].

Ген *TNFA* – высокополиморфный участок генома, в котором описано по меньшей мере восемь полиморфных сайтов. Некоторые из полиморфизмов оказывают влияние на уровень продукции TNF- α *in vitro*. Многие исследования показали ассоциацию отдельных полиморфизмов промотора гена *TNFA-308G > A* с различными аутоиммунными и инфекционными заболеваниями [11, 13, 14, 15].

Поскольку в нашей стране и за рубежом молекулярно-генетическим исследованиям больных травматолого-ортопедического профиля не уделено должного внимания, изучение генетического полиморфизма цитокинов, принимающих участие в механизмах регуляции межклеточных взаимодействий у больных при травме, а также поиски генетических маркеров развития осложнений представляются весьма перспективными.

Цель исследования – изучить влияние полиморфизма гена *TNF α -308G > A* на экспрессию TNF α у больных с развитием хронического травматического остеомиелита в Забайкальском крае.

Материалы и методы исследования

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2011 – поправки) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Проведено обследование 132 пациентов в возрасте от 20 до 40 лет с переломами длинных костей конечностей, лечившихся в травматологических стационарах г. Читы. Первую группу составили 83 больных с неосложненным течением переломов (группа клинического сравнения), вторую группу – 49 больных с осложненным течением (в данной группе отмечалось заживление ран первичным натяжением, однако в позднем послеоперационном периоде зарегистрировано развитие хронического травматического остеомиелита). Контрольную группу составили 100 практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 20 до 40 лет.

Всем пациентам с закрытыми переломами проводилась открытая репозиция отломков с последующим металлоостеосинтезом пластинами или штифтами. Больным с открытыми переломами при поступлении выполнялась первичная хирургическая обработка и наложение аппаратов наружной фиксации. В дальнейшем применялась традиционная консервативная терапия (антибактериальные средства, дезагреганты, местное медикаментозное лечение и др.). Сформированные группы являлись относительно однородными как по возрасту, полу, характеру и локализации переломов, так и по проводимому лечению. Критерием исключения из групп являлось наличие острых или хронических сопутствующих заболеваний.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Для исследования выбрана точечная мутация *TNF α* в позиции 308 (G > A). Амплификацию фрагмента исследуемого гена проводили в термоцикле (модель Ре «Бис» – M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск). В работе использовались стандартные наборы праймеров научно-производственной фирмы «Литех»-«SNP» (Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия в проходящем в ультрафиолетовом свете [6].

Определение концентрации цитокина TNF- α осуществляли с помощью набора реагентов ООО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Сроки наблюдения за больными составили: при поступлении в стационар (1 сутки после травмы), 2, 5, 10 сутки после оперативного лечения, в дальнейшем через 3 месяца.

Полученные данные обработаны с помощью пакета программ «STATISTICA 6.1» (Stat Soft, USA), «Microsoft Office Excel 2010 for Windows 7», «БИОСТАТ». Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M), стандартные отклонения (SD). Анализ данных между группами пациентов в разные сроки посттравматического периода проводили с помощью критерия Ньюмена – Кейлса. Для сравнения показателей пациентов с осложненным и неосложненным течением переломов длинных костей конечностей использовали критерий Манна – Уитни. Для анализа групп по качественному бинарному признаку применялся критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Первым этапом нами выявлена частота распределения аллелей и генотипов полиморфного гена *TNF α -308G > A* в исследуемых группах (табл. 1 и 2).

Отмечено, что в группе с хроническим травматическим остеомиелитом на долю гомозиготного генотипа *-308G/G* гена *TNF α* приходилось 12,2%, тогда как в группе с неосложненным течением – 73,5%. Гетерозиготный генотип *-308G/A* гена *TNF α* встречался в 42,9% у пациентов второй группы против 26,5% в первой. В группе с развитием хронического травматического остеомиелита выявлено 22 (44,9%) пациента с гомозиготной мутацией. Частота аллели *-308G-* гена *TNF α* у больных группы с неосложненным течением переломов составила 0,87, *-308A-* аллели – 0,13, а в группе с хроническим травматическим остеомиелитом – 0,34 и 0,66 соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, анализ полиморфизма гена *TNF α -308G > A* у пациентов с неосложненным течением переломов длинных костей и развитием хронического травматического остеомиелита в позднем периоде травмы выявил достоверные различия по частотам распределения аллелей и генотипов.

Вторым этапом исследования мы определили содержание провоспалительного цитокина TNF- α в исследуемых группах (табл. 3). Установлено, что уровень TNF- α в первые сутки после травмы повышался в сравнении с контролем и оставался неизменным на 2 сутки после операции. К 5 суткам после оперативного вмешательства параметры TNF- α снижались по сопоставлению с 2 сутками после операции и на 10 сутки не отличались от контрольных значений. На 90 сутки послеоперационного периода только в группе с развитием травматического остеомиелита концентрация исследуемого показателя превышала аналогичные параметры группы контроля и клинического сравнения (табл. 3).

Таблица 1

Частота генотипов гена *TNFα-308G > A* и его аллельных вариантов среди здоровых резидентов и пациентов с неосложненным и осложненным (травматический остеомиелит) течением переломов длинных костей конечностей (χ^2 , $df = 1$)

	Контроль, <i>n</i> = 100	Неосложненное течение, <i>n</i> = 83	Хронический остеомиелит, <i>n</i> = 49
Аллель G OR [95% CI]	0,825	0,867 1,39 [0,78–2,48]	0,333 0,11 [0,06–0,19]
Аллель A OR [95% CI] χ^2 p	0,175	0,133 0,72 [0,4–1,28] 1,24 0,26	0,663 9,29 [5,33–16,18] 70,33 0,0001
Генотип GG OR [95% CI]	0,71	0,735 1,13 [0,59–2,17]	0,122 0,06 [0,02–0,15]
Генотип GA OR [95% CI]	0,23	0,265 1,21 [0,62–2,37]	0,429 2,51 [1,21–5,23]
Генотип AA OR [95% CI] χ^2 p	0,06	0,00 0,09 [0,0–1,57] 5,25 0,07	0,449 12,77 [4,7–34,67] 52,84 0,0001

Примечание. p – статистическая значимость различий с контролем.

Таблица 2

Частота аллельных вариантов гена *TNFα-308G > A* и его генотипов среди пациентов с неосложненным течением переломов длинных костей конечностей и развитием хронического травматического остеомиелита (χ^2 , $df = 1$)

	Неосложненное течение (<i>n</i> = 83)	Хронический остеомиелит (<i>n</i> = 49)	χ^2	p	OR [95% CI]
Аллель G	0,867	0,337	78,56	0,0001	0,08 [0,04–0,14]
Аллель A	0,133	0,663			12,89 [6,98–23,82]
Генотип GG	0,735	0,122	62,57	0,0001	0,05 [0,02–0,13]
Генотип GA	0,265	0,429			2,08 [0,99–4,39]
Генотип AA	0	0,449			136,6 [8,02–232,8]

Примечание. p – статистическая значимость различий между группами.

Таблица 3

Содержание TNF-α в крови больных с переломами длинных костей, пг/мл (M ± SD)

Показатель	Контроль (<i>n</i> = 100)	Дни исследования					
		При поступлении	2 сутки после операции	5 сутки после операции	10 сутки после операции	90 сутки после операции	
I группа (<i>n</i> = 83)	TNF-α	25 ± 16,32	49,5 ± 26,6 0,0001	53,3 ± 19,9 0,0001 > 0,05	41,1 ± 21,2 0,0001 > 0,05 < 0,05	28,3 ± 20,6 0,5 < 0,05 < 0,05	26,2 ± 16,2 0,7 < 0,05 < 0,05 > 0,05
	p						
	p ₁						
	p ₂						
	p ₃						
II группа (<i>n</i> = 49)	TNF-α		49,3 ± 26,0 0,0001	54,6 ± 20,3 0,0001 > 0,05	42,1 ± 21,8 0,0001 > 0,05 > 0,05	29,5 ± 20,4 0,34 < 0,05 < 0,05 > 0,05	130 ± 51,5* 0,0001 < 0,05 < 0,05 < 0,05 < 0,05
	p						
	p ₁						
	p ₂						
	p ₄						

Примечания: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий с 1 сутками после травмы; p₂ – статистическая значимость различий со 2 сутками после операции; p₃ – статистическая значимость различий с 5 сутками после операции; p₄ – статистическая значимость различий с 10 сутками после операции; * – статистическая значимость различий соответствующего показателя пациентов с неосложненным течением переломов.

Таблица 4

Содержание TNF α в крови больных с неосложнённым течением переломов в зависимости от генотипа полиморфизма гена *TNF α -308G > A*, пг/мл (M \pm SD)

Группы	Дни наблюдения				
	при поступлении	2 сутки после операции	5 сутки после операции	10 сутки после операции	90 сутки после операции
Генотип G/G					
Контроль (<i>n</i> = 71)	8,34 \pm 5,66				
Группа с неосложнённым течением (<i>n</i> = 61)	19,77 \pm 8,9 <i>p</i> = 0,0001	23,19 \pm 8,36 <i>p</i> = 0,0001 <i>p</i> ₁ < 0,05	17,03 \pm 9,14 <i>p</i> = 0,0001 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ < 0,05	10,17 \pm 6,02 <i>p</i> = 0,074 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,05	9,62 \pm 5,5 <i>p</i> = 0,19 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,05 <i>p</i> ₄ > 0,05
Генотип G/A					
Контроль (<i>n</i> = 23)	27,53 \pm 6,41 <i>p</i> ₅ = 0,0001				
Группа с неосложнённым течением (<i>n</i> = 22)	44,27 \pm 9,32 <i>p</i> = 0,0001 <i>p</i> ₅ = 0,0001	52,46 \pm 9,84 <i>p</i> = 0,0001 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₅ = 0,0001	39,87 \pm 9,92 <i>p</i> = 0,0001 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ > 0,05 <i>p</i> ₅ = 0,0001	30,05 \pm 9,31 <i>p</i> = 0,29 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,05 <i>p</i> ₅ = 0,0001	29,2 \pm 7,96 <i>p</i> = 0,44 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,05 <i>p</i> ₄ > 0,05 <i>p</i> ₅ = 0,0001
Генотип A/A					
Контроль (<i>n</i> = 6)	9,15 \pm 7,61				
Группа с неосложнённым течением (<i>n</i> = 0)	–	–	–	–	–

Примечания: *p* – статистическая значимость различий с контролем; *p*₁ – статистическая значимость различий при поступлении; *p*₂ – статистическая значимость различий со 2 сутками после операции; *p*₃ – статистическая значимость различий с 5 сутками после операции; *p*₄ – статистическая значимость различий с 10 сутками после операции; *p*₅ – статистическая значимость различий по сравнению с гомозиготами G/G.

Следующим этапом работы мы определили влияние генотипов полиморфизма гена *TNF α -308G > A* на уровень продукции кодируемого цитокина (табл. 4, 5).

Уровень провоспалительного цитокина TNF- α как у травмированных, так и здоровых лиц значимо различается в зависимости от носительства генотипов гена *TNF α* . Так, при носительстве генотипа –308G/G у пациентов I и II групп при поступлении, а также в группе контроля, концентрация цитокина TNF- α регистрировалась соответственно в 2,2, 2,2 и 3,3 раза ниже по сравнению с носителями генотипа –308G/A (*p* < 0,0001). В контрольной группе и у пациентов с осложненным течением травматической болезни при носительстве генотипа –308GA/A зафиксировано увели-

чение уровня TNF- α соответственно в 1,4 и 1,9 раза по сопоставлению с генотипом –308G/A (*p* < 0,0001). Аналогичная картина экспрессии TNF α в зависимости от выявляемого генотипа зарегистрирована во все последующие дни исследования (табл. 5).

Таким образом, полученные результаты показывают, что наличие генотипа –308A/A полиморфизма гена *TNF α* способствует более высокой экспрессии цитокина TNF- α , что согласуется с данными литературы [4, 7]. Однако, функциональная значимость полиморфизма гена *TNF α -308G > A* в работах разных исследователей неоднозначна, что, по-видимому, обусловлено природой патогенеза заболевания, особенностями клеточных линий, стимуляторов и другими условиями эксперимента [12, 14, 16].

Таблица 5

Содержание TNF α в крови больных с развившимся травматическим остеомиелитом в зависимости от генотипа полиморфизма гена *TNF α -308G > A*, пг/мл (M \pm SD)

Группы	Дни наблюдения				
	при поступлении	2 сутки после операции	5 сутки после операции	10 сутки после операции	90 сутки после операции
Генотип G/G					
Контроль (n = 71)	8,34 \pm 5,66				
Группа с развившимся остеомиелитом (n = 6)	20,58 \pm 5,84 p = 0,0001	24,69 \pm 6,17 p = 0,0001 p ₁ > 0,05	18,15 \pm 9,45 p = 0,0001 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	14,6 \pm 7,34 p = 0,0001 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05	51,67 \pm 16,1 p = 0,0001 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,05
Генотип G/A					
Контроль (n = 23)	27,53 \pm 6,41 p ₅ = 0,0001				
Группа с развившимся остеомиелитом (n = 21)	45,03 \pm 8,73 p = 0,0001 p ₅ = 0,0001	54,78 \pm 10,91 p = 0,0001 p ₁ < 0,05 p ₅ = 0,0001	41,42 \pm 12,0 p = 0,0001 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₅ = 0,0001	39,5 \pm 9,06* p = 0,0001 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05 p ₅ = 0,0001	131,7 \pm 23,2* p = 0,0001 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,05 p ₅ = 0,0001
Генотип A/A					
Контроль (n = 6)	39,15 \pm 7,61 p ₅ = 0,0001 p ₆ = 0,0001				
Группа с развившимся остеомиелитом (n = 22)	84,44 \pm 13,84 p = 0,0001 p ₅ = 0,0001 p ₆ = 0,0001	76,82 \pm 9,84 p = 0,0001 p ₁ > 0,05 p ₅ = 0,0001 p ₆ = 0,0001	66,84 \pm 11,38 p = 0,0001 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05 p ₅ = 0,0001 p ₆ = 0,0001	59,07 \pm 11,09 p = 0,0001 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05 p ₅ = 0,0001 p ₆ = 0,0001	184,1 \pm 37,2 p = 0,0001 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,05 p ₅ = 0,0001 p ₆ = 0,0001

Примечания: p – статистическая значимость различий с контролем; p₁ – статистическая значимость различий при поступлении; p₂ – статистическая значимость различий со 2 сутками после операции; p₃ – статистическая значимость различий с 5 сутками после операции; p₄ – статистическая значимость различий с 10 сутками после операции; p₅ – статистическая значимость различий по сравнению с гомозиготами G/G; p₆ – статистическая значимость различий по сравнению с гетерозиготами G/A; * – статистическая значимость различий с неосложнённым течением переломов.

У пациентов с хроническим травматическим остеомиелитом наиболее часто встречается гетерозиготный генотип мутаций, что повышает вероятность развития воспалительных осложнений при переломах длинных костей конечностей, а при выявлении гомозиготной мутации гена *TNF α -308G > A* отмечено более тяжелое и длительное те-

чение раневой инфекции, что согласуется с данными литературы и подтверждает возможную ассоциативную связь между повышенной частотой аллеля TNF α -308A и тяжелым течением гнойно-воспалительных заболеваний. Данный факт указывает на важный вклад аллельного полиморфизма генов цитокинов в индивидуальные различия

больных по характеру течения инфекционного процесса и эффективности механизмов протективного иммунитета вследствие разной экспрессии кодируемого цитокина [3, 4, 6].

Выводы

1. У больных с развитием травматического остеомиелита регистрируется более высокое носительство генотипов –308G/A, –308A/A гена *TNF α* .

2. Наличие генотипа –308A/A полиморфизма гена *TNF α* у больных с переломами длинных костей конечностей способствует более высокой экспрессии провоспалительного цитокина TNF- α .

Список литературы

1. Генетический полиморфизм цитокинов / В.Н. Цыган и др. // вестник Российской военной-медицинской академии. – 2010. – № 2. – С. 211–219.
2. Иммунологические изменения у пострадавших с посттравматическим остеомиелитом длинных костей конечностей в процессе комплексного лечения / К.А. Бодаченко и др. // Травма. – 2012. – Т.13, № 1. – С. 71–74.
3. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
4. Клинико-иммунологические особенности сепсиса и полиморфизм генов TNF- α и IL-10 у больных с гнойно-хирургической патологией / Е.В. Курганова и др. // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 2. – С. 40–45.
5. Миromanov А.М. Переломы длинных костей конечностей: прогностические критерии развития осложнений: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.15, 14.03.03. – Чита, 2013. – 246 с.
6. Полиморфизм гена TNF- α (G-308A) у больных с гнойно-воспалительными осложнениями при переломах длинных костей конечностей в Забайкальском крае [Электронный ресурс] / А.М. Миromanov и др. // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 41–45. – Режим доступа: <http://chitgma.ru/zmv2>.
7. Рыдловская А.В. Функциональный полиморфизм гена TNF- α и патология / А.В. Рыдловская А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 3. – С. 4–10.
8. Свешников А.А. Решение проблемы остеомиелита в остеологии // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10–1. – С. 184–193.
9. Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 3–10.
10. Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии / Б.И. Кузник и др. – Новосибирск: Наука, 2008. – 311 с.
11. Cornells L. Tumor necrosis factor gene polymorphisms as severity markers in rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 1999. – Vol. 58. – P. 120–126.
12. Cvetkovic J.T. Susceptibility for and clinical manifestations of rheumatoid arthritis associated with polymorphisms of the TNF- α , IL-1 beta, and IL-1RA genes / J.T. Cvetkovic, S. Wallberg-Jonsson, B. Stegmayr // Reumatol. – 2000. – Vol. 29, № 2. – P. 212–219.
13. Genetic polymorphisms of interleukin IL-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor {alpha} and risk of gastric cancer in a Chinese population / W. Lu [et al.] // Carcinogenesis. – 2005 – Vol. 26, № 3. – P. 631–636.
14. Knight, J.C. Polymorphisms in Tumor Necrosis Factor and Other Cytokines As Risks for Infectious Diseases and the Septic Syndrome // Current Infectious Diseases Reports. – 2001. – Vol. 3. – P. 427–439.
15. TNF and TNFR polymorphisms in severe sepsis and septic shock: a prospective multicentre study / A.C. Gordon [et al.] // Genes Immun. – 2004. – Vol. 5. – P. 631–640.
16. Wilson, A.D. Genetics of tumor necrosis factor a in autoimmune, infectious and neoplastic diseases / A.D. Wilson et al. // Inflamm. – 1995. – Vol. 45. – P. 1–12.

References

1. Geneticheskij polimorfizm citokinov / V.N. Cygan i dr. // vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii. 2010. no. 2. pp. 211–219.
2. Immunologicheskie izmenenija u posttravdavshih s posttravmaticheskim osteomielitom dlennyh kostej konechnostej v processe kompleksnogo lechenija / K.A. Bodachenko i dr. // Travma. 2012. T.13, no. 1. pp. 71–74.
3. Ketlinskij S.A. Citokiny / S.A. Ketlinskij, A.S. Simbircev. SPb.: Foliant, 2008. 552 p.
4. Kliniko-immunologicheskie osobennosti sepsisa i polimorfizm genov TNF- α i IL-10 u bolnyh s gnojno-hirurgicheskoj patologiej / E.V. Kurganova i dr. // Citokiny i vospalenie. 2007. no. 2. pp. 40–45.
5. Miromanov A.M. Perelomy dlennyh kostej konechnostej: prognosticheskie kriterii razvitiya oslozhnenij: dis. ... d-ra med. nauk: 14.01.15, 14.03.03. Chita, 2013. 246 p.
6. Polimorfizm gena TNF- α (G-308A) u bolnyh s gnojnovospalitelnyimi oslozhnenijami pri perelomah dlennyh kostej konechnostej v Zabajkalskom krae [Jelektronnyj resurs] / A.M. Miromanov i dr. // Zabajkalskij medicinskij vestnik. 2013. no. 1. pp. 41–45. Rezhim dostupa: <http://chitgma.ru/zmv2>.
7. Rydlovskaja A.V. Funkcionalnyj polimorfizm gena TNF- α i patologija / A.V. Rydlovskaja A.S. Simbircev // Citokiny i vospalenie. 2005. no. 3. pp. 4–10.
8. Sveshnikov A.A. Reshenie problemy osteomielita v osteologii // Fundamentalnye issledovanija. 2012. no. 10–1. pp. 184–193.
9. Simbircev A.S. Funkcionalnyj polimorfizm genov regulatornyh molekul vospaleniya / A.S. Simbircev, A.Ju. Gromova // Citokiny i vospalenie. 2005. T. 4, no. 1. pp. 3–10.
10. Teoreticheskie i klinicheskie aspekty bioregulirujushhej terapii v hirurгии i travmatologii / B.I. Kuznik i dr. Novosibirsk: Nauka, 2008. 311 p.
11. Cornells L. Tumor necrosis factor gene polymorphisms as severity markers in rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 1999. Vol. 58. pp. 120–126.
12. Cvetkovic J.T. Susceptibility for and clinical manifestations of rheumatoid arthritis associated with polymorphisms of the TNF- α , IL-1 beta, and IL-1RA genes / J.T. Cvetkovic, S. Wallberg-Jonsson, B. Stegmayr // Reumatol. 2000. Vol. 29, no. 2. pp. 212–219.
13. Genetic polymorphisms of interleukin IL-1V, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor {alpha} and risk of gastric cancer in a Chinese population / W. Lu [et al.] // Carcinogenesis. 2005 Vol. 26, no. 3. pp. 631–636.
14. Knight, J.C. Polymorphisms in Tumor Necrosis Factor and Other Cytokines As Risks for Infectious Diseases and the Septic Syndrome // Current Infectious Diseases Reports. 2001. Vol. 3. pp. 427–439.
15. TNF and TNFR polymorphisms in severe sepsis and septic shock: a prospective multicentre study / A.C. Gordon [et al.] // Genes Immun. 2004. Vol. 5. pp. 631–640.
16. Wilson, A.D. Genetics of tumor necrosis factor a in autoimmune, infectious and neoplastic diseases / A.D. Wilson et al. // Inflamm. 1995. Vol. 45. pp. 1–12.

Рецензенты:

Цыбиков Н.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита;

Намоконов Е.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и специализированной хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита.

УДК 616.127-005.8-003.93:576.3/7.086.83

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КЛЕТОЧНОЙ КАРДИОМИОПЛАСТИКИ
МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ (МСК)
НА ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
ИНФАРКТЕ МИОКАРДА**

Михайличенко В.Ю., Самарин С.А.

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»,
Симферополь, e-mail: pancreas1978@mail.ru*

В экспериментальной работе проведенной на 42 взрослых крысах, продемонстрировано, что аутологичные мезенхимальные стволовые клетки (МСК), используемые при остром экспериментальном инфаркте миокарда, выступают в роли индукторов процессов регенерации при ремоделировании поврежденного миокарда. Степень данного повреждения оценивали по активности кардиоспецифических ферментов креатининкиназы (МВ-КК) и АСТ. На основании изучения биохимических маркеров доказано, что кардиомиопластика МСК вызывает положительный метаболический эффект, что сопровождается снижением активности ферментов АДА, ЛДГ в поврежденном миокарде, а также значительным уменьшением уровня МВ-КК при практически отсутствующем эффекте на показатели АСТ. Это косвенно свидетельствует о повышении энергетического баланса энергообразующих субстратов и снижении степени ишемии миокарда. Напряжение неферментативного звена антиоксидантной защиты и снижение накопления продуктов ПОЛ и является хорошим прогностическим критерием восстановления функциональной активности поврежденного миокарда.

Ключевые слова: клеточная кардиомиопластика, инфаркт миокарда, эксперимент, биохимические маркеры

**IMPACT ASSESSMENT OF CELL CARDIOMYOPLASTY BY MESENCHYMAL
SREM CELLS (MSCS) ON INDICES OF CARDIOMYOCYTES METABOLIC
ACTIVITY IN EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION**

Mikhaylichenko V.Y., Samarin S.A.

*Crimea State Medical University named after S.I. Georgievskiy,
Simferopol, e-mail: pancreas1978@mail.ru*

The article is devoted to the solving of an actual scientific problem which is the justification of the effectiveness of isogenic cell cardiomyoplasty in myocardial infarction during the experiment. Experimental research was carried out on animals of Wistar-Kayota inbred. The total study included 42 animals (14 rats each, respectively), which formed 3 equal in the number of animals groups. In our studies, we have demonstrated the basic pathophysiological mechanisms of myocardial infarction in rats, such changes as decreasing of lactate dehydrogenase, erythrocyte adenosine desaminase and Creatine kinase-MB after using of common MSC's. The myocardial infarction was caused by coronary artery ligation with subsequent application of various kinds of cardiomyoplasty. Further on, according to biochemical research, we studied the dynamics of markers of myocardial damage, lactate metabolism, lipid peroxidation. The common MSC's proved effective in our experiment. Our data are consistent with the world literature that can be recommended to refrain the use of this type of cellular cardiomyoplasty in the future clinic research.

Keywords: ischemic heart disease, cell cardiomyoplasty, myocardial infarction, experiment, biochemical Markers

Ишемическая болезнь сердца является лидирующей причиной смертности в развитых странах. Постоянный интерес к изучению данного вопроса вызван необходимостью улучшения качества оказания медицинских услуг для повышения эффективности лечения данной категории больных. В отличие от большинства прочих тканей млекопитающих, мышечная ткань сердца не может полностью восстановиться после повреждения [1]. Клеточные технологии, применяемые в кардиологии и кардиохирургии, принято называть термином «клеточная кардиомиопластика», т.к. независимо от того, какую методику применяют, все они направлены на изменение процессов

структурно-функциональной перестройки миокарда с целью улучшения его функции, т.е. на ремоделирование сердца [2, 3, 4, 5, 6]. К сожалению, несмотря на значительные успехи, достигнутые стандартной терапией инфаркта миокарда начиная от медикаментозной и заканчивая различными методами экстренной реперфузии миокарда (тромболитис, баллонная ангиопластика, коронарное шунтирование), все они направлены на ограничение размеров некроза, а не на непосредственное улучшение функции миокарда, что, в свою очередь, будет уменьшать проявления сердечной недостаточности и ее осложнений, а также электрическую нестабильность сердца, улучшая качество

жизни больных и уменьшая смертность [7, 8, 9, 10]. Применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) открывает новые возможности по стимуляции неоваскулогенеза путем улучшения показателей эндотелиальной дисфункции, неизбежно возникающей при остром инфаркте миокарда (ИМ). Оценка потенциальных возможностей применения стволовых клеток путем исследования показателей метаболической активности кардиомиоцитов вызывает большой интерес. Ранней диагностике ИМ помогает исследование кардиоспецифических биохимических маркеров, которые позволяют разграничить острый коронарный синдром с некрозом – инфаркт миокарда и без некроза – нестабильная стенокардия. При ИМ в результате гибели клеток сердечной мышцы в кровеносное русло попадают содержащиеся в них ферменты и белки. По их наличию, времени появления и концентрации в плазме крови можно оценить ущерб, нанесенный сердцу, и своевременно избрать правильную тактику лечения. Фермент креатинфосфокиназа (КФК) обратимо переносит фосфатную группу с креатинфосфата, эндогенной резервной формы макроэргических фосфатов, на АДФ, образуя таким образом АТФ. Поскольку креатинфосфокиназа содержится в сердце, скелетных мышцах, мозге и многих других органах, ее концентрация в сыворотке может повышаться после повреждения любой из этих тканей. Золотым стандартом ферментной диагностики ИМ является оценка динамики изофермента КФК-МВ в сыворотке крови, который отображает именно результат повреждения сердечной мышцы. Так же для экспериментального исследования интересен анализ определения активности аденозиндезаминазы эритроцитов (АДА), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Цель исследования – провести оценку эффективности применения системного введения трансплантата мезенхимальных стволовых клеток на показатели метаболической активности кардиомиоцитов при экспериментальном инфаркте миокарда.

Материал и методы исследования

Экспериментальное исследование выполняли на 42 крысах-самках инбредной линии Вистар – Кайота. Это было связано с тем, что использовалась аллогенная трансплантация клеток, а инбредные животные характеризуются высокой степенью гомозиготности по большинству генов, что в определенной степени нивелирует отторжение клеточного трансплантата и приближает к условиям ауто трансплантации как наиболее перспективного метода в клинической практике. Помимо прочего моделирование ИМ мы выполняли на самках, а использовали для трансплантации культуру МСК самцов, чтобы в дальнейшем по Y-хромосоме верифицировать трансплантируемые клетки в организме реципиента. Было выделено 3 группы животных (14 крыс в каждой группе). 1 – группа контроля (здоровые животные), 2 – группа с экспериментальным ИМ, не получавшая специфического лечения, и 3 – группа с экспериментальным ИМ, получавшая внутривенное введение клеточной культуры МСК.

При моделировании инфаркта миокарда выполняли левостороннюю торакотомию в 5 межреберье, продольно вскрывали перикард. Инфаркт моделировали путем прошивания передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, после первого деления, нитью Prolene 7/0 (фирмы Ethicon, Inc.) (рисунок). После чего грудную полость ушивали послойно и во втором межреберье по среднеключичной линии пунктировали плевральную полость и эвакуировали воздух. Далее отключали аппарат искусственной вентиляции от катетера, при правильно выполненной методике у крысы восстанавливаются адекватные дыхательные движения. Затем убирали катетер из трахеи и ушивали ее проленом 7/0 путем наложения узловых швов. После чего послойно ушивали мышцы на трахее. Во время выполнения оперативного вмешательства выполняли мониторинг сердечной деятельности аппаратом для холтеровского исследования Getemed HL5 (Германия).



Прошивание передней межжелудочковой артерии

Культуру мезенхимальных стволовых клеток крысы изготавливали в Лаборатории клеточного и тканевого культивирования ГУ «ИНВХ им. В.К. Гусака» НАМН Украины. Для получения культуры мезенхимальных стволовых клеток использовали костный мозг здоровых животных. Для предотвращения бактериальной контаминации их промывали физиологическим раствором, содержащим антибиотики. Костный мозг трубчатых костей крыс обрабатывали механически и ферментативно. Затем помещали в термостат при 37°C на 10–15 минут. Через 10–15 минут заингибированную клеточную суспензию центрифугировали и сливали супернатант. Клеточный осадок заливали ростовой средой, содержащей 10% ЭТС (Биолот, Санкт-Петербург) и помещали в культуральный матрас. Клеточный осадок ресуспендировали в ростовой среде Игла (Биолот, Санкт-Петербург), содержащей 10% бычьей эмбриональной сыворотки (Биолот, Санкт-Петербург). Клетки, в количестве 1,5–2,0·10⁶ кл/мл помещали в культуральный флакон и культивировали в CO₂-инкубаторе при 37°C с 5% содержанием CO₂ и 95% влажности. Среду заменяли через каждые три дня во всех культурах. Перед трансплантацией конфлюэнтную культуру клеток промывали буферным раствором и переводили в суспензию, используя стандартный раствор трипсина (2,5 г) на Хэнксе без Mg²⁺ и Ca²⁺ (Sigma, USA). Ингибировали суспензию клеток добавлением сыворотки, затем центрифугировали, супернатант удаляли и суспензию клеток в физиологическом растворе отдавали на трансплантацию. Культуру клеток вводили крысам в бедренную вену из расчета 1 000 000 на 1 животное.

Активность АДА определяли по убыли аденозина в инкубационной среде, которую регистрировали спектрофотометрически при λ = 265 нм. Измерения проводили на спектрофотометре Genesys 10UV фирмы Thermo Spectronic (США); Активность фермента рассчитывали по формуле ([А] = нмоль/мин·л):

Определение активности ферментов аспаратаминотрансферазы (АСТ), МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) плазмы крови и белков плазмы гаптоглобина и церулоплазмينا определяли на приборе Cobas Integra 400 + с использованием стандартных оригинальных наборов фирмы Roche-Diagnostics (Швейцария).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась на компьютере Pentium V при помощи лицензионного пакета статистических программ Excel (Microsoft office XP) и Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Степень повреждения миокарда при ИМ оценивали по активности кардиоспецифических ферментов креатининкиназы (МВ-КК) и АСТ (таблица). Так, при моделировании ИМ уже через сутки возникает значительное повышение МВ-КК с 5125 ± 123 до 7700 ± 140 Е/л (при $t = 13,8$; $p < 0,001$), что свидетельствует об крупноочаговом ИМ у крыс. Существует различие в данных этого показателя между группами ИМ и ИМ + трансплантация МСК, в группе с трансплантацией МСК уровень МВ-КК равняется 5855,5 ± 129 Е/л, что значительно меньше, чем при ИМ у нелеченных животных (при $t = 9,7$; $p < 0,001$) и не отличается от показателей здоровых животных (при $t = 0,62$; $p > 0,05$). Менее специфическим для объема ИМ оказался показатель АСТ, так в группе с ИМ она повысилась с 150 ± 22 до 273 ± 15 Е/л (при $t = 4,6$; $p < 0,001$). В группе с трансплантацией МСК данный показатель равнялся 262 ± 28 Е/л, что не отличалось от группы с ИМ (при $t = 0,35$; $p > 0,05$) и было значительно выше, чем в норме (при $t = 3,1$; $p < 0,01$).

Таким образом, можно сделать выводы, что при обширном ИМ происходит повышение МВ-КК и АСТ, но по чувствительности относительно размеров некроза МВ-КК является более прогностическим, чем АСТ, которая только подтверждает наличие ИМ.

Об уровне кислородного снабжения кардиомиоцитов судили по активности ферментов АДА эритроцитов и ЛДГ плазмы крови. Защитные эффекты аденозина при ишемии показаны в многочисленных работах. Установлено, что АДА играет важную роль при гипоксическом типе метаболизма. Гораздо меньше информации об изменении активности АДА в эритроцитах. Так, при ИМ не установлено достоверных различий активности АДА между группами здоровых животных и крыс с ИМ, 102 ± 32 и 170 ± 48 нмоль/мин·л соответственно при $t = 1,17$; $p > 0,05$. Также не наблюдалась разница в группах ИМ и ИМ + трансплантация МСК – 83 ± 31 нмоль/мин·л при $t = 1,5$; $p > 0,05$.

Условия эксперимента	Активность ферментов			
	МВ-КК, Е/л	АСТ, Е/л	АДА, нмоль/мин·л	ЛДГ, Е/л
Контроль $n = 14$	5125 ± 123	150 ± 22	102 ± 32	780 ± 101
ИМ $n = 14$	7700 ± 140*	273 ± 15*	170 ± 48	1071 ± 215*
ИМ + МСК $n = 14$	5855,5 ± 129 [€]	262 ± 28	83 ± 31	671 ± 150 [€]

Примечания:

1. Различие между нормой и группой с ИМ достоверно ($p < 0,05$) – *.
2. Различие между группами ИМ и ИМ с трансплантацией МСК достоверно ($p < 0,05$) – €.
3. Различие между группами норма и ИМ + МСК достоверно ($p < 0,05$) – £.

Значения ЛДГ в группе с ИМ значительно выше, чем в группе здоровых животных, 1071 ± 215 и 780 ± 101 Е/л соответственно (при $t = 1,97$; $p < 0,05$). В группе с трансплантацией МСК он равнялся 671 ± 150 Е/л, что не отличалось от нормальных показателей (при $t = 0,6$; $p > 0,05$) и было гораздо ниже, чем в группе животных с ИМ (при $t = 2,1$; $p < 0,05$).

Снижение активности ЛДГ косвенно свидетельствует об увеличении оксигенации миокарда и активации аэробных путей окисления энергодающих субстратов.

Вовлеченный в катаболизм пуриновых нуклеозидов фермент АДА локализован в цитоплазме клеток всех тканей и катализирует дезаминирование аденозина и превращение его в инозин, а дезоксиаденозина – в дезоксиаденозин. Увеличение скорости дезаминирования аденозина препятствует аденозинкиназной реакции, что усугубляет энергодефицит. Накопление гипоксантина, в который превращается аденозин после дезаминирования, усиливает реакции свободнорадикального окисления при участии ксантиноксидазы.

Стимуляция аденозином постсинаптических А1-аденозиновых рецепторов, локализованных в пуринергических синапсах, расположенных на клеточных мембранах сократительных кардиомиоцитов предсердий и желудочков сердца, вызывает уменьшение содержания в них цАМФ и, следовательно, понижение сократимости сердечной мышцы, т.е. реализуется отрицательное инотропное действие аденозина. Помимо специфического действия на А1-аденозиновые рецепторы аденозин уменьшает активирующее действие на сердце катехоламинов. Источником аденозина эритроцитов является катаболизм АМФ. Можно предположить, что торможение некомпенсированного распада АТФ в эритроцитах уменьшает уровень субстрата для АДА. Снижение активности фермента после трансплантации МСК сохраняет пул аденозина и является хорошим прогностическим признаком.

Закключение

Таким образом, кардиомиопластика МСК вызывает положительный метаболический эффект, что сопровождается снижением активности ферментов АДА, ЛДГ в поврежденном миокарде, а также значительным уменьшением уровня МВ-КК при практически отсутствующем эффекте на показатели АСТ. Это косвенно свидетельствует о повышении энергетического баланса энергообразующих субстратов и снижении степени ишемии миокарда. Напряжение неферментативного звена антиоксидантной защиты и снижение накопления продуктов ПОЛ и является хорошим прогностическим критерием восстановления функциональной активности. Морфологическая адаптация миокарда после клеточной кардиомиопластики МСК позволя-

ет ее рекомендовать к дальнейшему изучению в клинических условиях.

Список литературы

1. Маслов Л.Н. Регенерация миокарда / Л.Н. Маслов, В.В. Рябов, С.И. Сазонова // Успехи физиологических наук. – 2004. – № 3. – С. 50–60.
2. Михайличенко В.Ю. Индукция репаративного морфогенеза и адаптационных резервов в поврежденном миокарде при использовании стромальных стволовых клеток костного мозга различного фенотипа // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 216–223.
3. Применение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в кардиологии и травматологии / В.К. Гринь, А.А. Штутин, В.Ю. Михайличенко, А.Г. Попандопуло, С.И. Эстрин, Е.М. Денисова, В.М. Оксимер, Т.В. Кравченко, В.Г. Климовицкий // Журнал НАМН Украины. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 67–75.
4. Фундаментальные и прикладные аспекты клеточных технологий в кардиологии и кардиохирургии / Попов С.В., Рябов В.В., Суслова Т.Е. и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 4. – С. 5–15.
5. Cell therapy to repair broken hearts / Li R.K., Yau T.M., Sakai T. et al. // Can. J. Cardiol. – 1998. – № 14. – P. 735–744.
6. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors / Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M. et al. // Cell. – 2007. – Vol. 131. – № 5. – P. 861–872.
7. Lincoff A.M. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? / A.M. Lincoff, E.J. Topol // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 1361–1374.
8. Lange R.A. Reperfusion Therapy in acute myocardial infarction / R.A. Lange, L.D. Hillis // N. Eng. J. Med. – 2003. – Vol. 346. – P. 954–955.
9. Strategies for myocardial repair / Koh G.Y., Soonpa M.H., Klug M.G. et al. // J. Interv. Cardiol. – 1995. – № 8. – P. 387–393.
10. Topol E.J. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO randomized trial // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 1905–1914.

References

1. Maslov L.N., Rjabov V.V., Sazonova S.I. *Uspehi fiziologicheskikh nauk*, 2004, no. 3, pp. 50–60.
2. Mihajlichenko V.Ju. *Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj mediciny*, 2011, tom 12, no. 2, pp. 216–223.
3. Grin V.K., Shtutin A.A., Mihajlichenko V.Ju., Popandopulo A.G., Jestrin S.I., Denisova E.M., Oksimer V.M., Kravchenko T.V., Klimovickij V.G. *Zhurnal NAMN Ukrainy*, 2011, tom. 17, no. 1, pp. 67–75.
4. Popov S.V., Rjabov V.V., Suslova T.E. i dr. *Bjulleten' SO RAMN*, 2008, no. 4, pp. 5–15.
5. Cell therapy to repair broken hearts / Li R.K., Yau T.M., Sakai T. et al. // Can. J. Cardiol. 1998, no. 14, pp. 735–744.
6. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors / Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M. et al. // Cell. 2007, Vol. 131, no. 5, pp. 861–872.
7. Lincoff A.M. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? / A.M. Lincoff, E.J. Topol // Circulation. 1993, Vol. 88, pp. 1361–1374.
8. Lange R.A. Reperfusion Therapy in acute myocardial infarction / R.A. Lange, L.D. Hillis // N. Eng. J. Med. 2003, Vol. 346, pp. 954–955.
9. Strategies for myocardial repair / Koh G.Y., Soonpa M.H., Klug M.G. et al. // J. Interv. Cardiol. 1995, no. 8, pp. 387–393.
10. Topol E.J. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO randomized trial // Lancet. 2001, Vol. 357, pp. 1905–1914.

Рецензенты:

Кубышкин А.В., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки и техники АРК, зав. кафедрой общей и клинической патофизиологии, ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь;

Шаповалова Е.Ю., д.м.н., профессор заведующая кафедрой гистологии, эмбриологии, ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь.

УДК 616-018.2:616.25-003.219

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: ЕЕ РОЛЬ В ГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОГО СПОНТАННОГО ПНЕВМОТОРАКСА

Михеев А.В.*ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, e-mail: almiheev77@mail.ru*

В исследовании определяли признаки генетически детерминированного нарушения развития соединительной ткани (недифференцированной дисплазии соединительной ткани) у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом. Обследован 21 пациент, находившийся на стационарном лечении. Средний возраст составил $26 \pm 1,2$ лет. Учитывая имевшийся объем пневмоторакса, всем пациентам проведено хирургическое лечение. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. Все больные были мужского пола, женщины в исследование не включались. Проведен анализ взаимосвязи антропометрических показателей и фенотипических маркеров недифференцированной дисплазии соединительной ткани с формированием буллезных изменений легких и развитием первичного спонтанного пневмоторакса. По полученным данным определяли критерии долихостеномелии (марфаноидности), массо-ростовые показатели, гипермобильность суставов в сравниваемых группах. Более 50% больных имели внешние признаки синдрома дисплазии соединительной ткани. При использовании эхокардиографии у всех пациентов выявлены так называемые «малые аномалии сердца», являющиеся часто встречающимся висцеральным маркером диспластического синдрома.

Ключевые слова: спонтанный пневмоторакс, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, буллезная эмфизема легких, гипермобильность суставов

NONDIFFERENTIATED DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE: IT'S ROLE IN PRIMARY SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX GENESIS

Mikheev A.V.*Ryazan State I.P. Pavlov University, Ryazan, e-mail: almiheev77@mail.ru*

In the investigation we clarified the signs of hereditary determined connective tissue disorders (nondifferentiated dysplasia of connective tissue) in patients with primary spontaneous pneumothorax. 21 patients of in-patient department were investigated. Middle age was $26 \pm 1,2$ years old. Keeping in mind the pneumothorax volume, in every patient surgery was done. 20 healthy volunteers made up the control group. All patients were males, women were not included in the investigation. The interrelation analysis of anthropometric indices and phenotypic markers of nondifferentiated dysplasia of connective tissue with bullous changes of lungs formation and primary pneumothorax appearance was made. According to obtained data we formed the criteria of dolychostenomelia (marphanoidity), mass-height indices, signs of articulations hypermobility in compared groups. More than 50% of patients had external stigmata of connective tissue dysplasia syndrome. Using echocardiography in every patient «minor cardiac anomalies» were found, which are frequent markers of dysplasia syndrome. Using fluorescence immunoassay in primary spontaneous pneumothorax patients' blood serum we revealed high level of matrix metalloproteinase 9, which is involved in extracellular connective tissue matrix degeneration.

Keywords: spontaneous pneumothorax, nondifferentiated dysplasia of connective tissue, bullous emphysema of lungs, signs of articulations hypermobility

СП является одной из актуальных проблем, что определяется большим удельным весом данной патологии как среди всех легочных заболеваний (10–12%), так и среди urgentных состояний в торакальной хирургии (до 12,5%) [3]. По данным, полученным в ходе всеобщей диспансеризации населения СССР, СП был диагностирован у 0,3% от числа всех обратившихся пульмонологических больных. Первичный спонтанный пневмоторакс (ПСП) вызывает особый научный интерес, т.к. встречается у лиц наиболее трудоспособного возраста (20–40 лет), признававшихся до этого здоровыми. Частота развития рецидива заболевания при разных способах лечения может превышать 30–35%, причем нередко рецидивы развиваются в течение первых 6–12 месяцев. За-

болеваемость идиопатическим СП в России на протяжении последних десятилетий не имеет тенденции к снижению, сохраняясь в соотношении 7,4:100 000 человек среди мужчин, а среди женщин – 1,2 на 100000 жителей [7]. По данным ассоциации торакальных хирургов Великобритании глобальная распространенность первичного СП достигает 18–28/100 000 в год для мужчин. Истинная распространенность первичного СП неизвестна, так как в ряде случаев болезнь может протекать бессимптомно.

В 71–95% развитие СП ассоциируют с буллезной эмфиземой легких [1, 2]. Среди теорий, объясняющих патогенез развития эмфизематозных изменений в легочной ткани, можно выделить следующие: генетическая, ферментативная, обструктивная,

механическая, инфекционная, сосудистая, аутоиммунная [1, 2, 4]. Наиболее распространенной является теория, согласно которой буллезная трансформация легких происходит вследствие дисбаланса в системе протеазы-антипротеазы, заключающейся в недостаточности α 1-антитрипсина и повреждающего действия нейтрофильной эластазы на соединительнотканые элементы межальвеолярных перепонок. В исследованиях последних лет появились данные, не выявившие снижения концентрации α 1-антитрипсина в сыворотке крови пациентов с СП [4]. Таким образом, ни одна из известных сегодня теорий не в состоянии полностью объяснить этиопатогенез развития спонтанного пневмоторакса.

В литературе в настоящее время имеются единичные высказывания о связи ПСП с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) [6, 8]. В отечественной медицине под ДСТ понимают системный прогрессивный процесс, в основе которого лежат генетически детерминированные дефекты волокнистых структур и основного вещества межклеточного матрикса соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем и определяющие особенности ассоциированной патологии [5, 6, 8]. Ведущим в постановке ДСТ является определение ряда фенотипических критериев и висцеральных маркеров.

Цель исследования: изучить взаимосвязь ДСТ и СП путем определения фенотипических и висцеральных маркеров недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом.

Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст не старше 40 лет, первый эпизод или рецидив СП, отсутствие хронической либо острой патологии, требующей коррекции.

Нами был обследован 21 пациент, находившийся на лечении в клинике факультетской хирургии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России на базе отделения торакальной хирургии ГБУ РО «ОКБ». Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. У всех пациентов имел место ПСП. До развития ПСП пациенты считались здоровыми. Все больные были мужского пола; женщины в исследование не включались. В 16 случаях (76%) имел место правосторонний пневмоторакс, у 5 (14%) – левосторонний. Двухсторонних пневмотораксов не отмечалось. У 14 эпизод пневмоторакса был первым, у 7 пациентов имел место рецидив. Средний возраст составил $26 \pm 1,2$ лет.

При выборе метода лечения и способа коррекции пневмоторакса придерживались

«Проекта Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению спонтанного пневмоторакса» от 2013 г. При поступлении в стационар первично всем пациентам выполнено дренирование пневмоторакса с постановкой в плевральную полость одного либо двух (при тотальном СП) трубчатых силиконовых дренажей достаточного диаметра (не менее 16-18F). После достижения полного расправления легкого пациенты обследованы с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (РКТ). По результатам РКТ у 15 (88,2%) пациентов выявлено наличие булл разного размера, локализованных в S1,3. Необходимо отметить, что у 12 (70,6%) пациентов имелись симметричные двухсторонние поражения легких, у 3 (29,4%) – буллы располагались лишь на стороне пневмоторакса. Изолированным дренированием плевральной полости ограничивались у пациентов с первым эпизодом пневмоторакса, у которых по данным РКТ не было выявлено буллезных изменений легких, либо больные отказались от проведения противорецидивного оперативного вмешательства по каким-либо причинам. Показаниями к торакотомии считали продолжающиеся сброс воздуха по дренажной системе более 72 часов и нерасправление легкого. У этих пациентов РКТ грудной клетки не проводилось ввиду малой информативности на фоне коллабированного легкого.

По виду проведенных хирургических вмешательств пациенты распределились следующим образом: дренирование плевральной полости без индукции плевродеза проведено у 10; ВТС, атипичная резекция легкого – 5, VATS-2, торакотомия – у 4 больных. Во всех случаях оперативные вмешательства дополнялись частичной парietальной плеврэктомией (табл. 1).

У всех пациентов проводились антропометрические исследования. Измерялись следующие показатели:

– **длина верхней конечности** – расстояние между выступающей точкой на крае акромиального отростка лопатки и дистальной точкой ногтевой фаланги 3-го пальца;

– **длина плеча** – расстояние от выступающей точки на крае акромиального отростка лопатки до верхней точки головки лучевой кости;

– **длина предплечья** – расстояние от нижней точки шиловидного отростка лучевой кости до верхней точки головки лучевой кости;

– **длина кисти** – расстояние между проекцией шиловидной кости на продолжение линии третьей пястной кости до самой дистальной точки ногтевой фаланги 3-го пальца;

– **длина нижней конечности** – расстояние от большого вертела до пола;

– **длина бедра** – расстояние между верхним краем лонного сочленения и серединой медиального мыщелка большеберцовой кости;

– **длина голени** – расстояние между серединой медиального мыщелка большеберцовой кости и нижней точкой на внутренней лодыжке;

– **длина стопы** – расстояние от пяточного бугра до конца ногтевой фаланги 2-го пальца.

Полученные результаты представлены в табл. 2.

Определяли признаки долихостеномелии (марфаноидность) – удлинение размеров конечностей по отношению к туловищу. Критериями диагностики долихостеномелии с помощью антропометрических данных являются:

- отношение «кисть/рост» > 11 %;
- отношение «стопа/рост» > 15 %;
- разность «размах рук – рост» > 7,6 см;
- отношение «верхний сегмент/нижний» < 0,85, где нижний сегмент измерялся от лонного сочленения до пола, верхний сегмент определяли как разность «рост – нижний сегмент».

При оценке критериев долихостеномелии с помощью антропометрических данных средние показатели составили:

- отношение «кисть/рост» – 11,2 %;
- отношение «стопа/рост» – 14,9 %;
- разность «размах рук – рост» $4,1 \pm 0,76$ см;
- отношение «верхний сегмент/нижний» – $1,06 \pm 0,02$.

При этом у 11 пациентов (52,4%) соотношение «стопа/рост» превышало 15%, у 6 больных (28,6%) разность «размах рук – рост» составила более 7,6 см.

Для определения дефицита массы тела рассчитывали индекс Варги (ИВ) по формуле

$$\text{ИВ} = (\text{масса тела, г} / \text{рост}^2, \text{ см}) - (\text{возраст, годы} / 100).$$

Величина ИВ 1,7–1,5 отражает умеренное снижение массы тела. Величина ИВ менее 1,5 – выраженный дефицит массы тела.

По данным антропометрических исследований рост пациентов составил $179 \pm 1,4$ см, вес – $64 \pm 1,3$ кг, добровольцы контрольной группы имели меньший рост $176,3 \pm 0,9$, при большем весе $72,5 \pm 1,1$. Индекс Варги равен $1,7 \pm 0,04$. В 76% случаев выявлен дефицит веса, у 4 пациентов выраженный недостаток массы тела.

Таблица 1

Распределение пациентов по виду хирургического вмешательства

№ п/п	Вид операции	Количество пациентов (n = 21)
	Торакоцентез, дренирование плевральной полости (1 или 2 дренажа)	10
	Дренирование плевральной полости + ВТС + атипичная резекция S1,3 + субтотальная париегальная плеврэктомия	5
	Дренирование плевральной полости + VATS резекция S1,3 + субтотальная париегальная плеврэктомия	2
	Дренирование плевральной полости + торакотомия + атипичная резекция S1,3 + субтотальная париегальная плеврэктомия	4

Таблица 2

Результаты антропометрических исследований в группах

№ п/п	Антропометрические показатели	Результат (см) опыт	Результат (см) контроль
1	Длина верхней конечности	$81,4 \pm 0,9$	$79,2 \pm 1,2$
2	Длина плеча	$33,1 \pm 0,4$	$32,4 \pm 0,7$
3	Длина предплечья	$28,95 \pm 0,6$	$28,95 \pm 0,6$
4	Длина кисти	$20,1 \pm 0,3$	$20,1 \pm 0,3$
5	Длина нижней конечности	$95,95 \pm 1,5$	$94,8 \pm 1,2$
6	Длина бедра	$44,7 \pm 1,09$	$44,7 \pm 1,09$
7	Длина голени	$44,8 \pm 0,8$	$43,6 \pm 1,0$
8	Длина стопы	$26,8 \pm 0,4$	$25,8 \pm 0,9$
9	Верхний сегмент тела	$92,1 \pm 1,3$	$92,1 \pm 1,3$
10	Нижний сегмент тела	$87,2 \pm 1,2$	$86,1 \pm 1,5$
11	Размах рук	$86,1 \pm 1,5$	$86,1 \pm 1,5$

Таблица 3

Шкала P. Beighton для оценки выраженности гипермобильности суставов

№ п/п	Тест Способность	Суставы	
		правый	левый
1	пассивно отогнуть назад V палец в пястно-фаланговом суставе более чем на 90°	1	1
2	пассивно привести I палец к ладонной поверхности руки	1	1
3	пассивно разогнуть локтевой сустав > 10°	1	1
4	пассивно разогнуть коленный сустав > 10°	1	1
5	интенсивно прижать ладони к полу, не сгибая коленей	1	1
	Итого:	9	

Примечание. Один балл может быть получен для каждой стороны при манипуляциях 1–4, поэтому показатель гипермобильности составляет максимально 9 баллов.

Одним из наиболее часто встречающихся в клинической практике проявлений ННСТ является синдром гипермобильности суставов (ГМС). Выраженность ГМС оценивали по девятибалльной шкале P. Beighton (табл. 3).

Максимальная величина по этим тестам равняется 9 баллам, причем 1 балл обозначает патологическое переразгибание одного сустава на одной стороне, а 2 балла – на двух. Показатель от 0 до 2 расценивался как физиологический вариант нормы, от 3 до 5 – как умеренная гипермобильность, от 6 до 9 баллов – выраженная гипермобильность суставов.

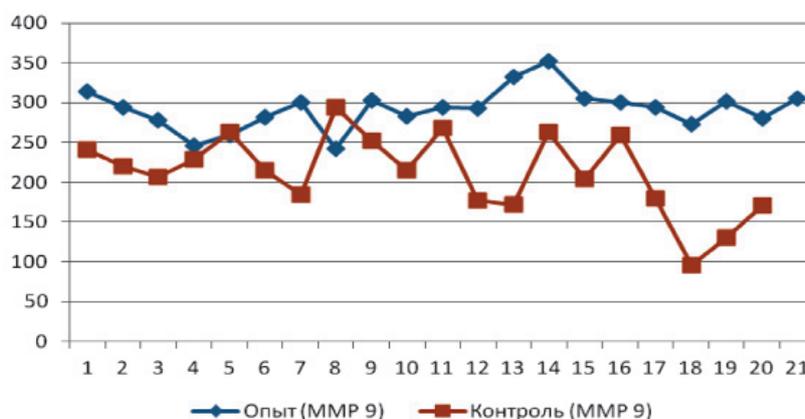
Признаки ГМС выявлены у 11 (52,4%) пациентов из общего числа, причем у 9 определялась умеренная, а у 2 выраженная гипермобильность суставов.

Одним из наиболее частых висцеральных проявлений ДСТ являются синдром дисплазии соединительной ткани сердца, к которому относятся нозологически самостоятельные формы (синдром Марфана, Элерса – Данло) и так называемые малые аномалии сердца (МАС) – пролабирование митрального клапана (ПМК), аномальные

расположенные хорды (АРХ) и т.д. Проблема МАС является актуальной из-за частоты распространения: ПМК встречается у 4–15% населения, АРХ – у 4,1–17,1%. По современным данным МАС могут приводить к различным осложнениям и служить одной из причин внезапной смерти больных.

При проведении ЭХО-графии сердца у всех пациентов выявлены признаки МАС. У 10 больных визуализировалась дополнительная трабекула левого желудочка. Аномально расположенная хорда левого желудочка (АРХ) выявлена у 5 пациентов. Пролапс митрального клапана (ПМК) 1 степени обнаружен у 2 больных, ПМК 1–2 степени – у одного, незначительная регургитация митрального и трикуспидального клапана у 17, умеренная регургитация митрального клапана у 1 пациента. Важно отметить, что у части пациентов имело место сочетание дополнительных трабекул левого желудочка с АРХ в нем.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у 4 пациентов выявлена деформация и S-образное искривление желчного пузыря, у 1 – нефроптоз 2 ст.



Показатели матриксной металлопротеиназы 9 в сыворотке крови обследуемых

По мнению ряда авторов, одним из ведущих механизмов формирования ДСТ на молекулярно-генетическом уровне является активность металлопротеиназ, которые участвуют в процессах морфогенеза, резорбции и ремоделирования тканей. Известно, что MMP 9 влияет на деградацию внеклеточного матрикса соединительной ткани, расщепляя коллаген IV и V, формирующих базальную пластинку и интерстициальную ткань. С целью изучения роли MMP 9 в генезе ПСП, определяли методом ИФА содержание желатиназы В (MMP 9) в сыворотке крови больных и добровольцев контрольной группы. Уровень MMP 9 был повышен у всех пациентов основной группы в сравнении с контрольной. Средние значения составили $287,4 \pm 3,7$ и $202,1 \pm 10,8$ в основной и контрольной группах соответственно. Различия в группах были статистически достоверны (рисунок).

Таким образом, у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом выявлены как фенотипические, так и висцеральные маркеры дисплазии соединительной ткани. При ИФА выявлена высокая активность матриксных металлопротеиназ сыворотки крови в сравнении с контрольной группой. Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего углубленного изучения взаимосвязи недифференцированной дисплазии соединительной ткани и первичного спонтанного пневмоторакса с целью улучшения результатов лечения этой категории больных

Список литературы

1. Аверьянов А.В. Эмфизема легких у больных ХОБЛ: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 45 с.
2. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т6. – № 4. – С. 3–8.
3. Бисенков Л.Н. Неотложная хирургия груди и живота: Руководство для врачей / Л.Н. Бисенков, П.Н. Зубарева. – СПб.: Гиппократ, 2006. – 556 с.
4. Высоцкий А.Г. Буллезная эмфизема легких. – Донецк: «Східний видавничий дім, 2007. – 277 с.

5. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии, диагностика, лечение, диспансеризация. – СПб., 2000. – 270 с.

6. Респираторная патология и диспазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция? / Г.И. Нецаева, М.В. Вершинина, С.Е. Говорова // Пульмонология. – 2010, № 3. – С. 5–10.

7. Спонтанный пневмоторакс / М. Перельман, С. Кононенко // Врач: Ежемесячный научно-практический и публицистический журнал. – М.: Медицина, 2002. – № 11. – С. 34–36.

8. Яковлев В.М. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нецаева. – Омск: ОГМА; 1994. – 217 с.

References

1. Averjanov A.V. Jemfizema legkih u bolnyh HOBL: sovremennye aspekty patogeneza, diagnostiki i lechenija: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2008. 45 pp.

2. Averjanov A.V. Rol nejtrofilnoj jelastazy v patogeneze hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih // Citokiny i vospalenie. 2007. T6. no. 4. pp. 3–8.

3. Bisenkov L.N. Neotlozhnaja hirurgija grudi i zhivota: Rukovodstvo dlja vrachej / L.N. Bisenkov, P.N. Zubareva P.N. SPb.: Gippokrat, 2006. 556 p.

4. Vysockij A.G. Bullezная jemfizema legkih. Doneck: «Shidnij vidavnichij dim, 2007. 277 p.

5. Kadurina T.I. Nasledstvennye kollagenopatii, diagnostika, lechenie, dispanserizacija. SPb., 2000. 270 p.

6. Respiratornaja patologija i dispazija soedinitelnoj tkani: vozmozhna li edinaja koncepcija? // G.I. Nechaeva, M.V. Vershinina, S.E. Govorova-Pulmonologija, 2010, no. 3. pp. 5–10.

7. Spontannyj pnevmotoraks / M. Perelman, S. Kononenko // Vrach: Ezhemesjachnyj nauchno-prakticheskij i publicisticheskij zhurnal. M.: Medicina, 2002. no. 11. pp. 34–36.

8. Jakovlev V.M. Kardio-respiratornye sindromy pri displazii soedinitelnoj tkani / V.M. Jakovlev, G.I. Nechaeva. Omsk: OGMA; 1994. 217 p.

Рецензенты:

Хубезов Д.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии и общеврачебной подготовки с курсом эндохирургии ФДПО, ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань;

Юдин В.А., д.м.н., профессор кафедры хирургии и общеврачебной подготовки с курсом эндохирургии ФДПО, ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, главный хирург Министерства здравоохранения Рязанской области, г. Рязань.

УДК 616-092.11

МОДИФИКАЦИЯ РЕСПИРАТОРНОГО МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА У ЛЫЖНИКОВ И БИАТЛОНИСТОВ С БРОНХОСПАЗМОМ, ВЫЗВАННЫМ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

¹Никитина Л.Ю., ²Соодаева С.К., ¹Петровский Ф.И.

¹БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, e-mail: hmgmi2006@mail.ru;

²ФГУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, e-mail: pulmo_fmba@mail.ru

Цель исследования – изучение особенностей метаболизма NO у лыжников и биатлонистов с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой (БФН). Материалы и методы. Обследовано 170 лыжников и биатлонистов в возрасте $17,5 \pm 2,3$ года. Группу контроля составили 64 здоровых добровольца сходной возрастной группы, не занимающиеся спортом профессионально. Для выявления БФН использован тест с физической нагрузкой на открытом воздухе при низких температурах окружающей среды с динамической оценкой функции внешнего дыхания (ФВД, MasterScreen Pneumo, Jaeger). Определение фракции NO в выдыхаемом воздухе ($\text{NO}_{\text{выд}}$), $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ (R&D Systems, США), 3-нитротирозина (Hycult biotech, Нидерланды) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) выполнялось до и после нагрузки. Результаты. Содержание $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$, 3-нитротирозина в КВВ значительно отличалось у спортсменов и лиц, не занимающихся профессиональным спортом. У спортсменов с БФН определен значимо более низкий исходный уровень $\text{NO}_{\text{выд}}$, более высокое содержание метаболитов NO в КВВ, однако достоверные различия зафиксированы только по исходному уровню NO_2^- . Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о модификации респираторного метаболизма NO под действием интенсивной физической нагрузки в условиях низкой температуры окружающей среды у лыжников и биатлонистов. Использование порогового уровня $\text{NO}_{\text{выд}} \leq 14$ ppb на начальном этапе скрининга позволит оптимизировать диагностику БФН.

Ключевые слова: биатлонисты, лыжники; бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе ($\text{NO}_{\text{выд}}$), $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$, 3-нитротирозин

MODIFICATION OF NITRIC OXIDE RESPIRATORY METABOLISM IN SKIERS AND BIATHLONISTS WITH EXERCISE-INDUCED BRONCHOCONSTRICION

¹Nikitina L.Y., ²Soodaeva S.K., ¹Petrovskiy F.I.

¹Khanty-Mansiysk state medical academy, Khanty-Mansiysk, e-mail: hmgmi2006@mail.ru;

²Scientific research institute of pulmonology, Moscow, e-mail: pulmo_fmba@mail.ru

The purpose of the study – to investigate nitric oxide (NO) respiratory metabolism in EIB-positive and EIB-negative skiers and biathlonists. Materials and methods. 170 skiers and biathlonists aged $17,5 \pm 2,3$ years were examined. The control group included 64 healthy non sporty individuals of similar age group. EIB was identified using an indirect exercise field-test at subfreezing ambient temperatures (MasterScreen Pneumo, Jaeger). Pre- and post-exercise fractional exhaled NO level (FeNO), EBC levels of $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ (R&D Systems, USA) and 3-nitrotyrosine (Hycult biotech, Нидерланды) were studied. Results: $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ and 3-nitrotyrosine levels in EBC were significantly different in athletes and control group. EIB-positive athletes had lower baseline FeNO, higher levels of NO metabolites in the EBC. However, significant differences were found only in pre-exercise NO_2^- level. Conclusion. The results suggest NO respiratory metabolism modification due to the influence of intense exercise at low ambient temperature in skiers and biathletes. EIB diagnostics optimization can be achieved by using pre-exercise FeNO threshold ≤ 14 ppb as the initial screening tool.

Keywords: biathlonists, skiers, exercise-induced bronchoconstriction, fractional exhaled nitric oxide (FeNO), $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$, 3-nitrotyrosine

Спортсмены, занимающиеся зимними атлетическими видами спорта, повседневная активность которых связана с повторяющимися интенсивными нагрузками в условиях низкой влажности и температуры окружающей среды (лыжные гонки, биатлон), составляют группу риска по развитию синдрома бронхообструкции [2, 13]. Согласно современным представлениям ведущим механизмом развития бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (БФН), является повышение осмолярности

золя, выстилающего реснитчатый эпителий респираторного тракта, с последующей дегрануляцией тучных клеток и сокращением гладкой мускулатуры бронхов. По рекомендациям экспертов, для диагностики данного синдрома следует использовать более чувствительные не прямые методики, провоцирующие вышеописанный каскад событий [2, 13]. В качестве объективного подтверждения БФН рассматривается снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) на 10% и более, определенное

во время или после нагрузки [2, 13]. Оксид азота (NO) – значимый маркер воспаления при бронхообструктивных заболеваниях легких [1, 5, 7, 9], вместе с тем обладающий широким спектром физиологических регуляторных эффектов [3, 10]. Комплексная оценка интенсивности продукции NO в респираторном тракте включает неинвазивное, воспроизводимое определение фракции NO в выдыхаемом воздухе ($\text{NO}_{\text{выд}}$), исследование стабильных метаболитов NO: нитрит- (NO_2^-), нитрат-анионов (NO_3^-), продуктов нитрования аминокислот и белков [1, 9]. Поскольку NO оказывает значимое воздействие на тонус бронхов и сосудов, регуляцию мукоцилиарного клиренса, логично предполагать его роль в реализации патогенеза БФН [5, 9, 13]. Действительно, согласно результатам исследований пациентов с бронхиальной астмой (БА), демонстрировавших БФН при использовании различных диагностических методик (тест с нагрузкой, ингаляция (маннитол), эукапническая гипервентиляция), уровень $\text{NO}_{\text{выд}}$ может рассматриваться в качестве его предиктора [5, 7]. Однако результаты исследований NO и его метаболитов у индивидов с БФН без БА немногочисленны и неоднозначны.

Таким образом, целью настоящего исследования было изучение особенностей метаболизма NO у лыжников и биатлонистов с БФН.

Материалы и методы исследования

Обследование лыжников и биатлонистов, воспитанников детско-юношеских спортивных школ олимпийского резерва с целью выявления БФН проводилось в условиях тренировочного процесса на открытом воздухе ($n = 170$). Средний возраст обследованных спортсменов составил $17,5 \pm 2,3$ года, количество юношей и девушек, включенных в исследование на обоих этапах, было сопоставимо. Группу контроля составили 64 здоровых добровольца сходного возраста, не занимающиеся спортом профессионально.

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД, MasterScreen Pneumo, Jaeger) оценивались исходно, на 1, 5, 10 минуте после интенсивной тренировки на открытом воздухе, продолжительностью до 60 минут при низких температурах. БФН регистрировался при снижении показателя ОФВ1 после нагрузки на 10% и более [2, 13].

Исходно и после тренировки определялась фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе, ppb ($\text{NO}_{\text{выд}}$, анализатор CLD 88, Eco Medics совместно с устройством, освобождающим вдыхаемый воздух от оксида азота Denox 88). Процедура проводилась согласно рекомендациям ATS/ERS, 2005 [3]. На этапе скрининга из исследования были исключены спортсмены, у которых в течение последнего месяца отмечались эпизоды острых респираторных заболеваний.

Дыхательный конденсат собирали при обследовании в условиях тренировки на открытом воздухе до и после нагрузки, полученные образцы хранили при температуре -80°C . Количественное определение

$\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ (R&D Systems, США) и 3-нитротирозина (Hycult biotech, Нидерланды) выполнялось с использованием метода иммуоферментного анализа.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета программ «Statistica for Windows 10,0». Данные представлены в виде средних арифметических значений со стандартной ошибкой среднего и 95% доверительными интервалами. Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках применяли U-критерий Манна – Уитни, в связанных выборках – критерий Вилкоксона. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Большинство спортсменов и здоровых добровольцев группы контроля, не занимающихся спортом профессионально, продемонстрировали ожидаемое уменьшение $\text{NO}_{\text{выд}}$ в выдыхаемом воздухе, связанное с «вымытием» NO из респираторного тракта вследствие гипервентиляции [3, 10]. Суммарная концентрация нитритов и нитратов, содержание 3-нитротирозина значимо отличалось у спортсменов и лиц, не занимающихся профессиональным спортом (табл. 1).

У спортсменов с диагностированным БФН определен значимо более низкий исходный уровень $\text{NO}_{\text{выд}}$ (табл. 2). В этой группе отмечено более высокое содержание метаболитов NO в КВВ, однако достоверные различия зафиксированы только по исходному уровню NO_2^- .

Ответ на вопрос о природе выявленного повышения $\text{NO}_{\text{выд}}$ и более высоких концентраций его метаболитов в КВВ профессиональных спортсменов неоднозначен. С одной стороны, логичной представляется интерпретация полученных результатов в связи с персистирующим воспалением слизистой дыхательных путей, связанным с повторяющимися эпизодами ее иссушения (гиперосмолярности) и охлаждения [2, 13]. В качестве аргументов можно привести большую распространенность бронхообструктивной патологии среди лыжников [1, 9], более высокие уровни $\text{NO}_{\text{выд}}$ у пациентов с астмой [1, 3, 5, 7, 9], активацию цитокинового воспаления и экспрессию NO-синтазы в дыхательных путях лошадей после интенсивного бега при температуре ниже нулевой отметки [6], увеличение количества гранулоцитов и макрофагов в бронхах здоровых добровольцев после бега при температуре -23°C [4]. С другой стороны, широко известна и физиологическая роль NO в респираторном тракте: регуляция базального тонуса и проницаемости сосудов, модуляция реактивности бронхов, антимикробная защита [3, 9]. Полученные результаты можно рассматривать с позиции потенциальной способности NO

регулировать секрецию бронхиальной слизи, основным источником которой служат железы, располагающиеся в подслизистом слое бронхов. В работе Nagaki M. и соавт. эффект ингибиторов NO-синтазы L-NAME и L-NMMA на секрецию гликопротеинов муцина изучался при помощи определения осаждаемых трихлоруксусной кислотой гликоконъюгатов при исследовании эксплантов и изолированных подслизистых желез человека [8]. При этом ингибиторы NO-синтазы не оказывали непосредственного влияния на секрецию гликопротеинов, подавляя метахолин и брадикинин-индуцированную секрецию в изолированных железах [8]. Кро-

ме того, изосорбида динитрат как источник NO, способствовал значимому повышению секреции муцина. Результаты приведенного исследования свидетельствуют о стимулирующем эффекте эндогенного NO на выработку муцина подслизистыми железами респираторного тракта [8]. Существуют и другие секретораги: фактор активации тромбоцитов, гистамин, ФНО α , стимулирующие выработку муцина в эпителиальных клетках трахеи морских свинок, однако данные эффекты блокировались при инкубации с ингибиторами NO-синтазы. Таким образом, действие этих медиаторов также осуществляется с вовлечением внутриклеточного NO [8, 9].

Таблица 1

Показатели метаболизма оксида азота у спортсменов и в группе контроля

Показатель	Спортсмены, $m \pm s_e$ ($n = 170$)	Группа контроля, $m \pm s_e$ ($n = 64$)	p
До физической нагрузки			
NO _{выд} , ppb	14,0 \pm 0,8	11,1 \pm 0,7	0,03
V _{NO} , нл/мин	40,6 \pm 2,4	40,0 \pm 2,1	0,07
NO ₂ ⁻ /NO ₃ ^{-*} , мкмоль/л	10,2 \pm 0,7	7,1 \pm 0,7	< 0,01
NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	3,8 \pm 0,2	2,0 \pm 0,1	< 0,01
NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	6,3 \pm 0,6	4,8 \pm 0,7	< 0,01
3-нитротирозин, нг/мл	9,3 \pm 0,9	3,7 \pm 0,2	< 0,01
После физической нагрузки			
NO _{выд} , ppb	12,0 \pm 0,7	9,1 \pm 0,6	0,02
V _{NO} , нл/мин	34,4 \pm 2,2	27,9 \pm 2,0	0,09
NO ₂ ⁻ /NO ₃ ^{-*} , мкмоль/л	9,2 \pm 0,6	7,7 \pm 0,9	< 0,01
NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	3,3 \pm 0,2	2,1 \pm 0,2	< 0,01
NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	5,5 \pm 0,5	5,2 \pm 0,7	0,12
3-нитротирозин, нг/мл	10,1 \pm 0,9	3,7 \pm 0,2	< 0,01
Δ NO _{выд} **, %	-8,9 \pm 3,5	-15,9 \pm 2,8	0,83
Δ NO ₂ ⁻ /NO ₃ ^{-**} , %	8,1 \pm 6,4	33,0 \pm 21,6	0,45
Δ 3-нитротирозина**, %	54,3 \pm 19,2	11,6 \pm 8,3	0,90

Примечания:

* – суммарная концентрация нитратов и нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха;

** – разница показателя до и после нагрузки, рассчитанная по формуле: (показатель после нагрузки – показатель до нагрузки) / показатель до нагрузки · 100%.

Ингибиторы NO-синтазы обладают способностью замедлять частоту биения ресничек эпителиоцитов респираторного тракта коров, стимулированных изопротеренолом,

брадикинином, субстанцией P. Данный эффект полностью обратим при добавлении предшественника NO L-аргинина, что свидетельствует об NO-зависимом механизме

стимуляции двигательной активности ресничек вышеназванными соединениями [8]. Цилиарная моторика также активируется под действием ФНО α и ИЛ-1 β , вырабатываемых альвеолярными макрофагами под действием индуцибельной NO-синтазы [8]. Это стимулирующее воздействие блокируется L-NMMA и восстанавливается при добавлении L-аргинина, подтверждая регулируемую роль индуцибельной NO-синтазы в его реализации [8].

Помимо активности моторики ресничек эффективность мукоцилиарного клиренса определяется и свойствами жидкости, покрывающей респирационный эпителий, состав и объем которой, в свою очередь, зависит от транспорта электролитов. Функ-

циональная активность ионных каналов также в значительной степени подвержена модулирующему действию NO [8]. Молекула NO активирует как апикальные анионные каналы, так и базолатеральные калиевые каналы по цГМФ-зависимому пути, выступая в качестве физиологического регулятора трансэпителиального ионного обмена.

Выводы. Компенсаторная гиперсекреция муцина и восстановление жидкости, покрывающей респирационный эпителий, после его иссушения в условиях гипервентиляции сухого холодного воздуха при интенсивной нагрузке у спортсменов, связаны с активацией продукции NO, что подтверждается результатами настоящего исследования (рисунок).

Таблица 2

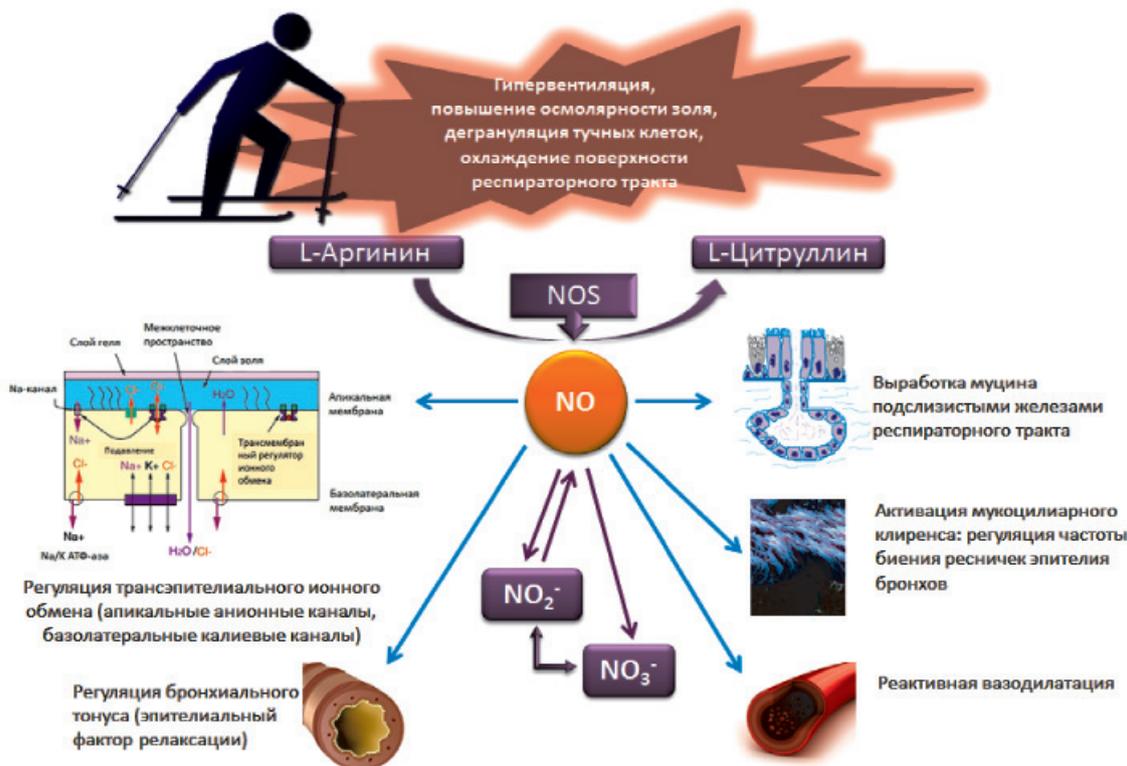
Сравнительная характеристика NO и его метаболитов у спортсменов с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой, и без него

Показатель	БФН «+», $m \pm s_e$	БФН «-», $m \pm s_e$	p
До тренировки на открытом воздухе при низких температурах			
NO _{выд} , ppb	9,4 ± 2,1	14,2 ± 0,8	0,03
V _{NO} , л/мин	27,2 ± 6,2	41,4 ± 2,5	0,02
NO ₂ ⁻ /NO ₃ ^{-*} , мкмоль/л	13,2 ± 4,0	10,0 ± 0,7	0,21
NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	5,1 ± 0,8	3,7 ± 0,2	0,03
NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	8,1 ± 3,4	6,2 ± 0,6	0,68
3-нитротирозин, нг/мл	11,5 ± 3,6	9,2 ± 0,9	0,47
После тренировки на открытом воздухе при низких температурах			
NO _{выд} , ppb	8,5 ± 1,9	12,2 ± 0,8	0,14
V _{NO} , л/мин	24,9 ± 5,7	35,0 ± 2,3	0,16
NO ₂ ⁻ /NO ₃ ^{-*} , мкмоль/л	13,6 ± 3,6	8,9 ± 0,6	0,08
NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	4,1 ± 0,8	3,3 ± 0,2	0,19
NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	7,9 ± 3,0	5,4 ± 0,5	0,50
3-нитротирозин, нг/мл	12,0 ± 4,1	10,0 ± 0,9	0,55
Δ NO _{выд} **, %	-0,7 ± 22,0	-10,0 ± 3,9	0,69
Δ NO ₂ ⁻ /NO ₃ ^{-*} , %	23,6 ± 43,0	7,3 ± 6,4	0,92
Δ 3-нитротирозина**, %	31,2 ± 45,0	55,7 ± 20,2	0,97

Примечания:

* – суммарная концентрация нитратов и нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха;

** – разница показателя до и после нагрузки, рассчитанная по формуле: (показатель после нагрузки – показатель до нагрузки) / показатель до нагрузки · 100 %.



Особенности метаболизма оксида азота у лыжников и биатлонистов

Не менее значимый аргумент в пользу более интенсивной продукции NO в дыхательных путях атлетов, занимающихся зимними видами спорта, – экспериментально подтвержденная способность эндогенного NO оказывать модулирующее влияние на бронхиальную гиперреактивность (БГР), индуцируемую различными медиаторами. Так, в 1993 году Nijkamp и соавт. выявили гистамин-индуцированную бронхоконстрикцию у морских свинок под действием ингибитора NO-синтазы *in vivo*, а также дозозависимое сокращение гладкой мускулатуры трахеальной трубки морской свинки под действием гистамина *in vitro* [8]. В исследовании Ricciardolo и соавт. была продемонстрирована NO-зависимая регуляция бронхоконстрикции, индуцированной брадикинином, лимонной кислотой, селективным агонистом тахикина NK1 и протеаз-активируемым рецептором 2 у морских свинок [8].

Внутрипросветная перфузия препаратов интактной трахеальной трубки морских свинок брадикинином, эндотелином-1, субстанцией P, аденозином и кальцитонин генсвязанным белком привела к дозозависимой релаксации [8]. При этом добавление ингибитора NO-синтазы сопровождалось сокращением трахеальной трубки, что под-

тверждает NO-зависимый механизм расслабления дыхательных путей. Этот же эффект воспроизводился при удалении респираторного эпителия. Следовательно, эпителий респираторного тракта является основным источником эндогенного NO, препятствующего бронхоконстрикции под действием различных триггеров. Приведенные результаты исследований подчёркивают значимую роль респираторного эпителия в регуляции БГР, он является не просто физиологическим барьером между бронхоконстрикторными стимулами и гладкими миоцитами, а модулятором бронхиального тонуса посредством высвобождения эпителиальных факторов расслабления.

Дальнейшие исследования продемонстрировали быстрое (в пределах 2-х секунд) высвобождение NO в респираторном эпителии морских свинок, индуцированное брадикинином. Данный феномен отсутствовал в собственном слое, свободном от ионов кальция [8]. Следовательно, эндогенное высвобождение NO с целью бронхопротекции происходит при участии кальций-зависимой конститутивной NO-синтазы.

Дополнительным механизмом реализации бронхопротективных свойств NO в дыхательных путях является цГМФ-зависимый эффект гладких миоцитов бронхов. Так,

было продемонстрировано индуцированное брадикинином увеличение содержания цГМФ в дыхательных путях морских свинок. Данный эффект блокировался при добавлении ингибиторов NO-синтазы, что свидетельствует о роли цГМФ в качестве конечного медиатора NO-зависимой эпителиальной бронхопротекции [8].

Рецидивирующие инфекции и экспозиция аллергенов в условиях нагрузочной гипервентиляции способствуют развитию БГР у спортсменов. Исследования, проведенные *in vitro* и *in vivo*, показали, что БГР, вызванная экспозицией аллергенов, не усиливается при предварительном добавлении ингибиторов NO-синтазы [8, 9]. Вирус-индуцированная БГР полностью блокируется при экспозиции L-аргинина, что демонстрирует взаимосвязь данного синдрома с дефицитом эндогенного NO. Также установлено, что дефицит выработки NO конститутивной NO-синтазой у морских свинок ведет к прогрессированию БГР в рамках ранней аллергической реакции (4–6 часов после экспозиции аллергена), а восстановление уровня NO при помощи индуцибельной NO-синтазы способствует обратному развитию БГР в более поздние сроки (24–48 часов). Такие выводы были сделаны на основании отсутствия эффекта от ингаляции специфического ингибитора индуцибельной NO-синтазы аминогуанидина на гистамин-индуцированную БГР после ранней аллергической реакции и значимой активации снижающейся БГР при ингаляции препарата в фазу позднего аллергического ответа [8].

В подтверждение вышеизложенного Toward и Broadley установили, что ингаляция липополисахаридов морскими свинками подавляла продукцию NO со снижением его содержания в респираторном тракте, что совпадало с увеличением гистамин-индуцированной гиперреактивности (через час после экспозиции) [11]. Через 48 часов после ингаляции БГР к гистамину уменьшалась одновременно с повышением уровня метаболитов NO в бронхоальвеолярном лаваже, предполагая возобновление синтеза NO при активации экспрессии гена индуцибельной NO-синтазы под действием NF-κB [11].

У обследованных в настоящей работе спортсменов с БФН фракция NO в выдыхаемом воздухе до нагрузки была значимо ниже, а уровень NO₂ – в КВВ – достоверно выше показателей группы БФН «–». Если роль фракции NO_{вдл} при atopической астме в сочетании с БФН несомненна, имеет объемную доказательную базу и рассматривается в качестве предиктора БФН, то ее

роль при изолированном субклиническом БФН в спорте остается дискуссионной. Подтверждением неоднозначной интерпретации фракции NO у спортсменов и отчасти объяснением более низких показателей у обследованных с БФН являются результаты исследования Voutilainen M. и соавт. [12] по оценке NO_{вдл} в качестве предиктора бронхиальной гиперреактивности и астмы у 87 атлетов и 87 лиц, не занимающихся спортом, с респираторными симптомами. У спортсменов не было выявлено взаимосвязи между повышенным уровнем NO_{вдл} (30 ppb) и функциональными критериями астмы (метахолиновый тест, эукапническая гипервентиляция). Чувствительность и специфичность параметра составили 55 и 71%, соответственно [12]. Напротив, лица, не занимающиеся спортом, продемонстрировали значимую ассоциацию NO_{вдл} с функциональными критериями астмы. Вероятно, регулярные физические нагрузки оказывают дополнительное влияние на продукцию NO в респираторном тракте спортсменов, что следует принимать во внимание при интерпретации показателя NO_{вдл} в данной популяции [12].

Заключение

Таким образом, перечисленные выше NO-зависимые механизмы бронходилатации, активации мукоцилиарного клиренса, бронхопротективных свойства NO в отношении БГР приобретают решающее значение в условиях повышенной нагрузки на респираторный тракт спортсменов, в особенности представителей аэробных зимних видов спорта. Можно предполагать существование адаптивных особенностей функционирования эпителия дыхательных путей и метаболизма NO у лыжников и биатлонистов (рисунок). Так, сравнение показателей динамической спирометрии в подготовительном периоде тренировочного цикла (начальный этап интенсивной подготовки к соревнованиям) у спортсменов в зависимости от динамики NO_{вдл} продемонстрировало достоверно большие значения ФЖЕЛ, ОФВ₁, МОС₂₅₋₇₅ у обследованных с повышением или стабильными уровнями NO_{вдл} после нагрузки, что, вероятно, связано с активацией NO-опосредованных защитных механизмов в эпителии респираторного тракта. С другой стороны, в соревновательном периоде положительная динамика NO_{вдл} у спортсменов, напротив, сопровождалась достоверно меньшими значениями мгновенных объемных скоростей как исходно, так и после тренировки, что позволяет предполагать истощение данных компенсаторных механизмов.

Следует отметить, что спортсмены с диагностированным БФН характеризовались достоверно меньшими исходными значениями $\text{NO}_{\text{выд}}$. Этот важный и приоритетный результат настоящей работы имеет практическую составляющую, т.к. данный показатель может служить информативным инструментом скрининга в диагностическом алгоритме выявления БФН на начальном его этапе. Использование порогового уровня $\text{NO}_{\text{выд}} \leq 14$ ppb на начальном этапе скрининга позволит оптимизировать диагностику данного синдрома, ограничить объем и сократить контингент спортсменов для более детального обследования и выполнения не прямых провокационных тестов при уровне чувствительности показателя 77,8%.

Список литературы

1. Соодаева С.К., Климанов И.А. Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к антиоксидантной терапии // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. – 2009. – № 1. – С. 34–38.
2. Anderson S.D., Kippelen P. Assessment and prevention of exercise-induced bronchoconstriction // *Br J Sports Med*. – 2012. – № 46(6). – С. 391–396.
3. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide. 2005 // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2005. – № 171. – С. 912–930.
4. Belda J., Ricart S., Casan P., et al. Airway inflammation in the elite athlete and type of sport // *Br J Sports Med*. – 2008. – № 42. – С. 244–248.
5. Chinellato I., Piazza M., Peroni D. et al. Bronchial and alveolar nitric oxide in exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children // *Clin Exp Allergy*. – 2012. – № 42(8). – С. 1190–1196.
6. Davis M.S., Malayer J.R., Vandeventer L., et al. Cold weather exercise and airway cytokine expression // *J Appl Physiol*. – 2005. – № 98(6). – С. 2132–2136.
7. Grzelewski T., Grzelewska A., Majak P. et al. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) may predict exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in schoolchildren with atopic asthma // *Nitric Oxide*. – 2012. – № 27(2). – С. 82–87.
8. Riccardolo F.L.M., Sterk P.J., Gaston B., Folkerts G. Nitric Oxide in health and disease of the respiratory system // *Physiol Rev*. – 2004. – № 84. – С. 731–765.
9. Riccardolo F.L.M. Multiple roles of nitric oxide in the airways // *Thorax*. – 2003. – № 58. – С. 175–182.
10. Taylor D.R., Pijnenburg M.W., Smith A.D., et al. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation // *Thorax*. – 2006. – № 61(9). – С. 817–827.
11. Toward T.J. Airway reactivity, inflammatory cell influx and nitric oxide in guinea-pig airways after lipopolysaccharide inhalation // *Br J Pharmacol*. – 2000. – № 131. – С. 271–281.
12. Voutilainen M., Malmberg L.P., Vasankari T., et al. Exhaled nitric oxide indicates poorly athletes asthma // *Clin Respir J*. – 2013. – № 7(4). – С. 347–353.
13. Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. Joint Task Force of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; the American College of Allergy, Asthma and Immunology // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010. no. 105(6). pp. 1–47.

the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2010. – № 105(6). – С. 1–47.

References

1. Soodaeva S.K., Klimanov I.A. Narusheniya okislitel'nogo metabolizma pri zabolovanijah respiratornogo trakta i sovremennye podhody k antioksidantnoj terapii // *Atmosfera. Pulmologija i allergologija*. 2009. no. 1. pp. 34–38.
2. Anderson S.D., Kippelen P. Assessment and prevention of exercise-induced bronchoconstriction // *Br J Sports Med*. 2012. no. 46(6). pp. 391–396.
3. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide. 2005 // *Am J Respir Crit Care Med*. 2005. no. 171. pp. 912–930.
4. Belda J., Ricart S., Casan P., et al. Airway inflammation in the elite athlete and type of sport // *Br J Sports Med*. 2008. no. 42. pp. 244–248.
5. Chinellato I., Piazza M., Peroni D. et al. Bronchial and alveolar nitric oxide in exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children // *Clin Exp Allergy*. 2012. no. 42(8). pp. 1190–1196.
6. Davis M.S., Malayer J.R., Vandeventer L., et al. Cold weather exercise and airway cytokine expression // *J Appl Physiol*. 2005. no. 98(6). pp. 2132–2136.
7. Grzelewski T., Grzelewska A., Majak P. et al. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) may predict exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in schoolchildren with atopic asthma // *Nitric Oxide*. 2012. no. 27(2). pp. 82–87.
8. Riccardolo F.L.M., Sterk P.J., Gaston B., Folkerts G. Nitric Oxide in health and disease of the respiratory system // *Physiol Rev*. 2004. no. 84. pp. 731–765.
9. Riccardolo F.L.M. Multiple roles of nitric oxide in the airways // *Thorax*. 2003. no. 58. pp. 175–182.
10. Taylor D.R., Pijnenburg M.W., Smith A.D., et al. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation // *Thorax*. 2006. no. 61(9). pp. 817–827.
11. Toward T.J. Airway reactivity, inflammatory cell influx and nitric oxide in guinea-pig airways after lipopolysaccharide inhalation // *Br J Pharmacol*. 2000. no. 131. pp. 271–281.
12. Voutilainen M., Malmberg L.P., Vasankari T., et al. Exhaled nitric oxide indicates poorly athletes asthma // *Clin Respir J*. 2013. no. 7(4). pp. 347–353.
13. Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. Joint Task Force of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; the American College of Allergy, Asthma and Immunology // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010. no. 105(6). pp. 1–47.

Рецензенты:

Корчин В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск;

Койносов А.П., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой физического воспитания, ЛФК, восстановительной и спортивной медицины, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск.

УДК 612.115.38

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА КРЫС В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ОБЩЕГО ПЕРЕГРЕВАНИЯ

^{1,2}Николаев В.Ю., ^{1,2}Шахматов И.И., ^{1,2}Киселёв В.И., ¹Москаленко С.В.

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Барнаул, e-mail: rector@agmu.ru;

²ФГБУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины» СО РАМН,

Новосибирск, e-mail: iph@physiol.ru

Цель: проанализировать адаптационные реакции системы гемостаза после острого перегревания организма у крыс, достигших стадии двигательного возбуждения. Метод и модель: в работе использовались крысы-самцы (100 особей) линии Вистар. Гипертермия моделировалась помещением лабораторных животных в среднем на 19 мин в тепловую камеру (термостат) с температурой воздуха внутри + 45°C. Результаты и обсуждение: в раннем восстановительном периоде после общего перегревания регистрировалось усиление степени гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза. В то же время отсутствие роста уровня растворимых фибрин-мономеров, являющихся маркерами тромбинемии указывало на отсутствие формирования состояния претромботической готовности. Установлено, что с увеличением продолжительности восстановительного периода после однократного гипертермического воздействия усиливалась степень гипокоагуляционных сдвигов в системе гемостаза. Однако по прошествии 2-х суток большинство исследуемых показателей восстанавливалось, что свидетельствует о нормализации к этому сроку гемостазиологического статуса.

Ключевые слова: гемостаз, общее перегревание, ранний восстановительный период

THE HEMOSTATIC SYSTEM IN RATS IN AN EARLY RECOVERY PERIOD AFTER SINGLE GENERAL OVER HEATING

^{1,2}Nikolaev V.Y., ^{1,2}Shakhmatov I.I., ^{1,2}Kiselev V.I., ¹Moskalenko S.V.

¹Altai State Medical University, Barnaul, e-mail: rector@agmu.ru;

²FGBI «Institute of Physiology and Fundamental Medicine» SB RAMS,

Novosibirsk, e-mail: iph@physiol.ru

Objective. To analyze the adaptive response of the hemostatic system in rats in a step motor excitation after acute hyperthermia. Method and Model: We used male rats (100 individuals) Wistar. Hyperthermia was simulated by placing laboratory animals at a certain time in the heat chamber (thermostat) with the air temperature inside + 45°C. Results and Discussion: In the early recovery period after the general overheating recorded increased degree of hypercoagulation shifts in the hemostatic system. At the same time, the lack of growth in the level of soluble fibrin monomers, which are markers thrombinemia, indicating the absence of the formation of the state of readiness prethrombotic. It was found that with increasing duration of the recovery period after a single hyperthermic effect increases the degree hypocoagulation changes in the hemostatic system. However, after 2 days the majority of the studied parameters were restored, indicating that the normalization of this date hemostatic status.

Keywords: hemostasis, general overheating, early recovery period

Температура тела является одним из важнейших параметров гомеостаза, поскольку уровень метаболизма в клетках, тканях, органах значительно зависит от температуры ядра. Поэтому любое отклонение от температурной константы вызывает изменение скорости обменных процессов в организме [5, 8, 10].

Известно, что состояние общей гипертермии тела представляет собой один из вариантов тяжелого стресса, адаптация к которому лежит за пределами физиологических возможностей организма [4, 5].

Несомненно, что системе крови как одной из наиболее реактивных систем организма принадлежит существенная роль в формировании адаптивного ответа при действии на организм высокой температуры. Ранее установлено, что

в зависимости от интенсивности и длительности стрессорных воздействий реакция со стороны системы крови и, в частности, системы гемостаза, определяющей её реологические характеристики, может быть как адаптивной, так и дизадаптивной [6].

При этом механизмы адаптации влияния гипертермии на различные звенья системы гемостаза изучены не достаточно подробно. Вызывают интерес и процессы, происходящие в системе гемостаза после прекращения действия этого эквантропного фактора [1, 5].

Таким образом, целью работы явилось изучение адаптивной реакции системы гемостаза у крыс в раннем восстановительном периоде после острого общего перегревания.

Материалы и методы исследования

Исследования были выполнены на 100 половозрелых крысах-самцах линии Wistar средней массой $230,0 \pm 14,7$ г. Подопытные (60 крыс) и контрольные (40 крыс) животные до эксперимента содержались в одинаковых условиях. Все экспериментальные животные были разделены на группы: четыре опытные группы ($n = 4 \times 15$) и четыре группы контрольных животных ($n = 4 \times 10$).

В ходе экспериментов крысы опытных групп помещались в воздушный термостат при температуре $+45^\circ\text{C}$. Эту температуру можно считать оптимальной при моделировании общей гипертермии, так как более высокие значения ведут к гибели животных.

Перегревание животных осуществлялось в течение 19 минут до уровня ректальной температуры в среднем $+41,7^\circ\text{C}$, что соответствовало стадии двигательного возбуждения. Длительность нахождения в термостате для достижения стадии двигательного возбуждения была основана на литературных данных, а также подтверждена в ходе предварительных экспериментов [1, 2]. Термометрия осуществлялась с помощью электронного термометра, что позволяло с высокой точностью измерить даже небольшие перепады температур.

В группах контроля животные находились в термостате при комнатной температуре на протяжении такого же времени, что и опытные. Кровь для исследования в объеме 5–6 мл забиралась сразу по истечении времени нахождения в термостате, под эфирным наркозом из печеночного синуса.

Комплекс методик, позволяющий оценить состояние системы гемостаза, включал исследование агрегационной активности тромбоцитов, коагуляционного звена гемостаза, антикоагулянтной и фибринолитической систем. В качестве реагентов для оценки системы гемостаза были выбраны диагностические наборы фирмы «Технология – Стандарт» (Россия) с использованием коагулометра «Минилаб» (Россия). Подсчет показателя гематокрита и количества тромбоцитов периферической крови проводился при помощи гематологического анализатора Drew3 – PАС (Великобритания).

Данные исследований представлены в виде (m [25–75 %]), где m – медиана в выборочной совокупности, [25–75 %] – 25-й и 75-й перцентиль.

Исходя из того, что не все наблюдаемые признаки подчинялись нормальному распределению, достоверность различий оценивали при помощи непараметрического U критерия Манна – Уитни. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программ математической статистики (Jmp Statistical Discovery v6.1.2; Biostat 5.03) на персональном компьютере.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ результатов исследования показателей тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, зарегистрированных через различные периоды времени с момента окончания воздействия гипертермии, приведен в таблице.

Как видно из данных, представленных в таблице, сразу после однократного гипертермического воздействия отмечалось снижение количества тромбоцитов, однако по мере увеличения периода времени, прошедшего после общего перегревания, количество тромбоцитов увеличивалось с достижением максимального уровня ко вторым суткам. Агрегационная способность тромбоцитов резко возростала сразу после перегревания, однако, уже через 5 часов после гипертермического воздействия отмечалось снижение агрегации тромбоцитов. В последующем, по прошествии 12 часов агрегационная способность тромбоцитов восстанавливалась с последующим повышением к 48 часам.

Со стороны плазменного гемостаза в течение первых суток после острого перегревания отмечалась гиперкоагуляция на внутреннем пути активации плазменного гемостаза (по данным АПТВ), сменявшаяся ко 2-м суткам гипокоагуляцией. На внешнем пути активации свертывания (по данным протромбинового времени) через 5 часов после воздействия была зафиксирована гиперкоагуляция, сменявшаяся так же, как и на внутреннем пути свертывания, ко 2-м суткам гипокоагуляцией. При этом на конечном этапе свертывания крови (по данным тромбинового времени) на протяжении всех первых суток после острого перегревания регистрировалась гипокоагуляция, сменявшаяся нормализацией показателя на следующие сутки (рисунок).

Концентрация РФМК сразу после общего перегревания значительно возростала, однако полностью стабилизировалась уже к 5 часам восстановительного периода.

Уровень фибриногена, повышенный в первые часы после гипертермического воздействия, к 5 часам после окончания перегревания снижался, после чего, начиная с 12 часов восстановительного периода, этот показатель уже не отличался от контрольных цифр. Уровень АТ III, сниженный сразу по окончании воздействия, в последующем на всем протяжении раннего восстановительного периода оставался в пределах нормальных значений. Угнетение фибринолитической системы крови регистрировалось как сразу после окончания гипертермического воздействия, так и начиная со вторых суток восстановительного периода. При этом в интервале от 5 и до 12 часов первых суток была зафиксирована незначительная активация литической активности плазмы крови.

Показатели системы гемостаза в первые двое суток после однократного общего перегревания (*m* [25–75%])

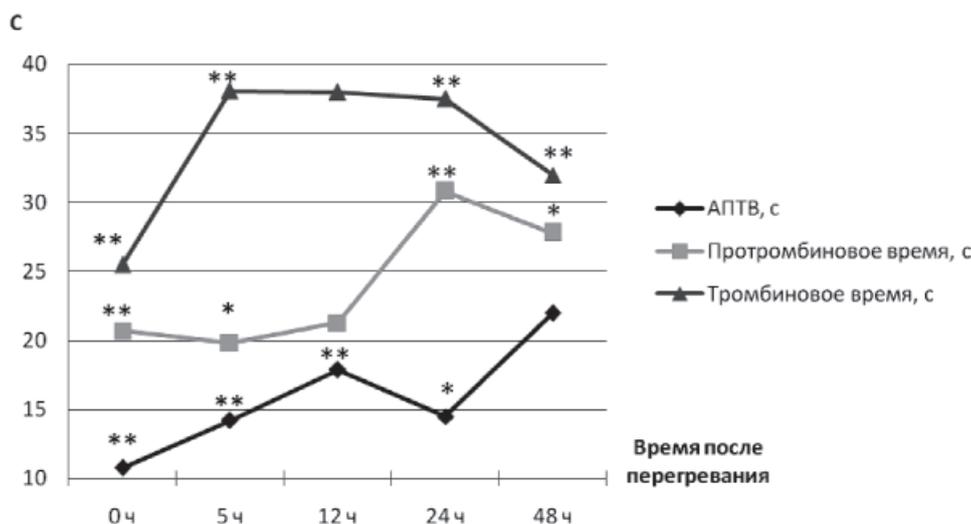
№ п/п	Показатели	Опыт (<i>n</i> = 15), медиана 25 и 75 процентиля				
		Однократный эксперимент Опыт	Отсроченные результаты через 5 ч 1-я	Отсроченные результаты через 12 ч 2-я	Отсроченные результаты через 24 ч 3-я	Отсроченные результаты через 48 ч 4-я
1	Тромбоциты, ·10 ⁹ /л	489,0 [476,0–493,5] (Δ – 9%)	532,0 [524,0–543,0]	484,5 [476,5–511,5]	568,0 [532,5–570] (Δ + 9%)	593,0 [577,0–596,0] (Δ + 13%)
2	Агрегация, макс. знач.	45,2 [42,6–49,7] (Δ + 47%)	22,5 [21,0–24,4] (Δ – 28%)	32,8 [28,0–39,7]	31,5 [29,0–35,3]	29,9 [29,9–35,5] (Δ + 7%)
3	АПТВ, с	10,8 [9,0–11,1] (Δ – 33%)	14,2 [13,7–14,9] (Δ – 14%)	17,9 [17,2–18,3]	14,5 [14,2–15,3] (Δ – 14%)	22,0 [22,0–24,8] (Δ + 30%)
4	Протромбиновое время, с	20,7 [18,2–21,4] (Δ – 6%)	19,8 [19,3–21,3] (Δ – 10%)	21,3 [20,7–22,3]	30,8 [30,0–31,9] (Δ + 45%)	27,8 [27,0–27,9] (Δ + 28%)
5	Тромбиновое время, с	25,5 [23,7–26,0] (Δ – 15%)	38,1 [35,4–38,2] (Δ + 19%)	38,0 [36,8–39,7] (Δ + 11%)	37,5 [36,7–41,2] (Δ + 12%)	32,0 [30,4–33,1]
6	ВПФМ, с	51,6 [50,5–55,0] (Δ – 9%)	44,3 [43,4–48,0] (Δ – 22%)	67,0 [59,3–77,0] (Δ + 17%)	59,6 [53,5–77,7]	48,7 [35,3–49,7]
7	РФМК, мг/ 100 мл	7,4 [6,3–7,4] (Δ + 147%)	3,0 [3,0–3,0]	3,0 [3,0–3,0]	3,0 [3,0–3,0]	3,0 [3,0–3,0]
8	Фибриноген, г/л	3,4 [3,0–3,9] (Δ + 17%)	2,0 [1,9–2,0] (Δ – 27%)	2,8 [2,7–2,9]	2,9 [2,8–3,0]	2,7 [2,7–2,8]
9	АТ III, %	90,1 [87,4–92,5] (Δ – 10%)	95,8 [90,7–102,7]	100,5 [99,0–101,5]	100,9 [98,7–103,7]	103,4 [99,2–104,4]
10	Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	690,0 [690,0–750,0] (Δ + 31%)	450,0 [450,0–480,0] (Δ – 17%)	510,0 [480,0–525,0] (Δ – 11%)	870,0 [840,0–870,0] (Δ + 49%)	900,0 [840,0–967,5] (Δ + 46%)

Примечания: РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III; Δ (%) – статистически значимая разница опытной группы относительно контрольной.

Таким образом, сразу после острого перегревания до ректальной температуры +41,6°C (стадия двигательного возбуждения) регистрируется снижение количества тромбоцитов на фоне значительного повышения их агрегационной активности, гиперкоагуляция как по внутреннему, так и по внешнему пути активации плазменного гемостаза, а также на его конечных этапах. Все это происходит на фоне высоко уровня РФМК и фибриногена. При этом фиксируется снижение активности АТ III и значительное угнетение фибринолитической системы. Совокупность описанных изменений, зафиксированных в эту стадию, может быть охарактеризована как состояние претромбоза.

Начиная с раннего восстановительного периода (через 5 часов) происходит постепенная нормализация процесса. Это характеризуется снижением агрегационной способности тромбоцитов, падением уровня фибриногена и активацией фибринолитической системы. Гиперкоагуляция, зарегистрированная на обоих путях активации плазменного гемостаза, протекает уже на фоне гипокоагуляции, зафиксированной на конечном этапе.

По прошествии 2-х суток большинство показателей гемостаза нормализуется. В то же время стабилизация показателей системы гемокоагуляции протекает на фоне существенного угнетения фибринолитической системы.



Коагуляционное звено системы гемостаза на протяжении 2-х суток после однократного общего перегревания.

Примечание. Статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$

Полученные результаты позволяют предположить, что первичной реакцией системы коагуляционного гемостаза на общее перегревание является гиперкоагуляция, сопровождающаяся признаками развития состояния тромботической готовности, что может рассматриваться как одно из важнейших звеньев формирования дизадаптивного ответа в ходе реакции срочной адаптации организма к гипертермии [3, 7, 9]. Однако при увеличении продолжительности восстановительного периода после экспериментального воздействия регистрируется восстановление большинства показателей системы гемостаза. Вероятно, это происходит за счет сохранения достаточных адаптивных резервов, использование которых в раннем восстановительном периоде после общего перегревания организма позволяет организму нормализовать параметры гемостаза. Исходя из этого, можно предположить, что используемый режим перегревания не вызывает развития серьезного срыва адаптации ввиду непродолжительного периода экспериментального воздействия.

Заключение

Таким образом, анализируя материал, полученный в раннем восстановительном периоде после острого однократного перегревания, можно сделать вывод, что система гемостаза на протяжении первых 2-х суток ведет себя разнонаправленно.

В период сразу после перегревания она отвечает фактически состоянием претромботической готовности (гиперкоагуляция на всех этапах свертывания, высокий уровень РФМК на фоне значительного угнетения фибринолитической активности). Однако ко 2-м суткам большинство показателей системы гемостаза полностью нормализуется, за исключением угнетения активности фибринолитической системы.

Следовательно, наиболее опасным этапом в восстановительном периоде в плане развития тромботических осложнений можно считать первые часы после общего перегревания.

Список литературы

1. Николаев В.Ю. Система гемостаза у крыс при различных режимах однократной гипертермической нагрузки // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4 (54), – С. 6. URL: www.science-education.ru/118-14114 (дата обращения: 29.07.2014).
2. Боженкова М.В. Морфофункциональные изменения спонных желёз белых крыс в условиях воздействия высокой внешней температуры (экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2008. – 182 с.
3. Верещагина И.П., Верещагина Е.И. Ксенотемпературы в медицинской практике: от гипотермии к гипертермии. – Новосибирск: НГТУ, 2013. – 184 с.
4. Баллозек Ф.В., Баллозек М.Ф., Виленский В.И., Грелов С.И., Жигалов С.А. Управляемая гипертермия. – М.: БИНОМ, 2001. – 123 с.
5. Сувернев А.В., Иванов Г.В., Василевич И.В., Гальченко В.Н., Алейников Р.П. Пути практического использования интенсивного теплолечения. – Новосибирск: Академическое изд-во «Гео», 2009. – 109 с.

6. Шахматов, И.И. Изменения в системе гемостаза в ответ на однократную физическую нагрузку различной интенсивности / И.И. Шахматов, В.М. Вдовин // Вестн. новых медицинск. технолог. – 2011. – Т. XVIII, № 3. – С. 207–209.

7. Шахматов И.И., Киселев В.И. Влияние кратковременного стресса на гемостаз у крыс // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, № 4. – С. 464–468.

8. Bert H., Wust P., Ahlers O., Dieing A., Sreenivasa G., Kerner T., Felix R., Riess H. The cellular and molecular basis of hyperthermia // *Critical Reviews in Oncology // Hematology*. – 2002. – № 43. – P. 33–56.

9. Rowe – Horwege R.W. Hyperthermia, systemic // *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation // Second Edition*, edited by John G. Webster. – 2006. – P. 42–63.

10. Xiaoming He. Thermostability of Biological Systems: Fundamentals, Challenges, and Quantification // *The Open Biomedical Engineering Journal*. – 2011. – № 5. – P. 47–73.

References

1. Nikolaev V.Ju. Sistema gemostaza u krysh pri razlichnyh rezhimah odnokratnoj gipertermicheskoj nagruzki // *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2014. no. 4 (54), pp. 6. URL: www.science.education.ru/118_14114 (data obrashhenija: 29.07.2014).

2. Bozhenkova M.V. Morfofunkcionalnye izmenenija sljunnyh zheljuz belyh krysh v uslovijah vozdejstvija vysokoj vneshnej temperatury (jeksperimentalnoe issledovanie): dis. ... kand. med. nauk. Smolensk, 2008. 182 p.

3. Vereshhagina I.P., Vereshhagina E.I. Ksenotemperaturny v medicinskoj praktike: ot gipotermii k gipertermii. Novosibirsk: NGTU, 2013. 184 p.

4. Balljuzek F.V., Balljuzek M.F., Vilenskij V.I., Grelov S.I., Zhigalov S.A. Upravljaemaja gipertermija. M.: BINOM, 2001. 123 p.

5. Suvernev A.V., Ivanov G.V., Vasilevich I.V., Galchenko V.N., Alejnikov R.P. Puti prakticheskogo ispolzovanija intensivnogo teplolichenija. Novosibirsk: Akademicheskoe izd-vo «Geo», 2009. 109 p.

6. Shahmatov, I.I. Izmenenija v sisteme gemostaza v otvet na odnokratnuju fizicheskiju nagruzku razlichnoj intensivnosti / I.I. Shahmatov, V.M. Vdovin // *Vestn. novyh medicinsk. tehnolog.* 2011. T. XVIII, no. 3. pp. 207–209.

7. Shahmatov I.I., Kiselev V.I. Vlijanie kratkovremennogo stressa na gemostaz u krysh // *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2010. T. 91, no. 4. pp. 464–468.

8. Bert H., Wust P., Ahlers O., Dieing A., Sreenivasa G., Kerner T., Felix R., Riess H. The cellular and molecular basis of hyperthermia // *Critical Reviews in Oncology // Hematology*. 2002. no. 43. pp. 33–56.

9. Rowe Horwege R.W. Hyperthermia, systemic // *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation // Second Edition*, edited by John G. Webster. 2006. pp. 42–63.

10. Xiaoming He. Thermostability of Biological Systems: Fundamentals, Challenges, and Quantification // *The Open Biomedical Engineering Journal*. 2011. no. 5. pp. 47–73.

Рецензенты:

Момот А.П., д.м.н., профессор, директор Алтайского филиала, ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, г. Барнаул;

Куликов В.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

УДК 615.47

ПРИМЕНЕНИЕ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

¹Петров С.В., ¹Корневский Н.А., ¹Серегин С.П., ²Халилов М.А.,
²Михайлов И.В., ³Чуклинова Л.В.

¹ФГБОУ ВПО «Юго-Западный государственный университет», Курск, e-mail: spetrov77@list.ru;

²ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет»,
Орел, e-mail: Rolaw@rambler.ru;

³БУЗ Орловской области «Орловский онкологический диспансер», Орел, e-mail: spetrov77@list.ru

В статье показана целесообразность использования экспертных систем для решения медицинских задач. Отмечено, что в связи с высокими значениями уровня временной и стойкой нетрудоспособности населения имеется потребность в модернизации системы практического здравоохранения. Проводится анализ специфики школ Л. Заде и Е. Шортлифа в рамках доступности подходов систем нечеткой логики для восприятия врачами-экспертами. Приводится метод прогнозирования, диагностики, профилактики и лечения наиболее распространенных и актуальных урологических заболеваний с использованием аппарата нечеткой логики принятия решений. Сформулировано выражение, объединяющее два подхода теории нечеткой логики принятия решений, позволяющее расширить границы применимости каждого из них. Предложенный метод синтеза нечетких решающих правил обеспечивает приемлемую в клинической практике эффективность прогноза и диагностики заболевания, позволяет осуществлять дифференцированный подход к выбору лечебных и профилактических мероприятий.

Ключевые слова: экспертная система, система поддержки принятия решений врача-уролога, нечеткая логика принятия решений

APPLICATION OF INFORMATION TECHNOLOGY IN UROLOGICAL DISEASES

¹Petrov S.V., ¹Korenevskiy N.A., ¹Seregin S.P., ²Khalilov M.A.,
²Mikhaylov I.V., ³Chuklinova L.V.

¹Southwest State University, Kursk, e-mail: spetrov77@list.ru;

²Orel State University, Orel, e-mail: halilov.66@mail.ru;

³Orel Oncology Center, Orel, e-mail: spetrov77@list.ru

Feasibility of use of expert systems for the solution of medical tasks is shown in article. It is marked that in connection with high values of level of temporary and resistant disability of the population a need for upgrade of system of practical health care is had. The analysis of specifics of schools of L. Zade and E. Shortlif within accessibility of approaches of systems of fuzzy logic to perception by medical experts is carried out. The forecasting method, diagnostics, prevention and treatment of the most widespread and actual urological diseases with use of the device of fuzzy logic of decision-making is given. The expression integrating two approaches of the theory of fuzzy logic decision-making, allowing to expand boundaries of applicability of each of them is formulated. The offered method of synthesis of indistinct decisive rules provides the efficiency of the forecast and diagnosis of a disease accepted in clinical practice, allows to realize differentiated approach to a choice of medical and preventive actions.

Keywords: expert system, decision support system urologist, fuzzy logic decision making

В последнее время использование современных информационных технологий становится критическим фактором развития большинства отраслей знания и областей практической деятельности, поэтому разработка и внедрение информационных систем в медицине является одной из актуальных задач [1]. Повысить качество диагностики и принятия решений по выбору адекватной комбинации методов лечения пациента можно путем внедрения в практику врача экспертных систем (ЭС). Медицинские экспертные системы позволяют врачу не только проверить собственные предположения, но и обратиться к компьютеру за консультацией в трудных диагностических случаях [2]. При этом ЭС не заменяет врача, а выступает

в роли «компетентного партнера» – эксперта-консультанта в какой-либо конкретной предметной области. Достоинства ЭС:

- объективность выводов, отсутствие эмоциональных и других факторов человеческой ненадежности;
- аккумулируют опыт и знания высококвалифицированных специалистов, позволяют пользоваться этими знаниями пользователям – «неспециалистам» в данной предметной области;
- достигнутая компетентность не утрачивается при отсутствии практики, может документироваться, передаваться, воспроизводиться и наращиваться;
- низкая стоимость эксплуатации, возможность неограниченного тиражирования.

Экспертные системы применяются для решения неформализованных проблем, к которым относятся задачи, обладающие одной или несколькими характеристиками из следующего списка:

- задачи не могут быть представлены в числовой форме;
- исходные данные и знания о предметной области неоднозначны, неточны, противоречивы;
- цели нельзя выразить с помощью четкой определенной целевой функции;
- не существует однозначного алгоритмического решения задачи.

Все вышеперечисленные свойства являются типичными для медицинских задач, так как в большинстве случаев они представлены большим объемом многомерных, запутанных, а порой и противоречивых клинических данных [5]. Поэтому неслучайно первая (механическая) ЭС была создана для решения медицинских задач: «интеллектуальные машины» С.Н. Корсакова (1832 г.), позволявшие подбирать подходящие лекарства по симптомам заболевания. История компьютерных ЭС начинается с 1960-х годов, когда одной из первых была создана медицинская система MYCIN – для диагностики серьезных бактериальных инфекций и помощи в выборе антибиотиков. Сейчас количество ЭС исчисляется тысячами и десятками тысяч. В развитых зарубежных странах сотни фирм занимаются их разработкой и внедрением в различные сферы жизни. В США затраты на создание и модернизацию медицинских информационных систем составляют в год около 8,5 млрд долл.

Между тем заболевания мочеполовой системы вносят значимый вклад в уровень временной и стойкой нетрудоспособности населения [3, 4]. Разработка алгоритмов ранней диагностики, своевременной терапии данной патологии позволяет уменьшить риск осложнений, в том числе при обострениях хронической патологии, наиболее часто наблюдаемых у беременных.

Цель исследования – разработка методов и средств прогнозирования, диагностики, профилактики и лечения наиболее распространенных и актуальных урологических заболеваний, управляемых автоматизированной системой поддержки принятия решений врача-уролога, обеспечивающей высокое качество оказания медицинских услуг в условиях неопределенности и неполноты представления данных при пересекающихся структурах классов.

Материал и методы исследования

Учитывая многообразие и нечеткую природу признаков, определяющих отнесение объекта (па-

циента) к одному из классов (возможных лечебных групп), возможность одновременного присутствия объекта со сходными значениями одного и того же признака в различных классах, четкая логика неприемлема для однозначного вывода в принятии решений по лечебной тактике. Поэтому в качестве основного математического аппарата выбрана нечеткая логика принятия решений [6].

Опыт синтеза нечетких решающих правил для оценки состояния сложных систем, какой является медицина, показал, что хороших результатов удается достичь при совместном использовании двух подходов принятых в теории нечеткой логики принятия решений: подхода разработанного школой Л. Заде [8, 10], оперирующего с функциями принадлежности к исследуемым классам состояний ω_c и подхода Е. Шортлифа [7, 9], оперирующего понятиями коэффициентов уверенности в отнесении объектов к классу ω_c .

Специалисты, работающие в области нечеткой логики принятия решений, отмечают, что логические построения теории Л. Заде отличаются богатыми возможностями по конструированию языковых механизмов формальных эквивалентных преобразований, но базовые формализмы нечеткой логики могут не соответствовать существу решаемой задачи и, кроме того, процедуры получения решающих правил могут быть настолько сложны, что требуют глубокой специальной подготовки, затрудняя специалистов в построении адекватных решающих правил.

Логические и вычислительные процедуры Е. Шортлифа построены на основании глубокого изучения большого эмпирического материала и в определенном смысле моделируют врачебную логику принятия решений.

В основе подхода Е. Шортлифа лежит предположение о том, что два подкрепляющих друг друга свидетельства должны усиливать доверие к заключению (прогнозу, диагнозу), возможно давая более высокую степень истинности, чем средняя или даже максимальная. С другой стороны, несколько свидетельств, указывающих в одном направлении, не могут быть полностью компенсированы свидетельством, указывающим в обратном направлении. Такая логика рассуждений реализуется формулой для расчета уверенности в принятом решении ω_c , определяемой через соответствующий коэффициент уверенности (KU_{ω_c}):

$$KU_{\omega_c} = MD_{\omega_c} - MND_{\omega_c}, \quad (1)$$

где MD_{ω_c} – мера доверия к решению (к классификации ω_c); MND_{ω_c} – соответствующая мера недоверия.

В свою очередь каждая из составляющих определяется итерационными выражениями вида

$$MD_{\omega_c}(j+1) = MD_{\omega_c}(j) + MD_{\omega_c}(Y_i)[1 - MD_{\omega_c}(j)] \quad (2)$$

$$MND_{\omega_c}(j+1) = MND_{\omega_c}(j) + MND_{\omega_c}(Y_q)[1 - MND_{\omega_c}(j)], \quad (3)$$

где j – номер итерации, часто совпадающий с номерами признаков и (или) частных (промежуточных) коэффициентов уверенности; $MD_{\omega_c}(Y_i)$ – мера доверия к ω_c от вновь поступившего свидетельства (признака, комбинированного показателя и т.д.) Y_i к моменту, когда для всех предыдущих свидетельств $MD_{\omega_c}(j)$ уже определена; $MND_{\omega_c}(Y_q)$ – мера недоверия от вновь поступившего свидетельства Y_q .

Как показали результаты использования нечеткой логики принятия решений в медицинской практике, эксперты часто в качестве признаков и (или)

комбинированных показателей используют только такие, анализ которых свидетельствует в пользу класса ω_i .

Тогда, если в составе информативных признаков отсутствуют признаки, опровергающие версию ω_i , то $M_{\omega_i} = 0$, формула (2) модифицируется до выражения

$$KY_{\omega_i}(j+1) = KY_{\omega_i}(j) + KY_{\omega_i}(Y_i)[1 - KY_{\omega_i}(j)], \quad (4)$$

где $KY_{\omega_i}^*(Y_i)$ – коэффициент уверенности в ω_i от одного свидетельства (фактора) Y_i .

Смысл формулы (4) состоит в том, что эффект нового свидетельства (Y_i) в пользу гипотезы ω_i при уже известных свидетельствах сказывается на смещении KY_{ω_i} в сторону полной определенности на расстояние, зависящее от нового свидетельства. Важными свойствами приведенной формулы являются ее симметричность в том смысле, что порядок следования Y_i не имеет значения и движение к определенности KY_{ω_i} (МД или МНД) производится по мере накопления подкрепляющих свидетельств.

Таким образом, логика Е. Шортлифа легко воспринимается врачами-экспертами, часто соответствует существу решаемой задачи, однако ее логические возможности уступают логике, развиваемой Л. Заде и его учениками.

Повысить гибкость и мощность логики Е. Шортлифа, сохранив простоту синтеза соответствующих правил принятия решений, можно, объединив определенным образом эти два направления нечеткой логики. Предпосылкой такого объединения может послужить то, что функция принадлежности $\mu_{\omega_i}(Y_i)$ к классу ω_i с базовой переменной Y_i может рассматриваться как мера соответствия (доверия) нечеткому множеству, определяемому как класс ω_i . В свою очередь значение $\mu_{\omega_i}(Y_i)$ вычисленное в конкретной точке Y_i^* , можно рассматривать как коэффициент уверенности в гипотезе ω_i для свидетельства (информативного признака) Y_i . При такой интерпретации функций принадлежности выражение (4) модифицируется в выражение

$$KY_{\omega_i}(j+1) = KY_{\omega_i}(j) + \mu_{\omega_i}(Y_i)[1 - KY_{\omega_i}(j)]; \quad (5)$$

В этом выражении и далее при расчёте значений коэффициента уверенности имеется в виду, что $\mu_{\omega_i}(Y_i)$ рассчитывается для конкретного значения Y_i^* базовой переменной Y_i .

Функция принадлежности $\mu_{\omega_i}(Y_i)$ может быть синтезирована для одной или многих базовых переменных (информативных признаков) с использованием богатого арсенала средств нечеткой логики Л. Заде.

Таким образом, выражение (5) является объединяющим для двух подходов теории нечеткой логики принятия решений. Такое объединение позволяет расширить границы применимости каждого из них при выполнении перечисленных выше ограничений.

Результаты исследования и их обсуждение

На кафедре биомедицинской инженерии Юго-Западного университета г. Курска и на базе урологических отделений ОБУЗ КГ КБ СМП г. Курска с 2005 г. по настоящее время

разрабатываются и исследуются математические методы и средства, направленные на повышение эффективности прогнозирования, диагностики, профилактики и лечения урологических заболеваний, в том числе доброкачественной гиперплазии простаты, хронического простатита, мочекаменной болезни, пиелонефрита, пиелонефрита у беременных, травмы почек. На основании аппарата нечеткой логики принятия решений синтезированы решающие правила, на основании которых разработаны алгоритмы работы автоматизированной системы поддержки принятия решения врача-уролога. Синтезированные решающие правила проверены на контрольных выборках пациентов с известными исходами наблюдения, для которых рассчитывались коэффициенты уверенности и в последующем строились гистограммы распределения классов по значениям KY . Анализ гистограмм позволяет разделить результаты наблюдения на истинно положительные, истинно отрицательные, ложно положительные, ложно отрицательные.

На основании полученных данных рассчитываются показатели эффективности работы решающих правил. В результате проведенных исследований и вычислений нами были получены конкретные результаты, приведенные в таблице.

Анализ таблицы показывает хорошее совпадение врачебного и экспертного оценивания. Эти данные являются косвенным подтверждением практической пригодности методов автоматизированного оценивания. Однако в интерпретации результатов следует учитывать следующие моменты. В данном исследовании эталонным является лечебная тактика лечащего врача, с которым и сравниваются решения системы, при этом известно, что мнение и тактика врача не является абсолютной истинной, а процент врачебных ошибок достигает 30%, причем на долю субъективных ошибок приходится 60–70%. Поэтому реальные показатели работы решающих правил могут быть как выше, так и ниже приведенных. Другое построение исследования маловероятно, так как экспертная система является лишь консультантом лечащего врача, а все назначения пропускаются через «призму» врачебного восприятия. Поэтому, с одной стороны, невозможно провести «ослепление» групп, а с другой – создание выборки пациентов, леченных по жестко регламентированной системой рекомендациям, в связи с деонтологическим и правовым аспектами ответственности за последствия возможных ошибок системы.

Сводная таблица показателей качества прогнозирования и диагностики урологических заболеваний на основании синтезированных нечетких решающих правил

Задача	ДЧ	ДС	ПЗ ⁺	ПЗ ⁻	ДЭ
Прогнозирование возникновения хронического простатита	0,91	0,92	0,76	0,97	0,92
Прогнозирование обострения хронического простатита	0,83	0,95	0,79	0,96	0,92
Диагностика хронического простатита	0,97	0,97	0,98	0,96	0,97
Прогнозирование рецидива мочекаменной болезни	0,9	0,98	0,98	0,91	0,94
Диагностика мочекаменной болезни	0,98	0,97	0,97	0,98	0,97
Прогнозирование пиелонефрита беременных	0,9	0,91	0,89	0,92	0,91
Диагностика пиелонефрита и воспалительных осложнений у больных с травмой почки	0,95	0,94	0,98	0,84	0,96
Прогнозирование осложнений после ТУР простаты	0,85	0,88	0,88	0,86	0,87

Примечание. ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ПЗ⁺ – прогностическая значимость положительных результатов, ПЗ⁻ – прогностическая значимость отрицательных результатов, ДЭ – диагностическая эффективность.

Заключение

Использование предложенного метода синтеза нечетких решающих правил обеспечивает приемлемую в клинической практике эффективность прогноза и диагностики заболевания и позволяет осуществлять дифференцированный подход к выбору лечебных и профилактических мероприятий. Полученные показатели качества позволяют рекомендовать использовать синтезированные решающие правила для практического использования.

Список литературы

1. Воронцов И.М., Шаповалов В.В., Шерстюк Ю.М. Здоровье. Опыт разработки и обоснование применения автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья. – СПб.: ООО «ИПК Коста», 2006. – 432 с.
2. Дюк В.А., Эмануэль В.Л. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. – СПб.: Питер., 2003. – 183 с.
3. Михайлов И.В., Халилов М.А., Курочкина О.А., Ярош Т.Г., Снимщикова А.Д. Анализ структуры заболеваний с временной утратой трудоспособности лиц, проживающих в условиях напряженного магнитного поля, формируемого Курской магнитной аномалией // Вестник новых медицинских технологий (Электронное издание). – 2014. – № 1. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4934.pdf> (дата обращения 17.11.2014).
4. Михайлов И.В., Халилов М.А., Курочкина О.А., Ярош Т.Г., Снимщикова А.Д. Причины и структура первичного выхода на инвалидность лиц, проживающих в условиях напряженного магнитного поля // Вестник новых медицинских технологий (Электронное издание). – 2014. – № 1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4935.pdf> (дата обращения 17.11.2014).
5. Корневский Н.А. Теоретические основы биофизики акупунктуры с приложениями в биологии, медицине и экологии на основе нечетких сетевых моделей. – Курск: ОАО «ИПП «Курск», 2010. – 521 с.
6. Усков А.А., Кузьмин А.В. Интеллектуальные технологии управления. Искусственные нейронные сети и нечеткая логика. – М.: Горячая линия – телеком, 2004. – 143 с.
7. Bruce G. Buchanan, Edward H. Shortliffe. Rule-Based Expert Systems: The MYCIN Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project. Addison-Wesley Publishing Company. – Reading, Massachusetts, 1984. – P. 742.
8. Lotfi Asker Zadeh, George J. Klir Fuzzy sets, fuzzy logic, and fuzzy systems: selected papers. Google Books Result. Bo Yuan. 1996. Computers. 826 p.
9. Shortliffe E.H. Computer – Based medical Consultations: MYCIN. – New York: American Elsevier, 1976.

10. Zadeh L.A. Advances in Fuzzy Mathematics and Engineering Fuzzy Sets and Fuzzy information-Granulation Theory. – Beijing. Beijing Normal University Press, 2005.

References

1. Zdorove. Opyit razrabotki i obosnovanie primeneniya avtomatizirovannykh sistem dlya monitoringa i skriniruyushey diagnostiki narusheniy zdorovya / Vorontsov I.M., Shapovalov V.V., Sherstyuk Yu.M. SPb.: ООО «ИПК Коста», 2006. pp. 432.
2. Informatsionnyie tehnologii v mediko-biologicheskikh issledovaniyah / Dyuk V.A., Emanuel V.L., SPb.: Piter., 2003. pp. 183.
3. Mihaylov I.V., Halilov M.A., Kurochkina O.A., Yarosh T.G., Snimshchikova A.D. Analiz strukturyi zabolevaniy s vremennoy utratoy trudospobnosti lits, prozhivayuschiy v usloviyah napryazhennogo magnitnogo polya, formiruemogo Kurskoy magnitnoy anomaliey // Vestnik novyih meditsinskih tehnologiy (Elektronnoe izdanie). 2014. no. 1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4934.pdf> (data obrascheniya 17.11.2014)
4. Mihaylov I.V., Halilov M.A., Kurochkina O.A., Yarosh T.G., Snimshchikova A.D. Prichiny i struktura pervichnogo vyihoda na invalidnost lits, prozhivayuschiy v usloviyah napryazhennogo magnitnogo polya // Vestnik novyih meditsinskih tehnologiy (Elektronnoe izdanie). 2014. no. 1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4935.pdf> (data obrascheniya 17.11.2014)
5. Teoreticheskie osnovy biofiziki akupunkturyi s prilozheniyami v biologii, meditsine i ekologii na osnove nechetkikh setevyih modeley / Korenevskiy, N.A., Kursk: OAO «IPP «Kursk», 2010. pp. 521.
6. Uskov A.A., Kuzmin A.V. / Intelktualnyie tehnologii upravleniya. Iskusstvvennyie neyronnyie seti i nechetkaya logika, M: Goryachaya liniya telekom, 2004. p.143.
7. Bruce G. Buchanan, Edward H. Shortliffe. Rule-Based Expert Systems: The MYCIN Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project. Addison-Wesley Publishing Company. Reading, Massachusetts, 1984. pp. 742.
8. Lotfi Asker Zadeh, George J. Klir Fuzzy sets, fuzzy logic, and fuzzy systems: selected papers. Google Books Result. Bo Yuan. 1996. Computers. 826 p.
9. Shortliffe E.H. Computer Based medical Consultations: MYCIN, New York: American Elsevier, 1976.
10. Zadeh L.A. Advances in Fuzzy Mathematics and Engineering Fuzzy Sets and Fuzzy information-Granulation Theory. Beijing. Beijing Normal University Press. 2005.

Рецензенты:

Харди́ков А.В., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск;
Новиков А.В., д.м.н., врач-уролог урологического отделения № 2, ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Курск.

УДК 616.132.2-089-06:616.89-008.46/.47

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В., Можейко Е.Ю., Каскаева Д.С.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет»

им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, e-mail: stk99@yandex.ru

Представлен анализ когнитивных нарушений у больных с ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования. В настоящее время ишемическая болезнь сердца занимает ведущую позицию среди сердечно-сосудистых заболеваний как по причине смертности, так и по инвалидизации трудоспособного населения России. Операция коронарного шунтирования – является одним из наиболее радикальных способов лечения ишемической болезни сердца. Однако использование искусственного кровообращения при кардиохирургических вмешательствах довольно часто является причиной нейропсихологических осложнений. Более распространенной формой повреждения головного мозга является послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД). ПОКД – клинически проявляется в виде нарушения памяти, внимания и нарушения других высших корковых функций, подтвержденных данными нейропсихологического тестирования. Мы изучили встречаемость когнитивного дефицита и оценили его динамику после операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Для полного восстановления когнитивных функций необходимы комплексные реабилитационные мероприятия, касающиеся дооперационного – послеоперационного медикаментозного сопровождения и целенаправленной когнитивной стимуляции.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, искусственное кровообращение, когнитивные нарушения

LONG-TERM RESULTS OF COGNITIVE DISORDERS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

Petrova M.M., Prokopenko S.V., Eremina O.V., Mozheyko E.Y., Kaskaeva D.S.

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky,

Krasnoyarsk, e-mail: stk99@yandex.ru

The paper presents the analysis of cognitive disorders in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass surgery. At the present time ischemic heart disease has leading position among cardiac vascular diseases (the level of mortality and disability). The coronary artery bypass surgery is the most radical treatment method. But this method is the cause of neuropsychological complications. Post-operative cognitive dysfunction – disorder of memory, attention and some higher cortical functions confirmed by the neuropsychological testing. We studied the prevalence of cognitive deficit and evaluated its dynamics after coronary artery bypass surgery in the early and long-term period. The complex of rehabilitation measures: pre and post-surgical medicated monitoring and cognitive stimulation are necessary for complex recovery of cognitive function.

Keywords: coronary artery bypass surgery, bypass, cognitive disorders

Высокий уровень безопасности и клиническая эффективность традиционного аортокоронарного шунтирования (АКШ) не вызывает никаких сомнений, однако поиск резервов улучшения его результатов продолжается. По мере накопления новых данных возникает ряд вопросов, которые требуют решения или коррекции [1, 10]. Основным итогом КШ является повышение качества жизни пациентов, однако данное вмешательство, особенно с использованием ИК, ассоциируется с закономерно развивающимися осложнениями. Принципиально важными представляются два типа повреждения головного мозга: острое нарушение мозгового кровообращения, встречающееся у 2–4% пациентов, и когнитивные нарушения, наблюдающиеся по данным авторов, у 30–80% больных, перенесших КШ с использованием экстракорпорального кровообращения [3, 5, 9]. В настоящее время

выдвинута концепция послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) – когнитивные расстройства, развивающиеся в раннем и сохраняющиеся в позднем послеоперационном периоде [9].

В современной литературе до настоящего времени нет единого мнения о частоте, выраженности и причинах развития когнитивного дефицита в раннем послеоперационном периоде [3]. Ранее считалось, что в основе жалоб на снижение памяти и других когнитивных функций после АКШ лежит послеоперационная депрессия [11, 14, 17, 22]. В настоящее время получены сведения о других факторах, лежащих в основе патогенеза ПОКД. На развитие когнитивных нарушений влияют продолжительность ИК, температурный режим, параметры артериального давления (АД), интраоперационные эмболии. Когнитивные нарушения в первые дни после операции могут быть

связаны с отрицательным воздействием препаратов для общей анестезии и обезболивающих средств [11, 13, 15]. Несмотря на большое количество исследований, выполненных до настоящего времени, основная причина послеоперационного когнитивного снижения не установлена [11, 21]. В ряде последних проспективных исследований продемонстрировано, что у значительной части больных когнитивное снижение после АКШ является обратимым, и большинство пациентов возвращаются к исходному когнитивному статусу между 3-м и 12-м месяцами после операции [16, 18]. Тем не менее у 42% пациентов когнитивное снижение сохраняется спустя 5 лет и более после проведенного АКШ [2, 22].

Цель исследования состояла в изучении встречаемости когнитивного дефицита и оценке его динамики после операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Материалы и методы исследования

На базе ФГБУ ФЦССХ (г. Красноярск) обследовано 122 пациента (96 мужчин, 26 женщин) с диагнозом ИБС в возрасте от 37 до 70 лет, средний возраст $59,8 \pm 7,3$ лет. Всем пациентам проводилось обследование в четыре этапа: 1 этап – до оперативного лечения, 2 этап – на 8–10 сутки после операции КШ, 3 этап – через 6 месяцев после КШ, 4 этап – через 12 месяцев после оперативного лечения. Проводилось общесоматическое обследование; биохимическое исследование крови; методы функциональной диагностики (ЭХО-КГ, ДСсЦДК БЦА), неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование.

Диагноз ИБС верифицировался на основании критериев ВОЗ, наличия ангинозных болей в грудной клетке или их эквивалента, данных анамнеза, инструментальных методов исследования. Оценку функционального класса (ФК) стенокардии проводили по классификации Канадской ассоциации сердца и сосудов (CCS, 1976). Для оценки стадии сердечной недостаточности (СН) была использована классификация В.Х. Василенко – Н.Д. Стражеско (1935). Оценку функционального класса СН проводили по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1964). Тяжесть стенокардии соответствовала I–III функциональному классу (табл. 1).

Критериями включения в исследование были: возраст до 70 лет, планируемое коронарное шунтирование, согласие пациента на проведение исследования. Из исследования исключались пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, хронической почечной недостаточностью, онкопатологией, при сочетании ИБС с клапанными пороками сердца, с сахарным диабетом любого типа, фибрилляцией предсердий, стеноокклюзирующим поражением брахиоцефальных артерий, эпизодами острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Кроме того, предоперационные показатели по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination–MMSE) менее 24 и/или менее 11 баллов по батарее тестов лобной дисфункции (Frontal

Assessment Battery – FAB) были причиной исключения из настоящего исследования.

Больные были обследованы с использованием стандартной схемы неврологического осмотра. Когнитивный дефицит выявляли по шкале MMSE, согласно которой количество баллов < 28 свидетельствует о наличии умеренного когнитивного расстройства. Состояние когнитивных функций оценивали с помощью батареи тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB), теста рисования часов, исследования умственной работоспособности и психического темпа (таблицы Шульте), непосредственного и отсроченного воспроизведения слухового и зрительного материала, теста ассоциаций (семантическая речевая активность). Методика «Заучивание 10 слов» проводилась в несколько этапов: 1 этап – с первого предъявления, 2 этап – суммарное воспроизведение в 5 повторениях, 3 этап – отсроченное воспроизведение. Эмоциональное состояние больных оценивали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Всем пациентам выполняли операцию КШ в условиях ИК. Анестезию и перфузию проводили по стандартной схеме. Длительность ИК составила $75,9 \pm 2,64$ мин, время пережатия аорты $42,0 \pm 2,09$ мин. Дооперационный клинико-анамнестический статус пациентов представлен в табл. 1.

Таблица 1

Исходная клинико-анамнестическая характеристика пациентов, перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения

Показатель	Пациенты (n = 122)
Средний возраст (годы)	$59,8 \pm 7,28$
ИМТ (кг/м ²)	$30,0 \pm 0,43$
Давность ИБС (лет)	$5,34 \pm 0,16$
Функциональный класс стенокардии	
I–II	63 (52%)
III	59 (48%)
ПИКС	91 (74%)
Образование	
Начальное	30 (25%)
Среднее	57 (47%)
Высшее	35 (28%)

Как следует из представленной таблицы, средний возраст больных составил $59,8 \pm 7,28$ лет, давность ИБС – $5,34 \pm 0,16$ лет. Большая часть больных имела среднее образование, 47%.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами непараметрической статистики при помощи программы Statistica 6.0 (Statsoft Russia). В сравнительном анализе для проверки гипотезы о различии двух зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, для независимых выборок – критерий Манна – Уитни. Для исследования взаимосвязи

количественных признаков использовали непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Операция КШ приводила к улучшению клинического состояния всех пациентов, увеличению толерантности к физической нагрузке, улучшению систолической функции миокарда. Все больные были выписаны в удовлетворительном состоянии на 10–15 сутки.

При обследовании сердечно-сосудистой системы у пациентов при дуплексном сканировании сонных и позвоночных артерий выявлены признаки атеросклероза без гемодинамически значимых изменений.

При исследовании показателей центральной гемодинамики прослеживается схожая направленность изменений показателей УО (ударный объем) и ФВ (фракция выброса) левого желудочка в раннем и позднем послеоперационном периоде, через 3 месяца. В раннем послеоперационном периоде происходит достоверное снижение УО, ФВ, что мы связываем с послеоперационной хирургической «травмой» и следствием применения искусственного кровообращения. Однако через 12 месяцев после проведенной операции КШ мы увидели улучшение показателей УО и ФВ, вероятно, связанное с улучшением коронарного кровотока, адаптационными процессами к расширению физической активности и уменьшением влияния послеоперационной хирургической «травмы» (табл. 2).

тов снижения показателей на 20% от нормы в 2-х и более тестах. Таким образом, среди всех обследованных до операции пациентов снижение когнитивных функций отмечалось у 48,3% (59/122).

Нейропсихологическая характеристика когнитивных расстройств, наличие факторов сосудистого риска, особенности течения и данные МРТ головного мозга позволяли установить сосудистый характер выявленных когнитивных нарушений. Основной профиль когнитивного дефицита был представлен расстройством исполнительных функций (по шкале FAB, таблице Шульте, теста рисования часов) при относительной сохранности зрительно-пространственного гнозиса, запоминания.

При общем неврологическом осмотре до операции были выявлены изменения практически у всех включенных в исследование пациентов. Жалобы на снижение памяти выявлены в 51,6% (63/122), снижение работоспособности выявлено у 52% (64/122), жалобы на головокружение, головную боль, нарушение равновесия, шаткость походки встречались у 35% (43/122). Эти явления сопровождались хотя и легкими, но достаточно стойкими объективными неврологическими расстройствами в виде оживления сухожильных рефлексов, дискоординаторных явлений, симптомов орального автоматизма.

Исходная оценка когнитивного статуса пациентов на 1 этапе была стандартизирована нейропсихологическими шкалами – MMSE, FAB. Средний балл по шкалам составил $27,6 \pm 1,49$ и $16,2 \pm 1,33$ баллов, что соответствует умеренным когнитивным расстройствам.

Таблица 2

Результаты эхокардиографического обследования до и после оперативного лечения

Показатель (единица измерения)	Группа наблюдения (n = 122)			
	до операции	после операции	через 6 месяцев после КШ	через 12 месяцев после КШ
УО (см)	$64,5 \pm 12,4$	$58,6 \pm 14,1$	$61,8 \pm 11,2$	$62,1 \pm 11,4$
	$p = 0,00$ $p = 0,01$ $p = 0,821$			
ФВ (%)	$51,7 \pm 9,36$	$48,2 \pm 7,74$	$51,3 \pm 6,85$	$54,0 \pm 3,91$
	$p = 0,00$ $p = 0,004$ $p = 0,000$			
КДО	$129,2 \pm 30,2$	$124,2 \pm 30,1$	$122,6 \pm 31,8$	$112 \pm 28,3$
	$p = 0,002$ $p = 0,90$ $p = 0,000$			
КСО	$64,1 \pm 26,2$	$64,6 \pm 22,6$	$60,9 \pm 24,4$	$53,0 \pm 18,1$
	$p = 0,24$ $p = 0,33$ $p = 0,000$			

В ходе нейропсихологического тестирования на 1 этапе исследования заключение о наличии когнитивных нарушений устанавливалось в случае выявления у пациен-

тов При обследовании пациентов на 2 этапе, на 8–10 сутки после операции, получены следующие результаты. Нейропсихологическое тестирование, проведенное

на 8–10 сутки после операции, выявило наличие признаков ПОКД у 80,3 % пациентов (98/122), тогда как отсутствие наблюдалось лишь у 19,7%. Характеристика нейропсихологических нарушений представлена в табл. 3. Как видно из представленной таблицы, ухудшение затрагивало различные когнитивные домены и отмечалось по всем используемым шкалам оценки КФ.

Снижение показателя общего когнитивного статуса по шкале MMSE на 8–10 день после КШ было статистически значимым. До оперативного вмешательства уровень когнитивных нарушений по шкале MMSE составил $27,6 \pm 1,49$ балла, после – $26,8 \pm 1,49$ балла. Проведена оценка нейропсихологических нарушений по отдельным субшкалам MMSE. Наиболее значимым оказалось снижение уровня выполнения субтестов «внимание и счет»: показатели до операции КШ составили – $3,92 \pm 0,1$ балла, на 8–10 сутки – $3,52 \pm 0,011$ балла ($p = 0,001$); и субтеста «память»: $2,02 \pm 0,07$ балла до операции, на 8–10 сутки – $1,79 \pm 0,07$ балла ($p = 0,009$).

Общий показатель по шкале FAB после оперативного лечения характеризуется снижением. Так, по субтестам отмечались следующие изменения: нарушения динамической организации двигательного акта в субтесте «усложненная реакция выбора» до операции $2,85 \pm 0,03$ балла, после $2,65 \pm 0,04$ балла ($p = 0,003$); в субтесте «концептуализация» до оперативного лечения $2,86 \pm 0,03$ балла, после $2,66 \pm 0,04$ ($p < 0,001$); в субтесте «динамический праксис» до операции $2,18 \pm 0,07$, на 8–10 сутки после оперативного лечения $2,23 \pm 0,06$ ($p < 0,001$).

Мнестические нарушения, выявляемые у больных на 8–10 сутки после КШ, проявлялись снижением слухоречевой памяти. В тесте на заучивание 10 слов у пациентов отмечалось уменьшение объема активного воспроизведения вербального материала. При исследовании слухоречевой памяти отмечается снижение общего количества слов в пяти попытках, а также продуктивность отсроченного воспроизведения. В послеоперационном периоде при запоминании вербального материала пациенты имели тенденцию к более низкой избирательности при отсроченном воспроизведении, чем при непосредственном.

При исследовании зрительной памяти (заучивание списка из пяти коротких слов) в послеоперационном периоде выявлено статистически значимое снижение непосредственного и отсроченного воспроизведения зрительного материала. Кроме того, отмечалось значительное снижение

количества категориальных ассоциаций после операции. Ухудшение функции внимания после проведенного КШ характеризовалось увеличением времени выполнения пробы Шульте.

На третьем этапе исследования проведено обследование пациентов через 6 месяцев после КШ. Доля пациентов с наличием когнитивных нарушений через 6 месяцев после операции составила 65,5 % (80/122), при этом наиболее значимый регресс отмечался по шкалам памяти: при общем запоминании 10 слов с пяти попыток ($p < 0,001$), а также при отсроченном воспроизведении ($p = 0,01$). Отмечалась также положительная динамика по шкалам MMSE, FAB в тесте рисования часов ($p < 0,001$).

Сохранялись нарушения зрительной памяти (тест на запоминание 5 слов), не было признаков восстановления и при исследовании ассоциативного мышления, внимания (таблица Шульте).

Таким образом, через 6 месяцев после КШ послеоперационные когнитивные нарушения до конца не восстановились (табл. 3).

На заключительном четвертом этапе исследования, через 12 месяцев после коронарного шунтирования, наличие признаков ПОКД отмечалось у 59 % (72/122) ($p > 0,05$). При неврологическом осмотре жалобы на снижение памяти предъявляли 56,5 % (69/122), на снижение умственной работоспособности 45,9 % (56/122), жалобы на головокружение, головную боль, нарушение равновесия, шаткость походки встречались у 21 % (26/122).

Через 12 месяцев после оперативного лечения по сравнению с 6 месяцами обращает на себя внимание статически значимое улучшение по шкалам MMSE ($p < 0,001$), FAB ($p < 0,001$), теста рисования часов ($p < 0,001$), тест Шульте ($p = 0,0024$), непосредственное воспроизведение при оценке вербальной памяти ($p = 0,0046$), общее количество слов при запоминании 10 слов ($p < 0,001$). Несмотря на выявленные улучшения по показателям когнитивных тестов, большинство из них не достигли дооперационного уровня к 12 месяцу после КШ. Полностью нормализовались только показатели по тесту рисования часов.

С целью выявления взаимосвязей полученных данных проведенный корреляционный анализ по методу Спирмена показал, что с увеличением возраста ухудшались результаты тестирования по тесту рисования часов ($r = -0,45$, $p < 0,05$). Со временем искусственного кровообращения корреляционный анализ зависимости не выявил.

Таблица 3

Динамика показателей когнитивных функций
после коронарного шунтирования ($M \pm m$)

Нейропсихологический тест		Группа наблюдения ($n = 122$)			
		до операции	после операции	через 6 месяцев после КШ	через 12 месяцев после КШ
MMSE		27,6 ± 1,49	26,8 ± 1,79	27,1 ± 1,77	27,4 ± 1,26
		p < 0,001 p < 0,001 p < 0,025			
FAB		16,2 ± 1,33	15,2 ± 1,17	15,8 ± 0,09	15,9 ± 0,83
		p = 0,001 p < 0,001 p < 0,001			
Тест рисования часов		9,2 ± 0,81	8,6 ± 1,09	8,88 ± 0,08	9,2 ± 0,67
		p < 0,001 p < 0,001 p < 0,001			
Проба на запоминание 10 слов	1 этап	5,8 ± 1,31	5,2 ± 1,01	5,31 ± 0,08	5,57 ± 0,86
		p < 0,001 p = 0,362 p = 0,04			
	2 этап	37,9 ± 4,8	31,7 ± 5,2	33,0 ± 0,29	36,5 ± 3,17
		p < 0,001 p < 0,001 p < 0,001			
	3 этап	5,7 ± 1,29	4,91 ± 1,08	5,25 ± 1,13	5,5 ± 1,1
		p < 0,001 p = 0,01 p = 0,08			
Зрительное запоминание, непосредственное отсроченное воспроизведение		4,2 ± 0,68	3,9 ± 0,81	4,0 ± 0,05	4,1 ± 0,67
		p < 0,001 p = 0,33 p = 0,289			
		3,46 ± 0,91	2,75 ± 0,93	3,1 ± 0,77	3,2 ± 0,67
		p < 0,001 p = 0,48 p = 0,0046			
Тест ассоциации		17,5 ± 2,6	16,4 ± 2,86	17,0 ± 2,02	17,2 ± 1,54
		p < 0,001 p = 0,504 p = 0,81			
Тест Шульце		49,2 ± 16,7	56,3 ± 17,0	55,6 ± 12,8	52,8 ± 6,6
		p < 0,001 p = 0,40 p = 0,002			

Примечание. *Статистически значимым принимался уровень различий при значении $p < 0,05$, тест Вилкоксона.

Выводы

Когнитивные функции после операции являются частым осложнением. ПОКД значительно варьируются, но могут быть выше, чем 50–70%. На 7 сутки после операции когнитивные нарушения снижаются до 30–50%. Тем не менее когнитивная дисфункция сохраняется в течение 5 лет в 40% случаев [12, 19]. Тем не менее исследованию когнитивного статуса больных, перенесших КШ, не придается должного значения. До сих пор отсутствует единая позиция в отношении послеоперационной когнитивной дисфункции, несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие значимость данной проблемы [20, 21, 22]. В настоящее время отсутствуют единые методологические подходы к диагностике ПОКД. Однако не вызывает сомнения тот факт, что для выявления ПОКД наиболее точным методом диагностики является нейропсихологическое тестирование, которое включает тесты, по-

зволяющие обнаружить легкие изменения в разных когнитивных сферах [4, 6, 7, 8].

Обязательным компонентом высокотехнологичного кардиохирургического лечения являются мультидисциплинарные реабилитационные мероприятия, требующие активного сотрудничества больного и специалиста, а также сознательной целенаправленной и дисциплинированной деятельности пациента по изменению своего поведения, стиля жизни и уровня физической активности.

В результате проведенного исследования операция КШ у большинства пациентов привела к снижению функционального класса стенокардии, к улучшению сократительной функции миокарда уже через 12 месяцев после операции, что подтверждалось увеличением ФВ, УО.

По нашим данным до операции когнитивные нарушения были выявлены у 48,3%, через год после коронарного шунтирования ПОКД составили 59%. Таким образом,

через год после операции коронарного шунтирования у 10,7% пациентов когнитивные функции не восстановились до исходного уровня. Эти данные согласуются с опубликованной статистикой стойких послеоперационных когнитивных нарушений.

Несмотря на существующие исследования, утверждающие полностью обратимый характер послеоперационной когнитивной дисфункции, не вызывает сомнения необходимость проведения новых исследований, касающихся возможной профилактики данного осложнения и лечения с целью более раннего восстановления когнитивного дефицита, связанного с операцией КШ.

Вероятно, для полного восстановления когнитивных функций необходимы комплексные реабилитационные мероприятия, касающиеся дооперационного планирования вида и объема вмешательства, а также до-, интра- и послеоперационного медикаментозного сопровождения и целенаправленной когнитивной стимуляции.

Список литературы

1. Арутюнов Э.В., Бобырев С.Е., Евсюков В.В., Сейидов В.Г., Фисун А.Я., Лjubчук И.В. Отдаленные результаты коронарного шунтирования в течение 5 лет наблюдения. Факторы влияющие на рецидив стенокардии после коронарного шунтирования // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. XII, № 3. – С. 87–89.
2. Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н., Кашталап В.В., Коломынцева И.С., Сизова И.Н., Волькова М.А., Шибанова И.А. Роль субклинического воспаления в прогрессировании мультифокального атеросклероза в течение года после инфаркта миокарда // Кардиология. – 2014. – Т. 54. – № 8. – С. 19–25.
3. Бузиашвили Ю.И., Амбатьелло С.Г., Алексахина Ю.А., Пашенков М.В. Влияние искусственного кровообращения на состояние когнитивных функций у больных ишемической болезнью сердца // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2005. – Т. 105, № 1. – С. 30–35.
4. Еремина О.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А. Актуальность проблемы когнитивной дисфункции у больных артериальной гипертензией // Сибирское медицинское обозрение. – 2006. – № 4. – С. 3–10.
5. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В., Смергина Е.Г., Ганкин М.И., Фурсов А.А., Алексеевич Г.Ю., Можейко Е.Ю., Кузнецова О.О. Применение цитиколина после операции коронарного шунтирования // Врач. – 2014. – № 8. – С. 75–78.
6. Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Еремина О.В. Характеристика когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 36–39.
7. Петрова М.М., Еремина О.В., Каскаева Д.С. Клиника и диагностика когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 28–32.
8. Прокопенко С. В., Черных Т. В., Можейко Е. Ю., Корягина Т. Д., Каскаева Д. С. Оценка когнитивных нарушений и эффективность их коррекции // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 2. – С. 59–63.
9. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Мамонтова А.С., Сырова И.Д., Малеева О.В., Барбараш О.Л. Структура когнитивных нарушений и динамика биоэлектрической активно-

сти мозга после реваскуляризации миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 8 (112). – С. 57–62.

10. Шумков К.В., Лифтерова Н.П., Какучая Т.Т., Смирнова Ю.Ю., Полунина А.Г., Воеводина В.М., Мерзляков В.Ю., Голухова Е.З., Бокерия Л.А. Аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения на работающем сердце: сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов и послеоперационных осложнений (нарушений ритма сердца, когнитивные и неврологические расстройства, реологические особенности и состояние системы гемостаза) // Креативная кардиология. – 2009. – № 1. – С. 28–50.

11. Шрадер Н.И., Шайбакова В.Л., Лихванцева В.В., Левиков Д.И., Левин О.С. Неврологические осложнения артокоронарного шунтирования // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 3. – С. 76–81.

12. Elwood P.C., Pickering J. Vascular disease and cognitive function in older men in the Caerphilly cohort // Age Ageing. – 2002. – № 1. – P. 43–48.

13. Johnson R.G. Abnormal neuropsychometrics early after coronary artery bypass grafting // Crit. Care Med. – 2000. – № 6. – P. 2142–2143.

14. Keith J.R., Puente A.E. Assessing postoperative cognitive change after cardiopulmonary bypass surgery // Neuropsychology. – 2002. – № 3. – P. 411–421.

15. Kincaid E.H., Jones T.J. Processing scavenged blood with a cell saver reduces cerebral lipid microembolization // Ann. Thorac. Surg. – 2000. – № 70. – P. 1296–1300.

16. Mullges W., Berg D. Early natural course of transient encephalopathy after coronary artery bypass grafting // Crit. Care Med. – 2000. – № 28. – P. 1808–1811.

17. Maekawa K., Goto T., Baba T., Yoshitake A., Morishita S., Koshiji T. Abnormalities in the brain before elective cardiac surgery detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging // Ann. Thorac. Surg. – 2008. – № 86. – P. 1563–1569.

18. Mozheyko E.Y., Prokopenko S.V., Petrova M.M., Koryagina T.D., Kaskaeva D.S., Chernykh T.V., Shvetzova I.N., Bezdenezhnikh A.F. Correction of post-stroke cognitive impairments using computer programs // Journal of the Neurological Sciences. – 2013. – Vol. 325, № 1–2. – P. 148–153.

19. Newman M.F., Mathew J.P., Grocott H.P. Central nervous system injury associated with cardiac surgery // Lancet. – 2006. – № 368. – P. 694–703.

20. Potter G.G., Plassman B.L. Age effects of coronary artery bypass graft on cognitive status change among elderly male twins // Neurology. – 2004. – № 63. – P. 2245–2249.

21. Rudolph J.L., Schreiber K.A., Culley D.J., McGlinchey R.E., Crosby G., Levisky S., Marcantonio E.R. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systemic review // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2010. – № 54. – P. 663–677.

22. Selnes O.A., Gottesman R.F., Grega M.A., Baumgartner W.A., Zeger S.L., McKhann G.M. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery // N. Engl. J. Med. – 2012. – № 366. – P. 250–257.

References

1. Arutjunov Je.V., Bobyrev S.E., Evsjukov V.V., Sejidov V.G., Fison A.Ja., Ljubchuk I.V. Otdalennye rezultaty koronarnogo shuntirovanija v techenie 5 let nabljudenija. Faktory vlijajushhie na recidiv stenokardii posle koronarnogo shuntirovanija // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2006. T. III, no. 3. pp. 87–89.
2. Barbarash O.L., Usolceva E.N., Kashtalap V.V., Kolomynceva I.S., Sizova I.N., Volykova M.A., Shibanova I.A. Rol subklinicheskogo vospalenija v progressirovanii multifokalnogo ateroskleroza v techenie goda posle infarkta miokarda // Kardiologija. 2014. T. 54. no. 8. pp. 19–25.

3. Buziashvili Ju.I., Ambatello S.G., Aleksahina Ju.A., Pashhenkov M.V. Vliyanie iskusstvennogo krovoobrashhenija na sostojanie kognitivnyh funkcij u bolnyh ishemicheskoj bolezni serdca // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. Korsakova. 2005. T. 105, no. 1. pp. 30–35.
4. Eremina O.V., Petrova M.M., Shnajder N.A. Aktualnost problemy kognitivnoj disfunkcii u bolnyh arterialnoj gipertoniej // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2006. no. 4. pp. 3–10.
5. Petrova M.M., Prokopenko S.V., Eremina O.V., Smerina E.G., Gankin M.I., Fursov A.A., Alekseevich G.Ju., Mozhejko E.Ju., Kuznecova O.O. Primenenie citikolina posle operacii koronarnogo shuntirovanija // Vrach. 2014. no. 8. pp. 75–78.
6. Petrova M.M., Shnajder N.A., Eremina O.V. Harakteristika kognitivnyh narushenij u bolnyh arterialnoj gipertoniej // Kardiologicheskaja terapija i profilaktika. 2008. T. 7, no. 2. pp. 36–39.
7. Petrova M.M., Eremina O.V., Kaskaeva D.S. Klinika i diagnostika kognitivnyh narushenij u bolnyh arterialnoj gipertenziej // Problemy zhenskogo zdorovja. 2010. T. 5, no. 3. pp. 28–32.
8. Prokopenko S.V., Chernyh T.V., Mozhejko E.Ju., Korjagina T.D., Kaskaeva D.S. Ocenka kognitivnyh narushenij i jeffektivnost ih korekcii // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2012. no. 2. pp. 59–63.
9. Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Mamontova A.S., Syrova I.D., Maleva O.V., Barbarash O.L. Struktura kognitivnyh narushenij i dinamika bioelektricheskoj aktivnosti mozga posle revaskularizacii miokarda // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2014. no. 8 (112). pp. 57–62.
10. Shumkov K.V., Lifterova N.P., Kakuchaja T.T., Smirnova Ju.Ju., Polunina A.G., Voevodina V.M., Merzljakov V.Ju., Goluhova E.Z., Bokerija L.A. Aortokoronarnoe shuntirovanie v uslovijah iskusstvennogo krovoobrashhenij jai na rabotajushhem serdce: sravnitelnyj analiz blizhajshih i otdalennyh rezultatov i posleoperacionnyh oslozhnenij (narushenij ritma serdca, kognitivnye i nevrologicheskie rasstrojstva, reologicheskie osobenosti i sostojanie sistemy gemostaza) // Kreativnaja kardiologija. 2009. no. 1. pp. 28–50.
11. Shrader N.I., Shajbakova V.L., Lihvanceva V.V., Levikov D.I., Levin O.S. Nevrologicheskie oslozhnenija artokoronarnogo shuntirovanija // Zhurnal nevrologii i psikiatrii. 2012. no. 3. pp. 76–81.
12. Elwood P.C., Pickering J. Vascular disease and cognitive function int older men in the Caerphilly cohort // Age Ageing. 2002. no. 1. pp. 43–48.
13. Johnson R.G. Abnormal neuropsychometrics early after coronary artery bypass grafting // Crit. Care Med. 2000. no. 6. pp. 2142–2143.
14. Keith J.R., Puente A.E. Assessing postoperative cognitive change after cardiopulmonary bypass surgery // Neuropsychology. 2002. no. 3. pp. 411–421.
15. Kincaid E.H., Jones T.J. Processing scavenged blood with a cell saver reduces cerebral lipid microembolization // Ann. Thorac. Surg. 2000. no. 70. pp. 1296–1300.
16. Mullges W., Berg D. Early natural course of transient encephalopathy after coronary artery bypass grafting // Crit. Care Med. 2000. no. 28. pp. 1808–1811.
17. Maekawa K., Goto T., Baba T., Yoshitake A., Morishita S., Koshiji T. Abnormalities in the brain before elective cardiac surgery detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging // Ann. Thorac. Surg. 2008. no. 86. pp. 1563–1569.
18. Mozheyko E.Y., Prokopenko S.V., Petrova M.M., Koryagina T.D., Kaskaeva D.S., Chernykh T.V., Shvetzova I.N., Bezdenezhnih A.F. Sorrection of post-stroke cognitive impairments using computer programs // Journal of the Neurological Sciences. 2013. Vol. 325, no. 1–2. pp. 148–153.
19. Newman M.F., Mathew J.P., Grocott H.P. Central nervous system injury associated with cardiac surgery // Lancet. 2006. no. 368. pp. 694–703.
20. Potter G.G., Plassman B.L. Age effects of coronary artery bypass graft on cognitive status change among elderly male twins // Neurology. 2004. no. 63. pp. 2245–2249.
21. Rudolph J.L., Schreiber K.A., Culley D.J., McGlinchey R.E., Crosby G., Levisky S., Marcantonio E.R. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systemic review // Acta Anaesthesiol. Scand. 2010. no. 54. pp. 663–677.
22. Selnes O.A., Gottesman R.F., Grega M.A., Baumgartner W.A., Zeger S.L., McKhann G.M. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery // N. Engl. J. Med. 2012. no. 366. pp. 250–257

Рецензенты:

Барбараш О.Л., д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово;

Гарганеева Н.П., д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск.

УДК 616.921.5

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛИМФОЦИТОВ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ

¹Сергеева И.В., ¹Камзалакова Н.И., ¹Тихонова Е.П., ¹Зотина Г.П., ²Алимов А.Д.

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России, Красноярск, e-mail: rector@krasgmu.ru;

²КГБОУ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича», Красноярск, e-mail: kmkbsmp@g-service.ru

Внутриклеточный метаболизм лимфоцитов регулируется широким набором ферментов, и это обеспечивает возможность выполнения клетками многообразных специфических функций. Проявление ими функциональных возможностей в полном объеме лимфоцитов возможно лишь при соответствующем состоянии внутриклеточного обмена. При формировании иммунного ответа изменяется активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов, а также липидный спектр их структурных элементов – параметров, определяющих функциональные возможности клеток. Результаты изучения этих изменений позволяют использовать указанные показатели для оценки течения иммунопатологического процесса и в целом состояния иммунной системы человека. На сегодняшний день изучена активность различных ферментов и липидный спектр не только суммарной популяции лимфоцитов периферической крови, но и отдельно в Т- и В-лимфоцитах. Установлено, что эти клеточные популяции различаются по ряду ферментных и липидных параметров. Активность ферментов в лимфоцитах является весьма чувствительным показателем их состояния, они используются для дифференциальной диагностики и разработки прогноза течения заболеваний.

Ключевые слова: лимфоцит, метаболизм, функциональное состояние

STRUCTURAL RELATIONSHIP METABOLIC PARAMETERS OF LYMPHOCYTES AND THEIR FUNCTIONAL STATE

¹Sergeeva I.V., ¹Kamzalakova N.I., ¹Tikhonova E.P., ¹Zotina G.P., ²Alimov A.D.

¹Krasnoyarsk State Medical University. V.F. Voyno-Yasenevsky, Krasnoyarsk, e-mail: rector@krasgmu.ru;

²Krasnoyarsk Interdistrict Hospital ambulance behalf of N.S. Karpovich, Krasnoyarsk, e-mail: kmkbsmp@g-service.ru

Intracellular metabolism is regulated by a wide range of lymphocyte enzymes and it provides the ability to perform specific functions of multiple cells. Manifestation of features in full lymphocytes is possible only if the corresponding state of intracellular metabolism. When the immune response varies lymphocyte activity of intracellular enzymes and lipid profile of the structural elements – parameters that determine the functionality of the cells. The results of the study of these changes allow you to use these indicators to assess the current immunopathological process in general and the state of the human immune system. To date, the activity of various enzymes is studied lipid and not only the total population of peripheral blood lymphocytes, but separately in the T- and B-lymphocytes. It was established that these cell populations differ in a number of enzyme and enzymes in lipid parametov. Aktivnost lymphocytes are highly sensitive indicators of status, they are used for the differential diagnosis and prognosis of disease development.

Keywords: lymphocyte, metabolism, functional condition

Внутриклеточный метаболизм лимфоцитов регулируется широким набором ферментов, и это обеспечивает возможность выполнения клетками многообразных специфических функций [2, 10]. Проявление ими функциональных возможностей в полном объеме лимфоцитов возможно лишь при соответствующем состоянии внутриклеточного обмена [11].

При формировании иммунного ответа изменяется активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов, а также липидный спектр их структурных элементов – параметров, определяющих функциональные возможности клеток. Результаты изучения этих изменений позволяют использовать

указанные показатели для оценки течения иммунопатологического процесса и в целом состояния иммунной системы человека [3, 5, 10]. На сегодняшний день изучена активность различных ферментов и липидный спектр не только суммарной популяции лимфоцитов периферической крови [4], но и отдельно в Т- и В-лимфоцитах. Установлено, что эти клеточные популяции различаются по ряду ферментных и липидных параметров [4].

Активность ферментов в лимфоцитах является весьма чувствительным показателем их состояния, они используются для дифференциальной диагностики и разработки прогноза течения заболеваний [5].

Результаты исследования и их обсуждение

Генетически детерминированные дефекты внутриклеточных ферментов могут являться причиной врожденных иммунодефицитных состояний [3]. Например, известен иммунодефицит, развивающийся в результате недостаточной активности ферментов пуринового обмена [2, 7], приводящей к избыточному накоплению АТФ в клетке, что препятствует созреванию Т-лимфоцитов. Обнаружено также, что увеличение содержания АТФ в «метаболически здоровых» Т-лимфоцитах при инкубации с аденозином приводит к подавлению их Е-розеткообразующей функции [11].

Врожденные или приобретенные ферментопатии вызывают поражение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, приводя к развитию тяжелых комбинированных иммунодефицитных состояний [2, 3]. Так, при врожденной ферментопатии по Г6ФДГ скорость реакции бласттрансформации лимфоцитов значительно замедлена, хотя розеткообразующая способность Т- и В-лимфоцитов повышена [8, 9]; у таких людей выявлена предрасположенность к инфекционным заболеваниям. Изучена активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов при ЛОР-патологии, пневмониях, аутоиммунных болезнях, вирусных гепатитах, у больных с генерализованной гнойно-хирургической инфекцией, урологической патологией.

Наибольшей информативностью для изучения метаболизма иммунокомпетентных клеток обладают окислительно-восстановительные ферменты, так как они, являясь переносчиками электронов, осуществляют ключевые реакции обмена, участвуют в сопряженных процессах [2]. При поражении лимфоцитов герпесвирусами отмечается снижение активности ЛДГ, МДГ, ГДГ, ГР и повышение Г6ФДГ [8, 9, 12, 13]. Показаны изменения активности дегидрогеназ лимфоцитов при тиреоидите, гепатите, туберкулезе.

Энзиматические показатели отражают специфические реакции обмена лимфоцитов на антигенные раздражения, перестройки внутриклеточных процессов под влиянием регуляторных воздействий организма, что изменяет силу и характер корреляционных связей между активностью ферментов, причем наиболее тесные из них отмечены для митохондриальных ферментов, а более слабые – между ли-

зосомальными ферментами и дегидрогеназами. По мере утяжеления патологического процесса отмечается увеличение корреляционных связей между активностью отдельных ферментов [5, 7].

Изменения мембранных клеточных структур являются одним из патогенетических механизмов при воспалительных и дистрофических процессах. Они приводят к нарушению жизнедеятельности любых, в том числе и иммунокомпетентных клеток, и развитию тяжелых заболеваний [5, 7]. Структурная организация биомембран, состоящих из липидного бислоя, белков-ферментов и рецепторов, связана с их физико-химическими свойствами и оказывает влияние на функцию клеток [10]. С помощью мембран клетки взаимодействуют с окружающей средой, а при разрушении рецепторов и инактивации ферментов нарушаются и регуляторные системы, связанные с мембранами [2].

Липидный бислой является основным элементом клеточной мембраны, важную роль в нем играют фосфолипиды, которые определяют ее вязкость, способность клеток к миграции, фагоцитозу, пиноцитозу и слипанию [4]. Благодаря фосфолипидам, мембрана проницаема для воды и различных молекул, через нее происходит активный транспорт ионов, обеспечиваемый системой мембранных АТФаз. Активность ряда ферментов (цитохромоксидазы, мембранных дегидрогеназ, 5-нуклеотидазы и других) снижается, если в мембранах значительно уменьшается количество фосфолипидов [4]. Одни ферменты требуют присутствия определенного фосфолипида – обладают абсолютной специфичностью, другие – частичной, и их активность регулируется группой фосфолипидов. Так, наличие фосфатидилсерина оказывает значительное влияние на активность Na-K-АТФ-азы, моноаминоксидазы митохондрий и пируватдегидрогеназы. Активность цитохрома Р-450 определяет фосфатидилхолин, глюкозо-6-фосфатазы – фосфатидилэтаноламин [8, 9], от соотношения фосфатидилэтаноламин/фосфатидилхолин и насыщенности жирных кислот в мембране зависит активность ферментов дыхательной цепи [2]. Постоянство состава фосфолипидов в мембранах человека имеет генетическую основу. Они выполняют функции связующего звена между мембранными рецепторами и системой аденилатциклаз, участвуют в функционировании клетки,

изменяют подвижность рецепторов или даже выполняют их роль [10].

На плазматической мембране лимфоцитов экспрессировано большое количество рецепторов [2, 3]. Они необходимы при взаимодействии различных клеток иммунной системы для выполнения уникальной функции лимфоцитов – распознавания «своего и чужого». На уровне мембраны происходит «узнавание» антигена, формируется сигнал, который включает изменения внутриклеточного метаболизма и приводит к активации их пролиферации и дифференцировки [3, 10]. Рецепторный аппарат лимфоцитов обеспечивает взаимодействие клеток иммунной системы, согласованность ее работы с другими системами организма. Подтверждена связь между мембранными липидами и способностью лимфоцитов реагировать на внешние сигналы.

Липиды определяют одно из важнейших свойств мембран – текучесть, которая зависит от соотношения холестерина и фосфолипидов. Избыток холестерина повышает микровязкость липидного бислоя, влияет на функциональное состояние клеток, что проявляется в изменении активности в них ферментов, например, снижает активность Na-K-АТФаз [13]. Количество холестерина в мембранах связано с уровнем в плазме крови липопротеидов, причем липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) экстрагируют холестерин из мембран, а липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) способствуют его внедрению в мембраны [4]. Например, при генерализованной гнойно-хирургической инфекции концентрации холестерина, ЛПВП, апопротеинов А и В в сыворотке снижаются. Это способствует накоплению холестерина в лимфоцитах, увеличению микровязкости липидного бислоя мембран [4] и ограничению реакции клеток на внешний сигнал.

Изменения свойств мембран за счет липидного бислоя приводят к нарушениям их работы, дезорганизации жизнедеятельности клеток, затем к заболеваниям. К механизмам нарушения функции мембраны при патологии относятся: перекисное окисление липидов, активация мембранных фосфолипаз, адсорбция чужеродных белков и осмотическое растяжение. Одним из механизмов защиты мембран является накопление в их липидном бислое холестерина, повышающего их вязкость и прочность.

Выводы

Таким образом, проявление в полном объеме функциональных возможностей лимфоцитов в распознавании антигена и формировании иммунного ответа происходит при соответствующем состоянии их внутриклеточного метаболизма и клеточных мембран. Однако комплексного изучения этих параметров в сопоставлении с продукцией клетками цитокинов и иммунным статусом больных с патологией органов дыхания не проводилось. Результаты исследований с использованием указанного методического подхода при различных по своему патогенезу заболеваниях – гнойно-воспалительном и аллергическом заболеваниях легких – позволят уточнить механизмы их развития и обосновать возможную коррекцию лечения.

Список литературы

1. Агарков А.А. Глутатионредуктаза и окислительный стресс. Очистка, каталитические свойства и регуляция активности / А.А. Агарков, Т.Н. Попова. – LAP LAMBERT Academic Publishing. – 2010. – 176 с.
2. Биохимия / под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 784 с.
3. Бурместер Г.Р. Наглядная иммунология / Г.Р. Бурместер, А. Пецутто. – М.: БИНОМ, 2007. – 320 с.
4. Изменение активности ферментов и показателей липидного состава лимфоцитов детей, больных хроническим вирусным гепатитом В / В.Г. Булыгин, Н.А. Аксенова, Г.В. Булыгин [и др.] // Сибирское мед. обозрение (г. Иркутск). – 2010. – № 2. – С. 33–36.
5. Патологическая физиология / под ред. проф. Н.Н. Зайко, проф. Ю.В. Быца. – МЕДпресс-информ, 2008. – 640 с.
6. Чернов Н.Н. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов / Н.Н. Чернов, Т.Т. Березов, Е.В. Калинина и др. // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2010. – № 3. – С. 46–54.
7. Чеснокова Н.П. Типовые патологические процессы. – Саратов: Изд-во Саратовского медицинского университета, 2008. – 680 с.
8. Frederic P. Miller Glucose 6-Phosphate / P. Miller Frederic. – Iphascript publishing. – 2010. – 80 p.
9. Glucose-6-phosphate dehydrogenase-dependent hydrogen peroxide production is involved in the regulation of plasma membrane H⁺-ATPase and Na⁺/H⁺ antiporter protein in salt-stressed callus from *Carex moorcroftii* / J. Li, G. Chen, X. Wang, Y. Zhang // *Physiologia Plantarum*. – 2011. – Vol. 141, № 3. – P. 239–250.
10. Marelli-Berg, F.M. Molecular mechanisms of metabolic reprogramming in proliferating cells: implications for T-cell-mediated immunity / F.M. Marelli-Berg, H. Fu, C. Mauro // *Immunology*. – 2012 Aug. – № 136(4). – P. 363–9.
11. Pearce, E.L. Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function / E.L. Pearce, M.C. Poffenberger, C.H. Chang // *Science*. – 2013. – Oct 11. – P. 342(6155)–1242454.
12. Russell, J. Glutamate dehydrogenase I // Jesse Russell, Ronald Cohn. – Bookvika publishing. – 2013. – 107 p.
13. Russell J. NADH dehydrogenase // Jesse Russell, Ronald Cohn. – Bookvika publishing. – 2013. – 120 p.

References

1. Agarkov A.A. Glutationreduktaza i oksidativnyj stress. Ochistka, kataliticheskie svoystva i reguljacija aktivnosti / A.A. Agarkov, T.N. Popova. LAP LAMBERT Academic Publishing. 2010. 176 p.
2. Biohimija / pod red. E.S. Severina. M.: GJeOTAR-MED, 2004. 784 p.
3. Burmester G.R. Nagljadnaja imunologija / G.R. Burmester, A. Pecutto. M.: BINOM, 2007. 320 p.
4. Izmenenie aktivnosti fermentov i pokazatelej lipidnogo sostava limfocitov detej, bolnyh hronicheskim virusnym gepatitom V / V.G. Bulygin, N.A. Aksenova, G.V. Bulygin [i dr.] // Sibirskoe med. obozrenie (g. Irkutsk). 2010. no. 2. pp. 33–36.
5. Patologicheskaja fiziologija / pod red. prof. N.N. Zajko, prof. Ju.V. Bycja. MEDpress-inform, 2008. 640 p.
6. Chernov H.H. Sovremennye predstavlenija ob antioksidantnoj roli glutaciona i glutacionzavisimyh fermentov / H.H. Chernov, T.T. Berezov, E.V. Kalinina i dr. // Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk. 2010. no. 3. pp. 46–54.
7. Chesnokova N.P. Tipovye patologicheskie processy. Saratov: Izd-vo Saratovskogo medicinskogo universiteta, 2008. 680 p.
8. Frederic P. Miller Glucose 6-Phosphate / P. Miller Frederic. Iphascript publishing. 2010. 80 p.
9. Glucose-6-phosphate dehydrogenase-dependent hydrogen peroxide production is involved in the regulation of plasma membrane H⁺-ATPase and Na⁺/H⁺ antiporter protein in salt-stressed callus from *Carex moorcroftii* / J. Li, G. Chen, X. Wang, Y. Zhang // *Physiologia Plantarum*. 2011. Vol. 141, no. 3. pp. 239–250.
10. Marelli-Berg, F.M. Molecular mechanisms of metabolic reprogramming in proliferating cells: implications for T-cell-mediated immunity / F.M. Marelli-Berg, H. Fu, S. Mauro // *Immunology*. 2012 Aug. no. 136(4). pp. 363–9.
11. Pearce, E.L. Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function / E.L. Pearce, M.C. Poffenberger, C.H. Chang // *Science*. 2013. Oct 11. pp. 342(6155)–1242454.
12. Russell, J. Glutamate dehydrogenase 1 // Jesse Russell, Ronald Cohn. Bookvika publishing. 2013. 107 p.
13. Russell J. NADH dehydrogenase // Jesse Russell, Ronald Cohn. Bookvika publishing. 2013. 120 p.

Рецензенты:

Мартынова Г.П., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск;

Бакшеева С.С., д.б.н., доцент, директор ИПКВК, Красноярский аграрный университет, г. Красноярск.

УДК 616-092.6

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ГИНГИВИТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Соболева Л.А., Шульдяков А.А., Булкина Н.В., Зайцева Е.М.

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

С целью изучения механизмов формирования и особенностей течения хронического гингивита у больных с хроническими инфекционными заболеваниями проведено обследование 45 больных с гингивитом на фоне ВИЧ-инфекции, хронического гепатита С, хронического бруцеллеза, 15 больных с гингивитом без инфекционной патологии и 45 больных с хроническими инфекциями без гингивита. Установлено, что у больных хроническим гингивитом на фоне хронических инфекций развитие местной воспалительной реакции в пародонте характеризуется большей частотой, выраженностью и длительностью обострений. Ведущую роль в формировании клинических особенностей гингивита при коморбидности играет эндогенная интоксикация, обусловленная в первую очередь хроническими инфекционными заболеваниями.

Ключевые слова: гингивит, ВИЧ-инфекция, бруцеллез, гепатит

CLINIC-PATHOGENETIC ASPECTS OF GINGIVITIS IN PATIENTS WITH CHRONIC INFECTIOUS DISEASES

Soboleva L.A., Shuldyakov A.A., Bulkina N.V., Zaytseva E.M.

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

With the purpose to study the mechanisms of formation and peculiarities of chronic gingivitis course in patients with chronic infectious diseases, the examination has been carried out of 45 patients with gingivitis on the background of HIV-infection, hepatitis C, chronic brucellosis; 15 patients with gingivitis without infectious diseases and 45 patients with infectious diseases without gingivitis. It was determined that in the patients with gingivitis and chronic infectious diseases the development of local inflammatory reaction is characterized by increased frequency of recurrence of gingivitis with its prolongation. The endogenous intoxication which is caused primarily by the chronic infectious diseases, play the main role in the forming of clinical specificity of gingivitis in patients with co-morbidities.

Keywords: gingivitis, HIV-infection, brucellosis, hepatitis

Воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) оказывают неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую, пищеварительную, эндокринную системы, уменьшают устойчивость организма к действию микроорганизмов и других факторов, сенсбилизируют больного, способствуют обострению хронических заболеваний и вносят дисбаланс в ключевые звенья гомеостаза человека [1, 3]. Особенно остро встает вопрос о ВЗП (включая пациентов с хроническим катаральным гингивитом (ХКГ)) у лиц с коморбидной патологией, в том числе с хроническими инфекционными заболеваниями (ХИЗ) [5–11].

В России и в мире заболеваемость такими хроническими инфекциями, как хронический гепатит С (ХГС), ВИЧ-инфекция, бруцеллез, за последнее десятилетие характеризуется тенденцией к росту [12]. Высокая частота ХКГ и ХИЗ в человеческой популяции предполагает возможное развитие коморбидных состояний, однако исследований особенностей течения и патогенеза ХКГ у пациентов с ХИЗ практически не проводилось.

Цель работы – изучить механизмы формирования и особенности течения хрониче-

ского катарального гингивита у больных хроническими инфекционными заболеваниями.

Материалы и методы исследования

Для выявления особенностей развития ХКГ на фоне ХИЗ сформированы следующие критерии включения в исследование:

1-я группа (15 человек) – больные ХКГ легкой степени тяжести, мужчины и женщины в возрасте 20–40 лет с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция в субклинической стадии;

2-я группа (15 человек) – больные ХКГ легкой степени тяжести, мужчины и женщины в возрасте 20–40 лет с ХГС минимальной степени активности;

3-я группа (15 человек) – больные ХКГ легкой степени тяжести, мужчины и женщины в возрасте 20–40 лет с установленным диагнозом хронический бруцеллез (ХБ), неактивная форма;

4-я группа (15 человек) – больные ХКГ легкой степени тяжести, мужчины и женщины в возрасте 20–40 лет без ХИЗ.

Для оценки роли эндогенной интоксикации (ЭИ) в развитии клинических особенностей ХКГ при ХИЗ дополнительно обследовано 45 больных с ХИЗ (ВИЧ-инфекция, ХГС, ХБ) в тех же клинических формах, что и в основных группах без признаков ВЗП.

Критерии исключения: больные с другими формами ВЗП, острыми инфекционными заболеваниями, хроническими заболеваниями внутренних органов в стадии обострения, онкологическими заболевани-

ями любой локализации, хроническим алкоголизмом, беременностью, период лактации.

Диагноз «хронический катаральный гингивит легкой степени тяжести» устанавливался в соответствии с классификацией, принятой XVI Пленумом Всесоюзного общества стоматологов (1983) [1, 3]. При постановке диагноза, оценки тяжести заболевания и эффективности лечебных мероприятий учитывались индексные параметры и результаты проб: индекс гигиены полости рта (ИГ, Greene J., Vermillion J., 1969), индекс кровоточивости (ИК, Muhleman H., Son S., 1971), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (ПМА, С. Parma, 1960), пародонтальный индекс (ПИ, А. Russel, 1967).

Диагноз ХИЗ выставлялся врачом-инфекционистом в соответствии с действующими нормативными документами, классификациями и данными клинико-лабораторного и инструментального обследования.

Показатели субстанций средней молекулярной массы (ССММ) анализировали методом Н.И. Габриэлян, В.И. Липатовой (1984), содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли при помощи преципитации полиэтиленгликолем. Состояние липопероксидации как системы, отражающей в том числе эндотоксикоз, оценивалось по уровню диеновых конъюгатов (методика В.Б. Гавриловой и М.И. Мишкорудной, 1983), активности супероксиддисмутазы (СОД) (методика R. Fried, 1975).

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью компьютера Pentium IV и пакетов программ для статистической обработки «Microsoft Excel for Windows 4,0» («Microsoft Corp») и «Statistika 6,0».

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинической картины у больных ХКГ на фоне ХИЗ с учетом стоматологических индексов позволил констатировать, что практически по всем оцениваемым параметрам проявления гингивита на фоне сочетанной патологии были минимально более выраженными без существенных отличий от больных гингивитом без ХИЗ (табл. 1). Необходимо отметить, что выраженность клинических симптомов при легкой степени тяжести ХКГ в целом соответствовала данным, которые приводят другие стоматологи [1, 3].

По данным диспансерного наблюдения в течение года у больных с ВИЧ-инфекцией, ХГС, ХБ обострения ХКГ отмечались существенно чаще, чем в группе пациентов без ХИЗ (табл. 1). При этом существенных отличий по частоте рецидивов ХКГ между пациентами с различными инфекциями не выявлено. Длительность обострений ХКГ у больных с ХИЗ была достоверно большей, чем у больных гингивитом без коморбидности, без существенных различий в группах с ВИЧ, ХГС и ХБ.

У больных всеми формами ХИЗ уровень ССММ и ЦИК (табл. 2) был достоверно выше, чем в группе здоровых лиц (табл. 2). При ХКГ без ХИЗ отмечалась тенденция к повышению ССММ и ЦИК, однако различия с группой контроля лиц были недостоверными. При сочетанной патологии показатели ССММ и ЦИК были достоверно выше в сравнении с группой контроля. Сопоставление данной группы с группой с ХИЗ без ХКГ не выявило существенных различий (табл. 2), хотя явления ЭИ при коморбидных состояниях были более выраженными.

Анализ параметров МДА и СОД (табл. 2) в группе больных ХКГ определил тенденцию к усилению окислительных процессов (МДА) и снижению антиоксидантного потенциала (СОД) в сопоставлении с группой здоровых лиц. Оценка показателей ЛПО (табл. 2) среди больных с ВИЧ-инфекцией, ХГС и ХБ позволила установить статистически достоверное увеличение показателей МДА и снижение СОД в сравнении с группой здоровых лиц. В группе больных ХКГ на фоне различных ХИЗ МДА достоверно повысилась, а СОД снизилась в сравнении с группой здоровых лиц (табл. 2). Сравнение групп с коморбидностью с группой с ХИЗ без ХКГ не выявило существенных различий (табл. 2), хотя дисбаланс ЛПО при коморбидных состояниях был более существенным.

Таблица 1

Стоматологические индексы, частота и длительность рецидивов ХКГ у обследованных ($M \pm m$)

Изучаемые показатели	Группы	ХКГ на фоне ВИЧ-инфекции (n = 15)	ХКГ на фоне ХГС (n = 15)	ХКГ на фоне ХБ (n = 15)	ХКГ (n = 15)
ИГ		2,64 ± 0,14	2,58 ± 0,17	2,72 ± 0,19	2,53 ± 0,16
ИК		1,47 ± 0,16	1,51 ± 0,21	1,53 ± 0,13	1,46 ± 0,14
ПМА		24,3 ± 1,2	24,5 ± 1,4	24,9 ± 1,5	24,1 ± 1,1
ПИ		0,69 ± 0,09	0,7 ± 0,04	0,71 ± 0,08	0,68 ± 0,07
Частота рецидивов ХКГ, раз/год		1,93 ± 0,12*	1,89 ± 0,11*	1,92 ± 0,13*	1,43 ± 0,12
Длительность рецидивов ХКГ, дни		9,9 ± 0,62*	9,5 ± 0,52*	9,6 ± 0,67*	7,2 ± 0,42

Примечание. * – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой с ХКГ.

Таблица 2

Параметры ЛПО и эндотоксикоза у обследованных ($M \pm m$)

Группы \ Изучаемые показатели	ССММ (опт. ед)	ЦИК (усл. ед.)	МДА, (нмоль/мл)	СОД (усл. ед.)
Здоровые лица ($n = 25$)	$0,26 \pm 0,01$	$47,9 \pm 2,7$	$2,82 \pm 0,12$	$310,5 \pm 20,5$
ХКГ ($n = 15$)	$0,28 \pm 0,01$	$54,1 \pm 3,1$	$2,88 \pm 0,11$	$298,5 \pm 16,3$
ХКГ на фоне ВИЧ ($n = 15$)	$0,36 \pm 0,02^{* **}$	$80,4 \pm 4,2^{* **}$	$4,25 \pm 0,16^{* **}$	$253,1 \pm 11,2^{* **}$
ХКГ на фоне ХГС ($n = 15$)	$0,37 \pm 0,02^{* **}$	$87,2 \pm 4,3^{* **}$	$5,11 \pm 0,17^{* **}$	$217,4 \pm 12,3^{* **}$
ХКГ на фоне ХБ ($n = 15$)	$0,37 \pm 0,01^{* **}$	$102,3 \pm 5,9^{* **}$	$3,4 \pm 0,08^{* **}$	$231,3 \pm 10,2^{* **}$
ВИЧ-инфекция ($n = 15$)	$0,34 \pm 0,02^{* **}$	$79,8 \pm 6,9^{* **}$	$4,16 \pm 0,14^{* **}$	$256,3 \pm 11,4^{* **}$
ХГС ($n = 15$)	$0,35 \pm 0,02^{* **}$	$85,2 \pm 4,4^{* **}$	$5,10 \pm 0,24^{* **}$	$216,8 \pm 10,2^{* **}$
ХБ ($n = 15$)	$0,36 \pm 0,02^{* **}$	$101,2 \pm 5,6^{* **}$	$3,23 \pm 0,09^{* **}$	$237,9 \pm 11,2^{* **}$

Примечания:

- * – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой контроля;
- ** – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой с ХКГ;
- *** – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении групп с соответствующими группами с ХИЗ.

На современном этапе коморбидные состояния – одна из важных проблем практической медицины, включая стоматологию. Больные с ХКГ имеют значительный удельный вес в структуре ВЗП, а патология пародонта может послужить триггером обострения ХИЗ [1, 3]. В свою очередь, ХИЗ могут оказывать неблагоприятное воздействие на течение ВЗП [5–10]. При анализе выраженности клинических симптомов обострения ХКГ легкой степени тяжести у больных с ВИЧ-инфекцией, ХГС, ХБ в сопоставлении с больными с ХКГ без инфекций закономерно существенных отличий не выявлено, так как в исследование включались пациенты с одинаковым по тяжести рецидива гингивитом. Однако в процессе диспансеризации было установлено, что неблагоприятный преморбидный фон в виде ХИЗ оказывал негативное влияние на течение ХКГ, увеличивая частоту обострений ХКГ и индуцируя их пролонгацию. При этом существенных различий в плане отрицательных эффектов на течение ХКГ между группами с различными фоновыми инфекциями (ВИЧ-инфекция, ХГС, ЖБ) не выявлено.

Известно, что общим патогенетическим компонентом развития ХИЗ является синдром ЭИ, сопровождающийся дис-

балансом ЛПО [2, 11, 13]. В связи с этим закономерен интерес к роли ЭИ в формировании клинических особенностей ХКГ у больных с ХИЗ. Сопоставление параметров ЭИ, ЛПО в группах с инфекционными заболеваниями без ХКГ, группой с ХКГ без инфекций и группами с ХКГ на фоне ВИЧ-инфекции, ХГС и ХБ позволило констатировать, что патогенетическим механизмом более частых и пролонгированных рецидивов ХКГ на фоне различных ХИЗ служит именно синдром ЭИ, что необходимо учитывать при диспансеризации такого контингента пациентов.

Выводы

1. У больных ХИЗ (ВИЧ-инфекция, ХБ, ХГС) течение ХКГ легкой степени тяжести характеризуется более частыми и длительными обострениями с сокращением ремиссии в сопоставлении с группой больных гингивитом без фоновых инфекционных заболеваний.

2. Развитие ХКГ у больных с ХИЗ происходит на фоне ЭИ, активации процессов ЛПО, снижения антиоксидантного потенциала, что обуславливает более высокую частоту обострений гингивита с уменьшением ремиссии, чем среди пациентов с гингивитом без сопутствующих инфекций.

Список литературы

1. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – Киев: Здоровье, 2000. – 464 с.
2. Корякина Е.В. Особенности патогенетических механизмов эндогенной интоксикации у больных ревматоидным артритом / Е.В. Корякина, С.В. Белова // Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 1. – С. 21–29.
3. Курякина Н.В. Заболевания пародонта / Н.В. Курякина, Т.Ф. Кутепова. – Н.Новгород, 2000. – 158 с.
4. Ляпина Е.П. Клинико-лабораторные показатели системного воспаления и эндотоксикоза в оценке активности инфекционного процесса / Е.П. Ляпина, А.А. Шульдяков, С.А. Сатарова, А.В. Анащенко, Т.Д. Царева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 11. – С. 20–23.
5. Соболева Л.А. Совершенствование терапии пародонтита у больных ВИЧ-инфекцией / Л.А. Соболева, А.О. Осеева, А.А. Шульдяков, Н.В. Булкина // Стоматология. – 2010. – Т.89, № 2. – С. 26–28.
6. Соболева Л.А. Иммунотропная терапия пародонтита у больных с хроническими вирусными и бактериальными инфекциями / Л.А. Соболева, Р.Р. Сякин, Е.Н. Блинная, А.А. Шульдяков, Л.М. Пичугина // Стоматология. – 2010. – № 3. – С. 20–22.
7. Соболева Л.А. Клиническая и иммунологическая эффективность линимента циклоферона при пародонтите / Л.А. Соболева, Р.Р. Сякин, Е.Н. Блинная, А.А. Шульдяков, Л.М. Пичугина // Российский стоматологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 25–28.
8. Соболева Л.А. Воспалительные заболевания ротовой полости у больных с хроническими инфекционными заболеваниями – состояние проблемы на современном этапе / Л.А. Соболева, О.Г. Хламова, А.А. Шульдяков, К.Х. Рамазанов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5. – С. 351–354.
9. Соболева Л.А. Новые подходы в лечении воспалительных заболеваний ротовой полости / Л.А. Соболева, О.Г. Хламова, А.А. Шульдяков, О.Б. Лиско // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 358–362.
10. Соболева Л.А. Совершенствование терапии воспалительных заболеваний полости рта / Л.А. Соболева, А.А. Шульдяков, О.Г. Хламова, М.Г. Романцов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – № 8. – С. 41–44.
11. Шульдяков А.А. Особенности формирования органо-патологии при хроническом бруцеллезе / А.А. Шульдяков, Е.П. Ляпина, А.А. Решетников, Е.В. Зубарева, А.Д. Трубецков, А.В. Анащенко, А.В. Евдокимов // Инфекционные болезни. – 2011. – № 3. – С. 49–52.
12. Ющук Н.Д., Венгерова Ю.Я. Инфекционные болезни: Национальное руководство – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2009. – 1049 с.
13. Bone R.S. Sepsis, sepsis syndrome and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) // JAMA. – 1995. – Vol. 273, № 2. – P. 155–156.
2. Korjakina E.V. Osobennosti patogeneticheskikh mehanizmlv jendogennoj intoksikacii u bol'nyh revmatoidnym artritom / E.V. Korjakina, S.V. Belova // Nauchno-prakticheskaja revmatologija 2001 no. 1. pp. 21–29.
3. Kurjakina N.V. Zabolevanija parodonta / N.V. Kurjakina, T.F. Kutepova // N. Novgorod, 2000. 158 p.
4. Ljapina E.P. Kliniko-laboratornye pokazateli sistemnogo vospaleniya i jendotoksikoza v ocenke aktivnosti infekcionnogo processa / E.P. Ljapina, A.A. Shul'djakov, S.A. Satarova, A.V. Anashhenko, T.D. Careva // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2009. no. 11. pp. 20–23.
5. Soboleva L.A. Sovershenstvovanie terapii parodontita u bol'nyh VICH-infekciej / L.A. Soboleva, A.O. Oseeva, A.A. Shul'djakov, N.V. Bulkina // Stomatologija. 2010. T.89, no. 2. pp. 26–28.
6. Soboleva L.A. Immunotropnaja terapija parodontita u bol'nyh s hronicheskimi virusnymi i bakterial'nymi infekcijami / L.A. Soboleva, R.R. Sjakin, E.N. Blinnikova, A.A. Shul'djakov, L.M. Pichugina // Stomatologija. 2010. no. 3. pp. 20–22.
7. Soboleva L.A. Klinicheskaja i immunologicheskaja jefektivnost' linimenta cikloferona pri parodontite / L.A. Soboleva, R.R. Sjakin, E.N. Blinnikova, A.A. Shul'djakov, L.M. Pichugina // Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. 2009. no. 2. pp. 25–28.
8. Soboleva L.A. Vospalitel'nye zabolevanija rotovoj polosti u bol'nyh s hronicheskimi infekcionnymi zabolevanijami sostojanie problemy na sovremennom jetape / L.A. Soboleva, O.G. Hlamova, A.A. Shul'djakov, K.H. Ramazanov // Fundamental'nye issledovanija. 2012. no. 5. pp. 351–354.
9. Soboleva L.A. Novye podhody v lechenii vospalitel'nyh zabolevanij rotovoj polosti / L.A. Soboleva, O.G. Hlamova, A.A. Shul'djakov, O.B. Lisko // Fundamental'nye issledovanija. 2012. no. 2. pp. 358–362.
10. Soboleva L.A. Sovershenstvovanie terapii vospalitel'nyh zabolevanij polosti rta / L.A. Soboleva, A.A. Shul'djakov, O.G. Hlamova, M.G. Romancov // Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. 2011. no. 8. pp. 41–44.
11. Shul'djakov A.A. Osobennosti formirovanija organopatologii pri hronicheskom brucelleze / A.A. Shul'djakov, E.P. Ljapina, A.A. Reshetnikov, E.V. Zubareva, A.D. Trubeckov, A.V. Anashhenko, A.V. Evdokimov // Infekcionnye bolezni. 2011. no. 3. pp. 49–52.
12. Jushhuk N.D., Vengerov Ju.Ja. Infekcionnye bolezni: Nacional'noe rukovodstvo M.: GJeOTAR-Media, 2009. 1049 p.
13. Bone R.S. Sepsis, sepsis syndrome and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) // JAMA. 1995. Vol. 273, no. 2. pp. 155–156.

References

Рецензенты:

Широков В.Ю., д.м.н., заведующий кафедрой стоматологии, НОУ ВПО «Саратовский медицинский институт «Реавиз», г. Саратов;

Митронин А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кариеологии и эндодонтии, декан стоматологического факультета, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва.

УДК 612.172.61:073.81] – 092.9

ВЫЯВЛЕНИЕ ОЧАГА ИНИЦИАЦИИ ВОЗБУЖДЕНИЯ В СИНОАТРИАЛЬНОМ УЗЛЕ СЕРДЦА КОШКИ

Сомов И.М.

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

Были проведены 14 экспериментов на сердцах наркотизированных кошек, со вскрытой грудной клеткой и перикардом, при искусственной вентиляции лёгких. На синоатриальную область работающего сердца помещали устройство для визуализации, создающее высокочастотное электрическое поле. В условиях наркоза наблюдали свечение пейсмекера. В исходном состоянии отмечали только один очаг внутреннего свечения. Он располагался в устье верхней полой вены. Внутри очага свечения выделялся очаг наибольшей яркости свечения. За ним следовали зоны менее интенсивного свечения. В более поверхностных срезах возбуждение распространялось быстрее, чем в более глубоких. Об этом свидетельствовали более широкие поверхностные срезы и большая их площадь. Возбуждение из пейсмекера распространялось на ткань синоатриальной области сердца кошки, при этом проекция участка свечения возбуждённой ткани имела форму перевёрнутого конуса. Распространившийся процесс возбуждения направлен из глубины к поверхности ткани синоатриальной области сердца с отрицательным градиентом интенсивности свечения.

Ключевые слова: высокочастотное электрическое поле, свечение очага возбуждения

IDENTIFY THE GLOW OF INITIATION OF THE EXCITATION IN THE SINOATRIAL NODE OF THE HEART CATS

Somov I.M.

Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: iv.somov@yandex.ru

Pacemaker emission zone into depolarization zone was observed in 14 experiments on the hearts of anesthetized cats, who were on mechanical ventilation with an open chest and pericardium, located in into high-frequency electric field. Pacemaker glow zone during its self-excitation, in the phase of the depolarization was observed. Only one hearth inner glow was observed in its original state. It was situated at the mouth of the superior vena cava. Inside the hearth glow hearth greatest brightness stood out. Followed by the zone less intense glow. Excitation in more superficial layers of pacemaker spread faster than in deeper. The more superficial cuts and most of their area. Excitement from the pacemaker was extended to the tissue of sinoatrial field of the heart of the cats. In this case the projection of area of emission of the excited tissue was in the form of an inverted cone. The spread excitation process was directed from depth to the surface of the tissue of the heart pacemaker with a negative gradient of the intensity of the emission.

Keywords: high-frequency electric field, hearth emission of excitement in pacemaker

Проблема формирования ритмогенеза сердца является актуальной для многих направлений естественнонаучного знания [14].

Ретроспектива научных подходов к изучению ритмогенеза сердца констатирует несколько тенденций. С целью исследования инициации ритмогенеза пейсмекером сердца в последнее время используются методы эпикардального, эндокардального, глобально-пространственного компьютерного картирования, метод оптического потенциала. Но все эти методы позволяют изучать лишь проекцию волны возбуждения на поверхность эпикарда или эндокарда, хотя источник возбуждения – пейсмекер лежит в глубине ткани.

В 2006 году В.Ю. Перов с соавт. [1, 2, 8] в беременной матке крысы, помещённой в высокочастотное электрическое поле, наряду с краевым свечением матки (эффект Кирилан) [3, 4, 5, 6, 7] наблюдал очаг свечения внутри матки [1]. В исследованиях М.Ю. Перовой с соавт. [9, 10, 11, 12, 13]

очаг внутреннего свечения был обнаружен в венозном синусе сердца лягушки. Это было показано, что очаг свечения отражает очаг первоначального возбуждения в венозном синусе сердца лягушки, выявляемый методом компьютерного картирования.

Наша работа явилась продолжением изучения процесса возбуждения в синоатриальной области сердца как перспективного метода исследования, обладающего высокой чувствительностью, безопасного для изучаемого биологического объекта, позволяющего получить новую информацию. Мы исходили из того, что визуализация очага свечения первоначального возбуждения в синоатриальном узле сердца теплокровного животного не изучена.

Цель исследования – визуализация очага первоначального возбуждения в синоатриальном узле (САУ) сердца кошки при раздражении периферического конца перерезанного блуждающего нерва.

Материал и методы исследования

Эксперименты были проведены на 14 беспородных кошках весом $3,5 \pm 0,4$ килограмма под тиопенталовым наркозом (40 мг на один кг веса) со вскрытой грудной клеткой и перикардом. После вскрытия перикарда на синоатриальную область работающего сердца помещали устройство для визуализации (сканер КЭЛСИ фирмы EISYS, Санкт-Петербург, Россия), позволявшее создать высокочастотное электрическое поле. При создании высокочастотного электрического поля (частота 1024 Гц) в течение 64 секунд осуществляли регистрацию очага свечения в синоатриальной области сердца.

В качестве параметров использовали площадь очага свечения на сканограмме, площадь очага интенсивного свечения, количество томографических слоёв очага свечения, толщину томографических срезов и расстояние между ними, гистограмму яркости свечения и длину волн очага.

Электрокардиограмму записывали в первом стандартном отведении. При этом возникало краевое свечение Кирлиан, а в фазу деполяризации визуально определялось свечение пейсмекера синоатриальной области сердца кошки в глубине ткани. Свечение регистрировалось в каждом опыте высокочувствительной телекамерой (1000 снимков в секунду), при помощи программы очаг инициации возбуждения раскрашивался в различные цвета в зависимости от интенсивности свечения и это было представлено в виде 30-секундного видеофильма. Применяя программу «3d», сканировали семь срезов очага свечения, определяли площади, диаметры и расстояния между срезами с целью оценки интенсивности процесса возбуждения пейсмекера. Наряду с этим определяли локализацию очага свечения в зоне пейсмекера, расстояние его от устья полых вен и направление распространения процесса возбуждения. Размеры очага визуализации возбуждения измерялись на сканограмме и они могут не соответствовать действительным размерам сердца.

Программа строила изохронную карту распространения возбуждения, что позволяло определить время и место первоначального возникновения возбуждения.

Наблюдения проводились в исходном состоянии.

Для статистического анализа результатов использованы программы «Statistica 6,0 for Windows». Вычисляли M – среднюю арифметическую, m – стандартную ошибку средней арифметической, P – показатель достоверности различий. За достоверные различия в сравнении средних величин в парных сравнениях брали t -критерий Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У 14 наркотизированных кошек, находящихся на искусственной вентиляции лёгких, со вскрытой грудной клеткой и перикардом, в исходном состоянии газоразрядная визуализация показала краевое свечение Кирлиан вокруг сердца кошки и расположение в САУ сердца единичного очага свечения первоначального возбуждения в глубине ткани пейсмекера. В исходном состоянии центр этого светящегося очага располагался

на расстоянии $20,6 \pm 0,4$ мм по диагонали от устья краниальной полых вен.

В исходном состоянии частота сердечных сокращений у наркотизированных кошек составляла $125,7 \pm 2,2$ в одну минуту.

При создании в области сердца высокочастотного электрического поля частота сердечных сокращений достоверно не изменялась ($P > 0,05$). В области САУ сердца в зоне его пейсмекера появлялся очаг свечения.

Время между появлением очага свечения и зубцом Р на ЭКГ было постоянным и составляло $0,07 \pm 0,01$ секунды.

Площадь очага свечения при исходном состоянии на компьютерном снимке составляла $191,7 \pm 7,3$ мм². Внутри него выделялся очаг наибольшей яркости свечения площадью $13,2 \pm 0,8$ мм². Очаг наибольшей яркости свечения соответствует по размеру и локализации очагу первоначального возбуждения. Таким образом, наблюдаемый светящийся очаг включает в себя очаг первоначального возбуждения и зону распространения возбуждения.

Компьютерная программа «3d» делала 7 томографических срезов с одинаковой интенсивностью свечения светящегося очага в синоатриальной области сердца кошки. Причём в вертикальном направлении распространение возбуждения шло быстрее, чем в горизонтальном направлении. Получали объёмное цветное изображение очага свечения в виде усечённого перевёрнутого конуса, при этом расстояния между срезами (h) превышали ширину срезов (n).

В исходном состоянии площади срезов составляли $12,9 \pm 0,8$; $18,8 \pm 0,9$; $29,0 \pm 0,8$; $42,9 \pm 1,2$; $74,3 \pm 1,8$; $135,5 \pm 3,2$; $191,7 \pm 7,3$ мм² ($p < 0,001$); ширина слоёв была равна $1,4 \pm 0,1$; $1,4 \pm 0,1$; $1,6 \pm 0,1$; $1,8 \pm 0,1$; $3,1 \pm 0,1$; $3,2 \pm 0,1$ мм ($p < 0,001$).

Возбуждение в более поверхностных слоях САУ распространялось быстрее, чем в более глубоких, о чём свидетельствуют более широкие поверхностные срезы и большая их площадь.

Ширина третьего среза светящегося очага в синоатриальной области сердца кошки достоверно не отличалась от ширины второго среза. Ширина четвёртого среза увеличивалась на 28,6%, пятого среза – на 100,0%, шестого среза – на 121,4% и седьмого среза – на 128,5%.

Расстояние между первым и вторым срезами светящегося очага в синоатриальной области сердца кошки достоверно не отличалось от расстояния между вторым и третьим срезами. Расстояние между третьим и четвёртым срезами уменьшилось на 5,0%, расстояние между четвёртым

и пятым срезами уменьшилось на 6,5%, расстояние между пятым и шестым срезами достоверно не изменилось, расстояние между шестым и седьмым срезами достоверно не изменилось.

Площадь второго среза превышала площадь первого среза светящегося очага на 65,2%. Площадь третьего среза увеличилась на 124,2%, четвёртого среза – на 248,5%, пятого среза – на 462,8%, шестого среза – на 926,7%, седьмого среза – на 1352,3%.

Яркость очага свечения в синоатриальной области сердца у кошек в исходном состоянии составляла $248,0 \pm 3,8$ пикселей.

Диапазон длин волн в нм составил в исходном состоянии $460,7 \pm 1,3 - 570,7 \pm 2,6$.

При воздействии высокочастотного электрического поля в синоатриальной области сердца кошки возникал очаг свечения. Он располагался в устье верхней поллой вены.

Появление очага свечения предшествовало зубцу Р на электрокардиограмме. Время между появлением очага свечения и зубцом Р на электрокардиограмме было постоянным.

Внутри очага свечения выделялся очаг наибольшей яркости свечения. За ним следовали зоны менее интенсивного свечения.

Компьютерная программа делала 7 томографических срезов с одинаковой интенсивности свечения светящегося очага в синоатриальной области сердца кошки. Самый маленький по площади срез был самым глубоким и самым интенсивным по свечению. Самый большой по площади срез был самым поверхностным и наименьшим по интенсивности свечения.

Томографические срезы имели вид усечённого конуса. Это указывало на то, что возбуждение в синоатриальной области распространялось как в вертикальном, так и в горизонтальном направлениях. Причём в вертикальном направлении распространение возбуждения шло быстрее, чем в горизонтальном.

В более поверхностных срезах возбуждение распространялось быстрее, чем в более глубоких, о чём свидетельствовали более широкие поверхностные срезы и большая их площадь.

Возбуждение из пейсмекера распространялось на ткань синоатриальной области сердца кошки, при этом проекция участка свечения возбуждённой ткани имела форму перевёрнутого конуса. Распространяющийся процесс возбуждения был направлен из глубины к поверхности ткани синоатриальной области сердца с отрицательным градиентом интенсивного свечения, о чём свидетельствует цветовая гамма изображе-

ния распространяющегося процесса возбуждения. В исходном состоянии наблюдали только один очаг внутреннего свечения.

Заключение

Из приведенных экспериментальных данных следует, что метод визуализации в высокочастотном электрическом поле даёт возможность наблюдать очаг свечения в глубине синоатриального узла сердца кошки, то есть процесс возбуждения пейсмекера, визуально и регистрировать его телекамерой. Подводя итог сказанному, отметим, что представленные данные свидетельствуют о большой информативности метода визуализации очага инициации возбуждения в синоатриальной области сердца кошки в высокочастотном электрическом поле, позволяющего регистрировать очаг внутреннего первоначального возбуждения сердца кошки по анализу его свечения непосредственно в точке возникновения, а не на поверхности эпикарда, оценить динамику процесса возбуждения по динамике изменения очага свечения, а также измерить диаметры и площади томографических срезов возбуждённой ткани.

Тем самым приведенные данные позволяют считать, что использованный методический подход позволит углубить представления о механизмах формирования ритма сердца.

Полученные результаты будут использованы для дальнейшего изучения проблемы ритмогенеза сердца.

Список литературы

1. Абушкевич В.Г., Федунова Л.В., Перов В.Ю., Перова М.Ю., Арделян А.Н., Сомов И.М. Использование эффекта Кирлиан для изучения возбудимости беременной матки крыс // Экология и дети: III Международный постоянно действующий конгресс. – Анапа, 2006. – С. 185–186.
2. Абушкевич В.Г., Федунова Л.В., Перов В.Ю., Перова М.Ю., Арделян А.Н., Сомов И.М. Методика применения эффекта Кирлиан для изучения свойства матки крыс // Экология и дети: III Международный постоянно действующий конгресс. – Анапа, 2006. – С. 213–214.
3. Зойченко А.П., Шустов М.А. Основы газоразрядной фотографии. – Томск, 2004. – 315 с.
4. Гудакова Г.З., Галынкин В.А., Коротков К.Г. Исследования характеристик газоразрядного свечения микробиологических культур // Прикл. Спектроскопии. – 1988. – Т. 49. № 3. – С. 412–417.
5. Ефимов И.Р., Чена Ю., Самбелашвили А.Т., Никольский В.Н. Прогресс в изучении механизмов электрической стимуляции сердца (Часть 2) // Вестник аритмологии. – 2002. – № 28. – С. 1–17.
6. Кирлиан В.Х., Кирлиан С.Д. В мире чудесных разрядов. – Краснодар, 1964. – 198 с.
7. Коротков К.Г. Основы ГРВ биоэлектрографии. – СПб., 2001. – 360 с.
8. Перов В.Ю., Перова М.Ю., Арделян А.Н., Сомов И.М. Методика применения эффекта Кирлиан для изучения свойств матки крыс // Современные проблемы науки и образования. – № 4. Приложение № 1. – М., 2006. – С. 157.

9. Перова М.Ю. Локализация пейсмекера венозного синуса сердца и регистрация динамики возбуждения в нём методом газоразрядной визуализации // Современные проблемы науки и образования. – М., 2007. – № 4. – С. 145–146.

10. Перова М.Ю., Абушкевич В.Г., Федунова Л.В., Перов В.Ю. Визуализация процесса возбуждения в пейсмекере венозного синуса сердца лягушки // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – № 6 (105). – С. 49–51.

11. Перова М.Ю., Абушкевич В.Г., Федунова Л.В., Перов В.Ю. Газоразрядная визуализация процесса возбуждения в пейсмекере венозного синуса сердца лягушки до, во время его вагусной остановки и после восстановления деятельности // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 3 (108). – С. 94–100.

12. Перова М.Ю., Абушкевич В.Г., Федунова Л.В., Перов В.Ю. Газоразрядная визуализация процесса возбуждения в пейсмекере венозного синуса сердца лягушки до и после разрушения головного мозга // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 1 (115). – С. 78–85.

13. Перова М.Ю., Абушкевич В.Г., Федунова Л.В., Перов В.Ю. Газоразрядная визуализация процесса возбуждения в пейсмекере венозного синуса сердца лягушки при вагусно-сердечной синхронизации // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 3–4 (117–118). – С. 151–156.

14. Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. – Краснодар, 2007. – 143 с.

References

1. Abushkevich V.G., Fedunova L.V., Perov V.U., Perova M.U., Ardelian A.N., Somov I.M. III Mezhdunarodnyy postoyanno deystvuyuschiy congress «Ekologiya i deti» (International permanent congress «Ecology and children»). Anapa, 2006, pp. 185–186.

2. Abushkevich V.G., Fedunova L.V., Perov V.U., Perova M.U., Ardelian A.N., Somov I.M. III Mezhdunarodnyy postoyanno deystvuyuschiy congress «Ekologiyai i deti». (International permanent congress « Ecology and children»). Anapa, 2006, pp. 213–214.

3. Boychenko A.P., SHustov M.A. Osnovy gazorazryadnoy fotografii (Fundamentals of gas-discharge photography). Tomsk, 2004. 315 p.

4. Gudakova G.Z., Galynkin V.A., Korotkov K.G. ZHurn. «Prikl. Spektroskopii» – Journal of applied spectroscopy, 1988, T. 49. no. 3. pp. 412–417.

5. Efimov I.R., Chena Yu., Sambelashvili A.T., Nirkolskiy V.N. Vestnik aritmologii – Herald Arrhythmology, 2002, no. 28, pp. 1–17.

6. Kirlian V.Kh., Kirlian S.D. V mire chudesnykh razryadov (In the world of wonderful bits). Krasnodar, 1964. pp. 198.

7. Korotkov K.G. Osnovy DRV bioelektrografii (Basics of GRV bioelectrography). Spb, 2001. pp. 360.

8. Perob V.U., Perova M.U., Ardelian A.N., Somov I.M. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – Modern problems of science and education, no. 4. Application no. 1, M., 2006, pp. 157.

9. Perova M/Yu. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – Modern problems of science and education, M., 2007, no. 4, pp. 145–146.

10. Perova M.U., Abushkevich V.G., Fedunova L.V., Perov V.U. Kubanskiy nauchnyi meditsinskiy vestnik – Kuban scientific medical journal, 2008, no.6 (105), pp. 49–51.

11. Perova M.U., Abushkevich V.G., Fedunova L.V., Perov V.U. Kubanskiy nauchnyi meditsinskiy vestnik – Kuban scientific medical journal, 2009, no. 3 (108), pp. 94–100.

12. Perova M.U., Abushkevich V.G., Fedunova L.V., Perov V.U. Kubanskiy nauchnyi meditsinskiy vestnik – Kuban scientific medical journal, 2010, no.1 (115), pp. 78–85.

13. Perova M.U., Abushkevich V.G., Fedunova L.V., Perov V.U. Kubanskiy nauchnyi meditsinskiy vestnik – Kuban scientific medical journal, 2010, no. 3–4 (117–118), pp. 151–156.

14. Pokrovskii V.M. Formirovanie ritma serdtsa v organizme cheloveka i zhivotnykh (Heart rhythm formation in human and animals). Krasnodar, 2007. 143 p

Рецензенты:

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

Петров Ю.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой физиологии, НОЧУ ВПО «Кубанский медицинский институт», г. Краснодар.

УДК 616-053.5-613.955

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСЛОВИЙ ПОЛУЧЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ДЕТЬМИ И ПОДРОСТКАМИ Г. ВЛАДИКАВКАЗА

Туаева И.Ш.

*ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Владикавказ, e-mail: sogma.rso@gmail.com*

Дополнительное образование детей – целенаправленный процесс воспитания, развития личности и обучения посредством реализации дополнительных образовательных программ, оказания дополнительных образовательных услуг и информационно-образовательной деятельности за пределами основных образовательных программ в интересах человека и государства. Выявлены основные виды досуговой деятельности современных подростков в зависимости от социального статуса семей. Установлено, что в учреждениях дополнительного образования г. Владикавказ функционирует 79 кружков-секций. Достоверно чаще посещают учреждения дополнительного образования учащиеся младших (49,2%) и средних (44,6%) классов по сравнению со старшеклассниками (6,2%). Планируется детальное изучение гигиенических условий, организации образовательного процесса, а также влияние на функциональное и физическое состояние детей и подростков в учреждениях дополнительного образования.

Ключевые слова: дети и подростки, дополнительное образование, досуговая деятельность, асоциальное поведение

HYGIENIC CHARACTERISTIC OF CONDITIONS OF RECEIVING ADDITIONAL EDUCATION BY CHILDREN AND ADOLESCENTS, OF VLADIKAVKAZ

Tuaeva I.S.

North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, e-mail: sogma.rso@gmail.com

Additional education of children – purposeful process of education, development of the personality and training by means of realization of additional educational programs, rendering are additional educational services and information and education activity outside the main educational programs in interests of the person of the state. Main types of leisure activity of modern teenagers depending on the social status of families are revealed. It is established that in establishments of additional education Vladikavkaz functions 79 circles sections. Visit institutions of additional education pupils younger (49,2%) and averages (44,6%) of classes in comparison with seniors (6,2%) authentically more often. Detailed studying of hygienic conditions, the organizations of educational process, and also influence on a functional and physical condition of children and teenagers in establishments of additional education is planned

Keywords: children and teenagers, additional education, leisure activity, asocial behavior

Организация досуговой деятельности детей и подростков играет огромную роль в процессе формирования и закрепления навыков и стереотипов поведения, во многом определяющий дальнейший образ жизни. Важное значение имеет то, как организован и какими видами деятельности наполнен досуг. Установлено, что с физиолого-гигиенической позиции досуг выполняет две основные функции: развивающую (интеллектуальное развитие в процессе творческой деятельности; физическое развитие в процессе двигательной активности); восстановительную (дает возможность во время отдыха – в разных формах восстанавливать силы для дальнейшей деятельности). Досуговые (внеучебные) занятия гигиенически регламентированы, как и другие виды деятельности, и должны гармонично встраиваться в режим дня [3, 4, 5]. При этом пассивное потребление времени в досуге негативно сказывается на развитии детей и подростков как с физио-

лого-гигиенической позиции, так и с точки зрения социализации. Пассивное, неконтролируемое проведение времени является риском по развитию безнадзорности и зачатую приводит к формированию различного рода молодежных группировок, в которых высок риск раннего начала табакокурения, алкоголизации, наркомании, а также ранних половых контактов, что крайне негативно сказывается на здоровье подрастающего поколения [3].

Все более пристальное внимание организации досуга детей и подростков посредством дополнительного образования уделяется на государственном уровне. В частности, Президент поручил Правительству Российской Федерации совместно с Агентством стратегических инициатив подготовить предложения по расширению программ дополнительного образования детей [6]. Дополнительное образование детей нельзя рассматривать как некий придаток к основному образованию, выполняющий

функцию расширения возможностей образовательных стандартов. Основное его предназначение – удовлетворять постоянно изменяющиеся индивидуальные социокультурные и образовательные потребности детей. В науке дополнительное образование детей рассматривается как «особо ценный тип образования», как «зона ближайшего развития образования в России». Однако анализ научной литературы последних лет показал, что практически не встречается работ, посвященных изучению условий, гигиенической оценке и изучению влияния на состояние здоровья детей и подростков занятий в учреждениях дополнительного образования.

Цель исследования – изучение особенностей досуговой деятельности детей и подростков, а также ее доступности и гигиеническая характеристика условий получения дополнительного образования в г. Владикавказ.

Материал и методы исследования

Для оценки досуга мы провели исследование среди учащихся старших классов г. Владикавказ. В исследование вошли 246 учащихся 9–11 классов (108 мальчиков и 138 девочек). Методы исследования включали: анкетирование (для изучения социально-экономической характеристики семьи, особенностей режима дня); мониторинг режима дня подростков с использованием метода самохронометража; анализ материалов Управления образования АМС г. Владикавказ. Статистическая обработка полученных в результате проведенного исследования данных осуществлялась на основе комплекса современных методов автоматизированного хранения и обработки информации на персональном компьютере с использованием программы MS Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных в результате анкетирования старшеклассников данных позволил выделить следующие наиболее часто встречающиеся виды досуговой деятельности подростков: посещение творческих кружков, спортивных секций, чтение художественной литературы); пребывание на улице (прогулки), прослушивание музыки, просмотр телепередач, фильмов, проведение времени за компьютером, помощь в семье (уборка, уход за растениями, животными, приготовление еды, походы в магазин и т.д.), вечерний и/или ночной досуг (вечеринки, посещение ночных клубов, Интернет-клубов и т.д.) (таблица).

Гигиенически рациональным является общее пребывание подростков на свежем воздухе в течение 1,5–2,5 часов в сутки с учетом дороги в школу, магазин, на дополнительные занятия и т.д., причем боль-

шая часть времени должна приходиться на дневную прогулку (после обеда) [3, 4, 5]. При этом необходимо отметить, что важным для физического развития детей является и то, как организованы прогулки. В последние годы все более распространенным становится гипокинетический образ жизни подростков, обусловленный увеличением количества учебных занятий, широким внедрением технических средств в образовательную, бытовую и досуговую деятельность и др. Как показывают наблюдения гигиенистов, в настоящее время по тем или иным причинам из всех режимных компонентов чаще нарушается именно длительность и характер пребывания на свежем воздухе [3, 5].

Виды досуговой деятельности подростков по результатам анкетирования

Элементы досуга	%*
Пребывание на свежем воздухе (прогулки)	63,8
Посещение творческих кружков	16,4
Посещение спортивных секций	32,8
Просмотр телепередач, фильмов	69,8
Чтение художественной литературы, посещение театров, музеев и т.д.	18,1
Проведение времени за компьютером	62,9
Прослушивание музыки	75,0
Помощь в семье	39,6
Вечерний и/или ночной досуг	12,1

Примечание. * Каждый вид досуговой деятельности рассчитывался на 100%. У каждого ребенка было несколько форм проведения свободного времени.

Зачастую родители не имеют представления о поведении своих детей на улице, а это является одним из проявлений детской безнадзорности и может провоцировать вовлечение подростков в противоправную деятельность, приобщение к употреблению табака, алкоголя и т.д. Учитывая вышесказанное, нам представляется важным изучение этого вопроса. Анализ результатов опроса родителей свидетельствует, что о поведении подростков на улице информированы 52,4%, частично информированы 41,2%, а не информированы 6,4% родителей, принявших участие в анкетировании. Нами проводилось изучение влияния социально-экономических, медико-биологических факторов, психологического климата семьи на степень информированности родителей о поведении ребенка на улице. Было установлено, что имеется достоверная зависимость информированности родителей

о поведении своих детей на улице от таких факторов, как число детей в семье ($p < 0,05$), частота конфликтов в семье ($p < 0,01$), вредные привычки матери ($p < 0,001$).

Широкое распространение получили ночные формы досуга (ночные клубы, дискотеки и т.д.), допускающие посещение только совершеннолетних. На самом деле, как показало наше исследование, подростки являются постоянными посетителями таких заведений, в ряде случаев это происходит с позволения родителей. В результате проведенной работы была установлена достоверная зависимость этого явления от социальной группы, к которой относится мать. Так, чаще остальных разрешают своим детям посещать ночные развлекательные заведения в семьях, где матери занимаются предпринимательской деятельностью, – 33,1% (разрешают), 42,6% (разрешают иногда). Следует отметить, что лишь матери, относящиеся к социальной группе пенсионеров, никогда не разрешают посещать своим детям такие заведения.

В процессе развития индивида происходит освоение основных принципов, идеалов, ценностей и норм общества. Основными институтами социализации являются семья, школа и общество в целом. Неспоримым является то, что большая роль в организации досуговой деятельности детей и подростков отводится учреждениям дополнительного образования. Нельзя не отметить, что за последние годы был осуществлен реальный качественный рост системы дополнительного образования, которая динамично развивается, несмотря на объективные трудности. Так, по официальным данным, в последние годы в России действует более 17 тысяч таких учреждений, в том числе 405 региональных и четыре – имеющих федеральный статус. Кроме того, в эту систему входят учреждения разной ведомственной принадлежности, в том числе – 8,9 тысяч учреждений системы образования, 5,8 тысяч – культуры, 1,1 тысячи – спорта, более 2 тысяч – общественных организаций; в них работало около 270 000 педагогических работников. В них занимается около 7 миллионов 600 тысяч, то есть более 50% российских школьников. Для сравнения, в стране около 52 тысяч общеобразовательных школ, в которых обучается более 12 миллионов детей [1, 2].

На сегодняшний день в г. Владикавказе система дополнительного образования детей представлена учреждениями спортивного, технического, художественно-эстетического, социально-педагогического, историко-краеведческого и др. направлений. В городе функционируют

такие учреждения дополнительного образования, как «Детская школа искусств», «Детская художественная школа им. С.Д. Тавасиева», «Детская хоровая школа г. Владикавказа», Центр эстетического воспитания детей «Творчество», «Дом детского технического творчества», Центр развития творчества и гуманитарного образования «Прометей», Центр развития творчества детей и юношества «Интеллект», Центр развития творчества детей и юношества «Нарт», Центр диагностики и консультирования «Доверие» (для детей, нуждающихся в психологической и медико-социальной помощи) и др. В перечисленных выше учреждениях функционирует 79 кружков-секций. По результатам нашего исследования было установлено, что только в муниципальных учреждениях дополнительного образования занимается 2287 детей и подростков. При этом 3,7% из них – дети-сироты и дети, оставшиеся без попечения родителей, дети-инвалиды, а также дети из асоциальных семей.

Частота посещения учреждений дополнительного образования различалась в зависимости от возрастной группы детей. Достоверно чаще посещают учреждения дополнительного образования учащиеся младших (49,2%) и средних (44,6%) классов по сравнению со старшеклассниками (6,2%). Такая ситуация может быть связана с тем, что учащиеся старшей ступени образования больше времени уделяют образовательным предметам, занятиям с репетиторами для подготовки к поступлению в вузы и др. учебные заведения. Так, дополнительно с репетиторами по школьным дисциплинам занимались 37,8; 42,3; 67,2% учеников 9, 10 и 11 классов соответственно.

Заключение

В результате нашего исследования было установлено, что социальный статус семей оказывает достоверное влияние на контроль досуговой деятельности старшеклассников, а именно на степень информированности о поведении детей на улице и посещении подростками ночных развлекательных заведений.

Очевидно, что возможности родителей по всестороннему развитию ребенка ограничиваются не только их собственным интересом к данному процессу, но и объективными условиями жизни, например материальным положением. Возможно, семьи с низким уровнем дохода не в состоянии при необходимости обеспечить детей дополнительными занятиями по школьной программе, оплатить обучение в системе внешкольного воспитания (художественные

и музыкальные школы, спортивные секции и т.п.), организовать досуг детей.

Учитывая то, что система дополнительного образования формирует условия для развития интересов и способностей детей и подростков, расширяет рамки школьных занятий, стимулирует развитие творческой и познавательной активности, помогает «найти себя», друзей, занятие по душе и зачастую определить выбор будущей профессии, мы планируем провести детальное изучение гигиенических условий, организации образовательного процесса, а также влияние на функциональное и физическое состояние детей и подростков.

Список литературы

1. Богуславский М.В. Деловая газета «Взгляд», Lenta.ru, NEWS.ru.com, «Газета.Ru» // Общероссийская педагогическая газета «Педагогический вестник». – 2011. – № 3 (502–503) № 1–31 марта.
2. Игнатова Л.Ф. Методология мониторинга образовательной среды и здоровья школьников // Гигиена и санитария. – 2006. – № 3. – С. 75–79.
3. Кучма В.Р. Гигиена детей и подростков: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2010. – 480 с.
4. Наниева А.Р., Хетагурова Л.Г., Кусова А.Р., Тагаева И.Р. «Сезонные особенности биологических ритмов физиологических функций школьников впускных классов г. Владикавказа» // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2014. – Вып. 27, Т. 19.
5. Туаева И.Ш., Трофимов А.В. Гигиеническая характеристика досуговой деятельности подростков // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 1 (38). – С. 259–266.
6. Поручения Президента в сфере дополнительного образования и детского отдыха. URL:<http://dopedu.ru/gosudarstvennaya-politika-v-sfere-dop-obrazovaniya/porucheniya-prezidenta-v-sfere-dopolnitelnogo-obrazovaniya-i-detskogo-otdyha>.

ru/gosudarstvennaya-politika-v-sfere-dop-obrazovaniya/porucheniya-prezidenta-v-sfere-dopolnitelnogo-obrazovaniya-i-detskogo-otdyha.

References

1. Boguslavskij M.V. Delovaja gazeta «Vzgljad», Lenta.ru, NEWS.ru.com, «Gazeta.Ru» // Obshherossijskaja pedagogicheskaja gazeta «Pedagogicheskij vestnik». 2011. no. 3 (502–503) no. 1–31 marta.
2. Ignatova L.F. Metodologija monitoringa obrazovatel'noj sredy i zdorov'ja shkol'nikov // Gigena i sanitarija. 2006. no. 3. pp. 75–79.
3. Kuchma V.R. Gigena detej i podrostkov: uchebnik. M.: GJeOTAR-Medicina, 2010. 480 p.
4. Nanieva A.R., Hetagurova L.G., Kusova A.R., Tagaeva I.R. «Sezonnye osobennosti biologicheskikh ritmov fiziologicheskikh funkcij shkol'nikov vpusknyh klassov g. Vladikavkaza» // Vladikavkazskij mediko-biologicheskij vestnik. 2014. Vyp. 27, T. 19.
5. Tuajeva I.Sh., Trofimov A.V. Gigenicheskaja harakteristika dosugovoj dejatel'nosti podrostkov // Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina. 2011. no. 1 (38). pp. 259–266.
6. Porucheniya Prezidenta v sfere dopolnitel'nogo obrazovaniya i detskogo otdyha. URL:<http://dopedu.ru/gosudarstvennaya-politika-v-sfere-dop-obrazovaniya/porucheniya-prezidenta-v-sfere-dopolnitelnogo-obrazovaniya-i-detskogo-otdyha>.

Рецензенты:

Кусова А.Р., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей гигиены и физической культуры, ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, г. Владикавказ;

Аликова З.Р., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гуманитарных, социальных и экономических наук, ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, г. Владикавказ.

УДК 615.015:616.31:616.6:618.3

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РЯДА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ТЕЧЕНИЕ МЕСТНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У БЕРЕМЕННЫХ С ХПН

Успенская О.А., Шевченко Е.А.

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород, e-mail: el.shevchenko2010@yandex.ru

Проведено исследование влияния препарата на основе соли лантана на течение местных воспалительных процессов у беременных женщин с ХПН (хронической плацентарной недостаточностью). Были предложены принципы лечения местных воспалительных изменений на слизистых ротовой полости и урогенитального тракта для улучшения качества жизни пациенток с ХПН. Учитывались следующие параметры: социальное положение, возраст, продолжительность использования препарата в днях, локализация и частота встречаемости местных воспалительных проявлений в разных группах обследуемых, время наступления эффекта от препарата. Применение препарата на основе соли лантана является более эффективным и быстрым методом лечения, чем использование антибиотических и гормональных средств. Данная терапия не является токсичной, не имеет противопоказаний к многократному и длительному применению, что важно для беременных с ХПН, у которых могут быть ограничения к применению многих препаратов. В результате проделанной работы у пациенток с сочетанием ХПН и урогенитальной инфекции не установлено зависимости эффекта терапии от таких характеристик, как возраст, социальное положение, длительность использования препарата. Непараметрический анализ показал, что вышеперечисленные характеристики не связаны между собой. Однако во всех случаях эффективность от применения препарата была высокой по сравнению со стандартными схемами терапии.

Ключевые слова: соли лантана, урогенитальная инфекция, ХПН, местные воспалительные процессы, беременные женщины

A STUDY OF THE INFLUENCE OF A RANGE OF MEDICAL PRODUCTS ON THE CLINICAL COURSE OF LOCAL INFLAMMATORY PROCESSES IN THE BUCCAL CAVITY AND UROGENITAL TRACT AT PREGNANT WOMEN WITH CPI

Uspenskaya O.A., Shevchenko E.A.

Nizhniy Novgorod State Medical Academy, Nizhniy Novgorod, e-mail: el.shevchenko2010@yandex.ru

An experiment was conducted researching the influence of the drug on the basis of lanthanum salt on the clinical course of local inflammatory processes at pregnant women with CPI (chronic placental insufficiency). Some principles of treatment for local inflammatory changes in the oral and urogenital mucosa were suggested to improve the quality of life of women with CPI. The following factors were taken into consideration: social rank, age, usage period of the drug in days, localization and frequency of occurrence of local inflammatory onsets in different groups of the testees, time, when the effect of the drug appeared. Usage of the drug on the basis of lanthanum salt is a more efficient and fast treatment mode than antibiotics and hormonelike materials. This therapy is not toxic and doesn't have any contra indications to repeated and long-term use, which is very important for the pregnant with CPI who might have some use limitations for many medicines. As a result of the work done no dependence of the therapy effect on such characteristics like age, social rank, usage period of the drug was detected at pregnant women with PCI and urogenital infection. Nonparametric analysis showed that the characteristics stated above are not connected anyhow. However in all cases efficiency of the drug use was higher in comparison with standard therapeutic methods.

Keywords: lanthanum salt, urogenital infection, PCI, local inflammatory processes, pregnant women

Плацента играет одну из главных ролей в создании возможности протекания обменных процессов между матерью и плодом, поэтому изучение физиологии и патологии этого органа является очень важным. Перинатальная заболеваемость и смертность чаще всего обусловлена плацентарной недостаточностью, которая развивается из-за морфофункциональных изменений в плаценте и нарушении ее приспособительных механизмов [1].

Этиология плацентарной недостаточности зависит от различных факторов.

Все факторы, которые способствуют развитию повреждений плаценты, принято делить на экзогенные и эндогенные. Экзогенными можно считать курение, алкогольизм. К эндогенным факторам относят морфологические изменения плаценты, возникающие у будущей матери при инфекционных, иммунологических, эндокринных заболеваниях. Установлено, что инфекционные заболевания являются главным фактором риска в развитии плацентарной недостаточности [5].

Известно, что у беременных с ХПН ухудшаются биохимические показатели крови, но они могут ухудшаться и в результате влияния урогенитальной инфекции [6].

Заболеваемость урогенитальной инфекцией и инфекцией ротовой полости у беременных женщин высока как в целом по России, так и на территории Приволжского федерального округа, при этом наблюдается постоянный рост осложнений заболеваний [5].

Распространение микст-инфекций оказывают негативное влияние на уровень здоровья населения, причём наиболее неблагоприятно это отражается на репродуктивной и иммунной системе беременной женщины [7].

Во время беременности почти у всех женщин происходит ослабление иммунитета. Основной причиной этого является гормональный дисбаланс в организме, который может стать причиной перепадов настроения, утреннего недомогания, тошноты, усталости [2].

Патология в работе женских половых органов зачастую связана с урогенитальной инфекцией и проявляется в хроническом болевом синдроме, осложненном течении беременности, преждевременных родах, невынашивании, плацентарной недостаточности, задержке развития плода, внутриутробном инфицировании плода, рождении мертвого ребенка [3, 4].

Ведущую роль в развитии хронического воспаления в ротовой полости играют бактерии. Роль вирусов более значима в развитии острого воспаления слизистой оболочки рта. Наиболее часто встречаются вирусно-бактериальные инфекции, которые усугубляют течение воспаления [7].

Лечение местных воспалительных процессов ротовой полости и урогенитального тракта является значимым для улучшения качества жизни беременных с ХПН. В этой связи интересным, новым и перспективным представляется использование препаратов на основе лантаноидов [8].

Цель исследования – исследовать влияние препарата на основе соли лантана на течение местных воспалительных процессов у беременных женщин с ХПН в сочетании с урогенитальной инфекцией и предложить принципы патогенетически обоснованной терапии.

Материал и методы исследования

Группы обследуемых

В исследовании принимали участие пациентки родильного дома № 1 города Н. Новгорода.

Обследовались женщины 20–35 лет с урогенитальной инфекцией, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции реального времени.

Акушеры-гинекологи собрали анамнез и провели клиническое обследование пациенток. Диагностика ХПН проводилась согласно МКБ-10.

Всего были отобраны 200 беременных женщин с ХПН и микст-инфекцией урогенитального тракта.

Пациентки были разделены на 4 группы по 50 человек каждая: вирусно-вирусные, вирусно-бактериальные, бактериально-бактериальные микст-инфекции и пациентки группы контроля с отсутствием урогенитальной инфекции.

В 1-ю группу вирусно-вирусных микст-инфекций вошли пациентки с двумя и более из следующих инфекций: вирус простого герпеса, цитомегаловирус, папилломавирусная.

Во 2-ю группу бактериально-бактериальных – с двумя и более из следующих инфекций: микопlasма хоминис, уреapлазма уреалитикум, гарднерелла вагиналис, кандиды альбиканс

В группу вирусно-бактериальных попали пациентки с наличием инфекций из 1-й и 2-й групп.

Далее проводилась статистическая обработка материала с использованием современных компьютерных разработок, применялась компьютерная программа «Статистика 7.0».

Определялись нормальность распределения показателей с применением критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка и Лиллиефорса.

Вычислялись среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение по всем исследуемым показателям.

Выявлялись корреляционные связи, попарные и множественные различия между показателями во всех группах.

Результаты исследования и их обсуждение

У беременных с ХПН и урогенитальной инфекцией местные воспалительные изменения встречаются статистически значимо чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,01$).

В процессе множественного сравнения таких показателей, как частота встречаемости местных воспалительных процессов в зависимости от видов микст-инфекции (вирусно-вирусной, бактериально-бактериальной и вирусно-бактериальной), с использованием поправки Бонферрони не выявлено достоверных различий по встречаемости местных проявлений воспаления в трех группах урогенитальной микст-инфекции.

Табличный коэффициент Стьюдента с поправкой Бонферрони для данной выборки составил 2,36.

Также не обнаружено достоверных различий при анализе групп по возрасту ($p > 0,20$).

У работающих пациенток местные проявления воспаления встречаются достоверно чаще, чем у неработающих лиц ($p < 0,01$).

По локализации местного воспаления достоверные различия есть.

На кожных покровах различные проявления встречаются достоверно реже, чем в ротовой полости и в урогенитальном тракте ($p < 0,001$).

Однако между локализацией в ротовой полости и в урогенитальном тракте достоверных различий в величинах данного показателя не обнаружено ($p > 0,15$).

В результате исследования нами выявлено, что на любом сроке начала применения препарата на основе лантаноидов при лечении местных воспалительных процессов эффект наступает в течение 2–5 дней.

Это не имеет достоверной зависимости от сроков начала терапии по отношению к началу первых клинических проявлений местного воспаления ($p > 0,20$).

У пациенток с сочетанием ХПН и урогенитальной инфекции не установлено существенной зависимости эффекта терапии от таких характеристик, как возраст, социальный статус, длительность использования препарата в днях, локализация и частота встречаемости местных воспалительных проявлений.

Непараметрический анализ показал, что вышеперечисленные характеристики не коррелировали между собой.

При этом ни у одной из пациенток не выявлено аллергических реакций на препарат, даже при более длительном его применении.

Напротив, при наличии у пациенток местных проявлений аллергических реакций они быстро проходили вследствие применения препарата на основе соли лантана.

Препарат был эффективен независимо от того, насколько были выражены местные проявления воспаления.

Также нами был оценен эффект от применения препарата на основе соли лантана по сравнению с эффектом от препаратов, содержащих антибиотики и гормоны (окситетрацилин, гидрокортизон), которые нередко используют в подобных ситуациях.

Эффект от препарата на основе соли лантана наступал на 2–5 сутки от начала лечения, а эффект от антибиотиков и гормонов – лишь к концу 7–14 суток.

Кроме того, как известно, беременным не рекомендуется лечение антибиотическими и гормональными препаратами, так как некоторые из них могут служить причиной аномалий развития, глухоты и инвалидизации малыша.

Заключение

Беременность, отягощенная ХПН и ассоциированная с урогенитальной инфекцией, ухудшает состояние иммунной и репродуктивной систем организма женщины, что формирует порочный круг, снижая эффективность как общей, так и местной терапии.

Применение препарата на основе соли лантана при наличии местных воспалительных изменений различной локализации у женщин с урогенитальной инфекцией на фоне ХПН достоверно более эффективно, чем применение антибиотических, гормональных и анальгезирующих средств. Такая терапия нетоксична, не имеет противопоказаний к многократному и длительному применению, что особенно важно для беременных.

В ряде случаев местное применение препарата на основе соли лантана способствует элиминации ряда возбудителей урогенитальной инфекции у беременных с ХПН, что позволяет улучшить состояние больных без использования дополнительных препаратов (антибиотиков и иммунокорректоров).

Список литературы

1. Айламазян Э.К., Аржанова О.Н. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: учебное пособие / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева и др.; под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. – 27с
2. Кулаков В.И. Плацентарная недостаточность и инфекция: рук. для врачей / В.И. Кулаков, Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник. – М.: Медицина, 2004. – 494 с.
3. Патент РФ № 2309754, 11.05.2005.
4. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 19, 1 (395). – Р. 46–50
5. Шевченко Е.А. Анализ заболеваемости урогенитальными инфекциями в Приволжском Федеральном Округе // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 1. – С. 14–16.
6. Шевченко Е.А. Особенности изменения некоторых биохимических показателей крови при вирусных урогенитальных инфекциях // Вопросы вирусологии. – 2011. – Т. 56, № 2. – С. 39–41.
7. Шевченко Е.А. Оценка вирусного компонента с целью диагностики и лечения воспалительных заболеваний ротовой полости // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 3. – С. 96–99.
8. Шереметьев Ю.А. О механизмах LA3 + -индуцируемой агрегации эритроцитов человека // Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. – 2006. – Т. 23, № 4. – С. 346–350.

References

1. Aylmazyan E.K., Arzhanova O.N., Platsentarnaya nedostatochnost: diagnostika i lechenie: Uchebnoe posobie / O.N. Arzhanova, N.G. Koshneleva.; pod red. E.K. Aylmazjana. SPb.: Izdatelstvo N-L, 2007. 27 p.
2. Kulakov V.I. Platsentarnaya nedostatochnost i infektsiya: ruk dlya vrachey / V.I. Kulakov, N.V. Ordzhonikidze, V.L. Tyutyunnik. M.: Meditsina, 2004. 494 p.
3. Patent RF no. 2309754, 11.05.2005.
4. Serov V.N., Dubnitskaya L.V., Tyutyunnik V.L. Vospalitelnye zabolevaniya organov malogo taza: diagnosticheskie kriterii i printsipy lecheniya. Russkiy meditsinskiy zhurnal 2011; 19, 19 (395): 46–50.
5. Shevchenko E.A. Analiz zaboлеваemosti urogenitalnymi infektsiyami v Privolzhskom Federalnom Okruge / Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. 2010. no. 1. pp. 14–16.
6. Shevchenko E.A. Osobennosti izmeneniya nekotorykh biokhimicheskikh pokazateley krovi pri virusnykh urogenitalnykh infektsiyakh // Voprosy virusologii. 2011. T. 56, no. 2. pp. 39–41.
7. Shevchenko E.A. Otsenka virusnogo komponenta s tselyu diagnostiki i lecheniya vospalitelnykh zabolevaniy rotovoy polosti // Sovremennye tekhnologii v meditsine. 2012. no. 3. pp. 96–99.
8. Sheremetev Y.A. O mekhanizmax LA3 + inducirovannoy agregatsii eritrotsytov

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.

УДК 616-001

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ КОРОТКОГО БЕДРЕННОГО КОМПОНЕНТА ПОД КОНТРОЛЕМ НАВИГАЦИИ

¹Фирсов С.А., ²Верещагин Н.А., ³Шевченко В.П.

¹НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль»

ОАО РЖД, Центр травматологии и ортопедии, Ярославль, e-mail: serg375@yandex.ru;

²ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Нижегород, e-mail: serg375@yandex.ru;

³ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии
им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: V9137940969s@gmail.com

Цель исследования – обосновать целесообразность применения коротких бедренных компонентов шеечной фиксации у молодых пациентов в сравнении со стандартными компонентами под контролем кинематической компьютерной навигации. Первичное эндопротезирование с последующим обследованием выполнено у 210 пациентов с патологией тазобедренного сустава. Пациенты были распределены на три группы, в зависимости от типа устанавливаемых бедренных компонентов и применения системы компьютерной навигации. Оценка функциональных исходов проводилась по шкале Харриса и по визуально-аналоговой шкале. Самые лучшие функциональные результаты были получены в группе пациентов, которым имплантировался короткий бедренный компонент под контролем компьютерной навигации. Их оценка по шкале Харриса до операции была равна 45,8 балла (95% ДИ, от 40,1 до 48,9). Через 6 месяцев оценка составила 80,9 балла (95% ДИ, от 77,4 до 84,4), через 12 месяцев – 85,4 балла (95% ДИ, от 80,1 до 88,9). Показано, что использование системы компьютерной навигации при имплантации компонентов позволяет достигнуть более лучших функциональных результатов, чем у пациентов, которым производилась имплантация компонентов без применения системы навигации.

Ключевые слова: эндопротезирование, компьютерная навигация, короткий бедренный компонент

FUNCTIONAL OUTCOMES OF TOTAL HIP ARTHROPLASTY AFTER IMPLANTATION OF SHORT STEM UNDER NAVIGATION CONTROL

¹Firsov S.A., ²Vereschagin N.A., ³Shevchenko V.P.

¹Itinerary Affiliated Hospital of JSC Russian Railways, Yaroslavl, e-mail: serg375@yandex.ru;

²Nizhniy Novgorod State Medical Academy, Nizhniy Novgorod, e-mail: serg375@yandex.ru;

³Novosibirsk Research Institute Traumatology and Orthopaedic, Novosibirsk, e-mail: V9137940969s@gmail.com

Currently, hip replacement is the most effective treatment for patients with severe degenerative – dystrophic diseases of the joints, especially in cases where patients have signs of decompensation of the lower extremities. The purpose of research – to prove the feasibility of short stem proximal fixation in young patients compared with standard components under the control of kinematic computer navigation. Followed by examination was performed in 210 patients with hip joint pathology. Patients were divided into three groups, depending on the type of femoral components and installed applications of the navigation computer. Assessment of functional outcomes was conducted by Harris scale and visual – analogue scale. The best functional results were obtained in patients who are short of the femoral component is implanted under the control of the navigation computer. Their assessment by jackals Harris before surgery was equal to 45,8 points (95% CI, 40,1 to 48,9). After 6 months score was 80,9 points (95% CI, 77,4 to 84,4), 12 months – 85,4 points (95% CI, 80,1 to 88,9). Conclusion: for effective implantation short stems necessary to use kinematic computer navigation. The analysis shows that the use of computer navigation system when implanted components can achieve better functional results than those that produce components implanted without the navigation system.

Keywords: hip arthroplasty, computer navigation, short stem, functional outcomes

В настоящее время эндопротезирование тазобедренного сустава является наиболее эффективным методом лечения больных с тяжелыми дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов, особенно в тех случаях, когда у пациентов имеются признаки декомпенсации функций нижних конечностей [1, 2, 3]. В современном мире уже выполняется огромное число данных операций. Этот метод позволяет расширить объем движений в суставе, резко уменьшить болевые ощущения вплоть до их исчезновения [4, 5, 6]. В настоящее время отмечено резкое увеличение процента дегенератив-

но-дистрофических заболеваний суставов у пациентов молодого возраста. Дегенеративно-дистрофические заболевания начинают встречаться у пациентов в возрасте 20–24 года, что позволяет говорить о том, что данная патология «помолодела» [4, 5]. У данной категории пациентов предпочтительней проведение органосохранных операций при лечении патологии суставов, использование имплантов, позволяющих максимально сохранять костную ткань. К таким имплантам относятся короткие бедренные компоненты, которые имплантируются в проксимальную часть бедренной

кости [7, 8]. Принципами фиксации данного вида имплантов являются: ориентирование по бедренной шпоре (калькару), «заполнение» проксимального отдела бедра, воспроизводство геометрической формы верхней трети канала, многоточечная фиксация в подвертельной зоне [14, 15, 16]. Эти импланты позволяют максимально сохранять костную ткань бедренной кости для последующих ревизий. Еще одно из их достоинств – это то, что при замене такого импланта не нужно прибегать к обширной ревизионной операции, а достаточно имплантировать обычный первичный бедренный компонент (стандартную ножку). Однако имплантация коротких бедренных компонентов нередко представляет определенные технические трудности и имеются достаточно большие шансы ориентировать данные компоненты неправильно. Перед имплантацией таких компонентов необходимо производить точные расчеты по рентгенограммам и планировать их правильную ориентацию [5, 10]. К сожалению, данные расчеты зависят от правильности выполненных рентгенограмм и проведенных измерений. Часто оперирующие ортопеды сталкиваются с ошибками в предоперационном планировании при проведении уже самой операции. Избежать таких проблем позволяет кинематическая компьютерная навигация. Однако, по данным Шведского регистра, всего 0,7% операций по замене тазобедренного сустава выполняется с помощью компьютерной навигации [5, 17]. Причинами такого малого количества компьютер-ассистированных операций называется дороговизна оборудования и расходного материала, квалификация и недостаточное обучение хирургов и увеличение времени операции [5, 12, 13].

Цель: обосновать целесообразность применения коротких бедренных компонентов шеечной фиксации у молодых пациентов в сравнении со стандартными компонентами под контролем кинематической компьютерной навигации.

Материалы и методы исследования

За период с 2013 по 2014 год первичное эндопротезирование (212 операций) с последующим обследованием выполнено у 210 пациентов с патологией тазобедренного сустава. У двух пациентов выполнено одновременное билатеральное протезирование. Возраст пациентов составил $38 \pm 4,5$ лет и колебался от 22 до 58 лет. Количество мужчин – 135 человек, женщин – 75 человек. По нозологическим формам основного заболевания пациенты распределились следующим образом: идиопатический коксартроз – 137 (65,2%) пациентов, аваскулярный некроз головки бедра (АНГБ) – 73 (34,8%) пациента. Пациенты с диспластическим коксартрозом в исследовании не включались из-за особенностей анатомии и оператив-

ного лечения. Применены следующие типы эндопротезов: Aescular (стандартный бедренный компонент Bicontact) – 89 (42%) пациентов, Aescular (укороченный бедренный компонент Metha) – 73 (35%) пациента, Writh (стандартный бедренный компонент Profemur) – 25 (12%) пациентов, DePuy (стандартный бедренный компонент Trilok) – 23 (11%) пациента. Имплантация стандартных бедренных компонентов Bicontact и коротких Metha проводилась с применением системы кинематической компьютерной навигации OrthoPilot производства компании Aescular. Продолжительность оперативного вмешательства у пациентов с применением компьютерной навигации составила $60 \pm 7,0$ мин и колебалась от 50 до 75 мин, а у пациентов без применения системы навигации продолжительность составила $52 \pm 5,0$ мин с колебаниями от 40 до 58 мин.

Без дополнительной опоры до операции могли передвигаться 53% пациентов.

В зависимости от варианта имплантированного бедренного компонента при эндопротезировании тазобедренного сустава пациенты были разделены на три группы.

В первую группу вошли 73 пациента, которым под контролем системы компьютерной навигации был имплантирован эндопротез Aescular с коротким бедренным компонентом шеечной фиксации Metha. Средний возраст пациентов в данной группе составил 33 ± 2 года.

Вторую группу составили 89 пациентов, которым под контролем кинематической компьютерной навигации были имплантированы эндопротезы Aescular со стандартным бедренным компонентом Bicontact. Средний возраст пациентов составил $41 \pm 2,5$ лет.

В третью группу вошли 48 пациентов, которым были имплантированы эндопротезы DePuy (23 пациента) и Writh (25 пациентов) (с стандартным бедренным компонентом проксимальной фиксации Trilok и стандартной бедренной ножкой Profemur соответственно). Средний возраст пациентов составил 47 ± 3 года.

Все пациенты оценивались клинически до и после операции с заполнением шкалы Харриса. Дополнительно проводилась субъективная оценка состояния комфортности пациентов с использованием визуально-аналоговой шкалы. Отличные результаты соответствовали 91–100 баллам, хорошие – 81–90 баллов, удовлетворительные – 71–80 и плохие – менее 70 баллов по шкале Харриса.

Были прослежены результаты 196 (92% всех наблюдений) операций в сроки от 6 месяцев до 2-х лет, средний период наблюдения составил 15 месяцев (95% ДИ, от 6 месяцев до 24 месяцев).

Результаты исследования и их обсуждение

Во всех представленных группах восстановительный период проходил следующим образом: на 1–2 сутки после операции пациенты начинали садиться в кровати, заниматься лечебной физкультурой на аппарате пассивной реабилитации «Артромат» под наблюдением инструктора по лечебной физкультуре, на 2–3 сутки вставали и приступали к ходьбе на костылях с дозированной нагрузкой на оперированную нижнюю конечность. Среднее время пребывания в стационаре составило 18 ± 2 дня. К ходьбе без дополнительной опоры больные

приступали через $3 \pm 0,1$ месяца, продолжая заниматься лечебной физкультурой. Контрольные осмотры пациентов проводились в срок 6 месяцев с момента выписки из стационара, через 1 год и через 2 года.

Средние показатели шкалы Харриса после операции были высоко статистически значимы ($p < 0,001$) в сравнении с дооперационными показателями.

В первой группе оценка по шкале Харриса до операции была равна 45,8 балла (95% ДИ, от 40,1 до 48,9). Через 6 месяцев на контрольном осмотре данная оценка составила 80,9 балла (95% ДИ, от 77,4 до 84,4), через 12 месяцев – 85,4 балла (95% ДИ, от 80,1 до 88,9), что соответствовало удовлетворительному и хорошему результатам соответственно.

Во второй группе оценка по шкале Харриса до операции была равна 47,4 балла (95% ДИ, от 42,5 до 50,1). Через 6 месяцев на контрольном осмотре оценка составила 78,9 балла (95% ДИ, от 74,9 до 83,2), на осмотре через 12 месяцев – 84,2 балла (95% ДИ, от 79,4 до 87,5), что соответствовало удовлетворительному и хорошему результатам соответственно.

В третьей представленной группе оценка до операции составляла 46,9 балла (95% ДИ, от 41,9 до 49,8). Через 6 месяцев на контрольном осмотре оценка составила 75,3 балла (95% ДИ, от 72,2 до 79,9), на осмотре через 12 месяцев – 80,9 балла (95% ДИ, от 77,6 до 84,3), что соответствовало удовлетворительному результату (таблица).

При рассмотрении функциональных результатов эндопротезирования в соответствии с градациями «отлично», «хорошо», «удовлетворительно» и «плохо» выявлено, что в группах, где при имплантации эндопротеза использовалась компьютерная навигация, были получены более лучшие функциональные результаты, чем в группе без использования навигации. Обращает на себя внимание, что в группе с имплантированными короткими бедренными компонентами функциональные результаты были выше, чем в группе с стандартными компонентами.

При субъективной оценке с помощью визуально-аналоговой шкалы отмечалось резкое уменьшение болевого синдрома в группе, где имплантировались короткие бедренные компоненты по сравнению с группами со стандартными бедренными компонентами. В 1 группе ВАШ до операции 7 баллов и 1,5 после нее (95% ДИ от 1,3 до 1,8).

Осложнения и повторные операции. Все осложнения разделялись на интра- и послеоперационные. Среди интраоперационных во второй и 3-й группах преобладали трещины проксимального отдела бедренной кости. Ни в одном случае это не привело к нестабильности ножки эндопротеза. В 1 группе при имплантации ножки произошло раскалывание кортикального кольца шейки бедра, что вынудило отказаться от имплантации короткой бедренной ножки Metha и перейти к стандартной ножке Bicontact.



Рис. 1. Интраоперационная рентгенограмма (имплантация ножки Metha)

Клиническая оценка результатов эндопротезирования по шкале Харриса (95% ДИ)

Группа	Средний общий балл до операции	Средний общий балл после операции (через 6 месяцев)	Средний общий балл после операции (через 12 месяцев)	Число осложнений (повторных операций)
1 ($n = 73$)	45,8 (40,1–48,9)	80,9 (77,4–84,4)	85,4 (80,1–88,9)	2 (2)
2 ($n = 89$)	47,4 (42,5–50,1)	78,9 (74,9–83,2)	84,2 (79,4–87,5)	4 (3)
3 ($n = 48$)	46,9 (41,9–49,8)	75,3 (72,2–79,9)	80,9 (77,6–84,3)	7 (4)
Средние данные	46,7 (41,5–49,6)	78,4 (74,8–82,5)	83,5 (80,1–86,9)	13 (9)

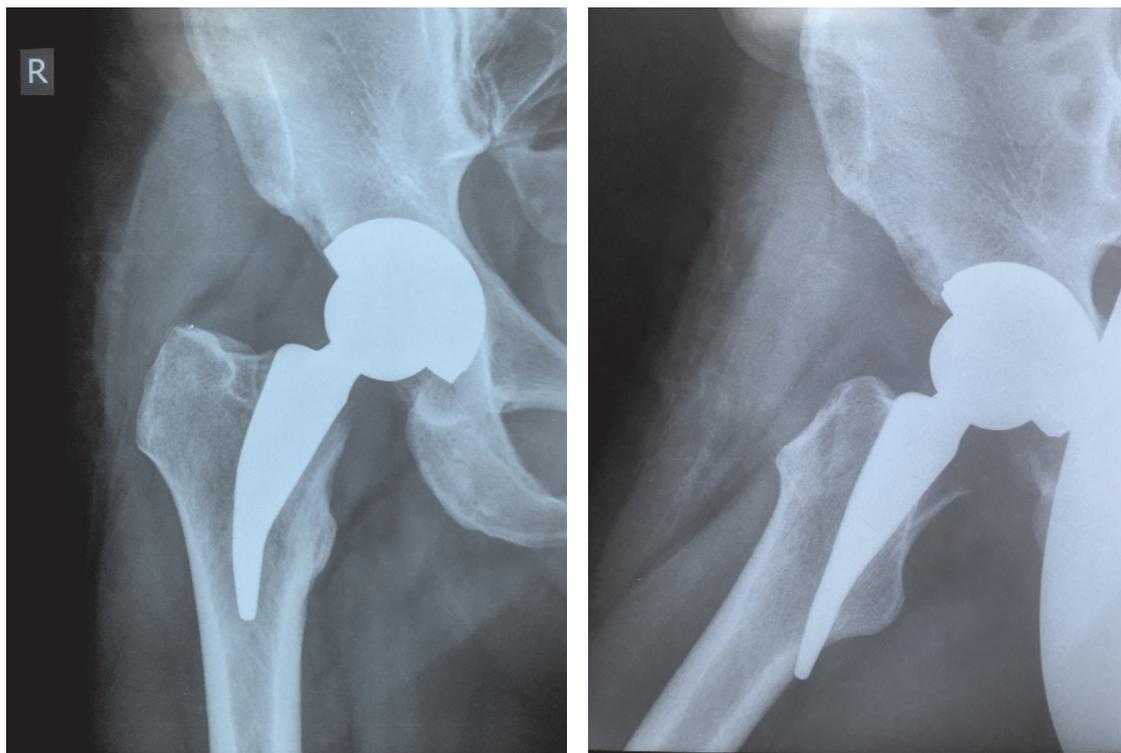


Рис. 2. Рентгенограмма пациента после 3-х месяцев с момента операции

В 1 группе у одного пациента через 3 месяца с момента операции произошла миграция короткой ножки Metha с перфорированием кортикального слоя бедренной кости. Было произведено ревизионное вмешательство по замене короткого бедренного компонента на стандартный (рис. 1, 2).

Во 2-й и 3-й группе у двух пациентов развилась глубокая парапротезная инфекция. Было выполнено удаление эндопротезов, установка цементного артикулирующего спейсера и повторное репротезирование через 60 дней.

Выводы

Эндопротезирование тазобедренного сустава как метод лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний является эффективным методом. У молодых пациентов необходимо стремиться к сохранению костной ткани, и для этого наиболее предпочтительными являются короткие бедренные компоненты. Однако их имплантация нередко бывает технически сложна. И для эффективной имплантации таких компонентов необходимо использование кинематической компьютерной навигации. Как видно из анализа, использование системы компьютерной навигации позволило достигнуть лучших функци-

ональных результатов, чем у пациентов, которым производилась имплантация компонентов без применения системы навигации.

Список литературы

1. Тихилов Р.М., Шаповалов В.М. [ред.] Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава. – СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2008. – 324 с.
2. Шубняков И.И. Достоинства и недостатки современных пар трения эндопротезов тазобедренного сустава (обзор литературы) / И.И. Шубняков, Р.М. Тихилов, М.Ю. Гончаров, А.С. Карпухин, А.В. Мазуренко, Д.Г. Плиев // Травматология и ортопедия России. – 2010. – № (3). – С. 147–158.
3. Archibeck M.J., Surdam J.W., Schultz S.C., et al: Cementless total hip arthroplasty in patients 50 years or younger // J Arthroplasty. – 2006. – № 21. – P. 476–483.
4. Aldinger P.R., Jung A.W., Pritsch M., et al: Uncemented grit-blasted straight tapered titanium stems in patients younger than fifty-five years of age: fifteen to twenty-year results // J Bone Joint Surg Am. – 2009. – № 91. – P. 1432–1439.
5. Australian Orthopaedic Association // National Joint Replacement Registry. – 2007.
6. Bourne R.B., Rorabeck C.H. Soft tissue balancing: the hip // J Arthroplasty 17 (4 Suppl 1). – 2002. – P. 17–22.
7. Capello W.N., D'Antonio J.A., Geesink R.G., et al: Late remodeling around a proximally HA coated tapered titanium femoral component // Clin Orthop Relat Res. – 2009. – № 467. – P. 155–165.
8. Carl H.D., Ploetzner J., Swoboda B., et al: Cementless total hip arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis using a tapered designed titanium hip stem minimum: 10-year results // Rheumatol Int. – 2011. – № 31. – P. 353–359.

9. Della Valle A.G., Padgett D.E., Salvati E.A. Preoperative planning for primary total hip arthroplasty // *J Am Acad Orthop Surg.* – 2005. – № 13. – P. 455–462.
10. Eskelinen A., Remes V., Helenius I., et al: Uncemented total hip arthroplasty for primary osteoarthritis in young patients: a mid- to long-term follow-up study from the Finnish Arthroplasty Register // *Acta Orthop.* – 2006. – № 77. – P. 57–70.
11. Falez F., Casella F., Panegrossi G., et al: Perspectives on metaphyseal conservative stems // *J Orthop Traumatol.* – 2008. – № 9. – P. 49–54.
12. Lewthwaite S.C., Squires B., Gie G.A., Timperley A.J., Ling R.S. The Exeter universal hip in patients 50 years or younger at 10 to 17 years follow up // *Clin Orthop Relat Res.* – 2008. – № 466. – P. 324–331.
13. Lombardi A.V., Berend K.R., Mallory T.H. Hydroxylapatite coated titanium porous plasma spray tapered stem // *Clin Orthop Relat Res.* – 2006. – № 453. – P. 81–85.
14. Levine B., Della Valle C.J., Jacobs J.J. Applications of porous tantalum in total hip arthroplasty // *J Am Acad Orthop Surg.* – 2006. – № 14. – P. 646–655.
15. Moyer J.A., Metz C.M., Callaghan J.J., et al: Durability of second-generation extensively porous-coated stems in patients age 50 and younger // *Clin Orthop Relat Res.* – 2010. – № 468. – P. 448–453.
16. Saito J., Aslam N., Tokunaga K., et al: Bone remodeling is different in metaphyseal and diaphyseal-fit uncemented hip stems // *Clin Orthop Relat.* – 2006. – № 451. – P. 128–133.
17. The Norwegian Arthroplasty Register Group: The Norwegian Arthroplasty Register, 2007.
6. Bourne R.B., Rorabeck C.H. Soft tissue balancing: the hip. *J Arthroplasty* 17 (4 Suppl 1): 17–22, 2002.
7. Capello W.N., D'Antonio J.A., Geesink R.G., et al: Late remodeling around a proximally HA coated tapered titanium femoral component. *Clin Orthop Relat Res* 467:155–165, 2009.
8. Carl H.D., Ploetzner J., Swoboda B., et al: Cementless total hip arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis using a tapered designed titanium hip stem minimum: 10-year results. *Rheumatol Int* 31:353–359, 2011.
9. Della Valle A.G., Padgett D.E., Salvati E.A. Preoperative planning for primary total hip arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 13: 455–462, 2005.
10. Eskelinen A., Remes V., Helenius I., et al: Uncemented total hip arthroplasty for primary osteoarthritis in young patients: a mid- to long-term follow-up study from the Finnish Arthroplasty Register. *Acta Orthop* 77: 57–70, 2006.
11. Falez F., Casella F., Panegrossi G., et al: Perspectives on metaphyseal conservative stems. *J Orthop Traumatol* 9: 49–54, 2008.
12. Lewthwaite S.C., Squires B., Gie G.A., Timperley A.J., Ling R.S. The Exeter universal hip in patients 50 years or younger at 10 to 17 years follow up. *Clin Orthop Relat Res* 466: 324–331, 2008.
13. Lombardi A.V., Berend K.R., Mallory T.H. Hydroxylapatite coated titanium porous plasma spray tapered stem. *Clin Orthop Relat Res* 453: 81–85, 2006.
14. Levine B., Della Valle C.J., Jacobs J.J. Applications of porous tantalum in total hip arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 14: 646–655, 2006.
15. Moyer J.A., Metz C.M., Callaghan J.J., et al: Durability of second-generation extensively porous-coated stems in patients age 50 and younger. *Clin Orthop Relat Res* 468: 448–453, 2010.
16. Saito J., Aslam N., Tokunaga K., et al: Bone remodeling is different in metaphyseal and diaphyseal-fit uncemented hip stems. *Clin Orthop Relat* 451: 128–133, 2006.
17. The Norwegian Arthroplasty Register Group: The Norwegian Arthroplasty Register, 2007.

References

1. Tihilov R.M., Shapovalov V.M. [red.] Rukovodstvo po jendoprotezirovaniju tazobedrennogo tazobedrennogo sustava. SPb.: RNIITO im. R.R. Vredena, 2008. 324 p.
2. Shubnjakov I.I. Dostoinstva i nedostatki sovremennyh par trenija jendoprotezov tazobedrennogo sustava (obzor literatury) / I.I. Shubnjakov, R.M. Tihilov, M.Ju. Goncharov, A.S. Karpuhin, A.V. Mazurenko, D.G. Pliev // *Travmatologija i ortopedija Rossii.* 2010; (3): 147–158.
3. Archibeck M.J., Surdam J.W., Schultz S.C., et al: Cementless total hip arthroplasty in patients 50 years or younger. *J Arthroplasty* 21:476–483, 2006.
4. Aldinger P.R., Jung A.W., Pritsch M., et al: Uncemented grit-blasted straight tapered titanium stems in patients younger than fifty-five years of age: fifteen to twenty-year results. *J Bone Joint Surg Am* 91: 1432–1439, 2009.
5. Australian Orthopaedic Association: National Joint Replacement Registry, 2007.

Рецензенты:

Чухрова М.Г., д.м.н., профессор кафедры, ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный педагогический университет», г. Новосибирск;
 Любошевский П.А., д.м.н., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ИПДО, ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль.

УДК 618.14-002-007.61:618.146-07

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ ПРИ РАЗВИТИИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ**Юлдашева Д.Ю.***Ташкентская медицинская академия, Ташкент, e-mail: dilchehra@list.ru*

Установлена роль MMP-2 и MMP-9, TIMP-1 и TIMP-2 в механизмах формирования гиперплазии эндометрия (ГЭ) и железисто-кистозной гиперплазии эндометрия. При ГЭ и железисто-кистозной ГЭ протеолитическая активность MMP возрастает, при этом важным фактором выступает более выраженное снижение тормозящего влияния их специфических тканевых ингибиторов – TIMP-1 и TIMP-2. Выявленная статистически значимая корреляционная зависимость показателей MMP и TIMP, а также их соотношение в зависимости от формы ГЭ – железисто-кистозной с клинико-морфологическими особенностями свидетельствуют о возможности использования этих показателей как маркеров дифференциальной диагностики между группами женщин с железисто-кистозной ГЭ и ГЭ. Полученные результаты позволяют дифференцированно подходить к формированию групп риска и прогнозировать исход заболевания, оценить пролиферативные процессы в эндометрии, тем самым избрать адекватную тактику лечения, направленную на предотвращение развития неопластической трансформации слизистой оболочки тканей эндометрия у женщин в зависимости от формы.

Ключевые слова: эндометрий, металлопротеиназа, ингибиторы, гиперплазия**ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR INHIBITORS AT ENDOMETRIAL HYPERPLASIA****Yuldasheva D.Y.***Tashkent Medical Academy, Tashkent, e-mail: dilchehra@list.ru*

The role of MMP-2 and MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 in the mechanisms of formation of endometrial hyperplasia (EH) and glandulocystic endometrial hyperplasia were detected. In EH and glandulocystic EH proteolytic activity MMP increases, an important factor is the decrease of the inhibitory effect of their specific tissue inhibitors – TIMP-1 and TIMP-2. Revealed a statistically significant correlation indices of MMP and TIMP, as well as their ratio depending on the shape of the ET – glandulocystica with clinical and morphological features suggest the possibility of using these parameters as markers of differential diagnosis between the two groups of women with glandulocystic EH and EH without cervical pathology. The results allow a differentiated approach on the formation of high-risk groups and to predict the outcome of the disease, to assess the proliferative processes in the endometrium, thus choose an adequate treatment strategy aimed to preventing the development of neoplastic transformation of the mucous membrane tissue of the endometrium in women depending on the form.

Keywords: endometrium, metalloproteinase, inhibitors, hyperplasia

Гиперпластические процессы эндометрия занимают особое место в структуре гинекологической заболеваемости. Высокая распространенность данной патологии, связь с различными нарушениями менструального цикла и эндокринопатиями, риск предраковых изменений и рака эндометрия – все это определяет актуальность проблемы лечения гиперпластических процессов слизистой оболочки матки [1, 3, 5, 6, 8, 9].

За последние десятилетия в связи с развитием молекулярной биологии, биотехнологии и генной инженерии достигнут значительный прогресс в исследовании механизмов управления экспрессией генов, задействованных в физиологических и патологических процессах человеческого организма [4, 7, 11]. Изучение молекулярных механизмов развития гиперпластических процессов является одной из самых динамично развивающихся областей молекулярной медицины. Понимание ключевых молекулярных звеньев патогенеза пролиферативных заболеваний в дальнейшем может

способствовать формированию базовых критериев для создания лекарственных препаратов, оказывающих целенаправленное воздействие на патологически измененные клетки-мишени [10]. Принимая во внимание недостаточную эффективность гормонального лечения гиперплазии эндометрия у отдельных больных, а также противопоказания к применению, особый интерес представляют изменения в эндометрии. В связи с этим важным является изучение молекулярных механизмов развития гиперплазии эндометрия.

Цель работы – изучение активности металлопротеиназ и их ингибиторов у больных с гиперплазией эндометрия.

Материалы и методы исследования

Обследовано 38 женщин в возрасте от 22 до 52 лет (средний возраст $38,6 \pm 1,3$ года), обратившихся первично в Центр женского здоровья 2 клиники Ташкентской медицинской академии. Слепым рандомизированным методом пациентки были разделены на 2 группы (гр.). В 1 группу включили 18 женщин

с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия (ЖКГ), 2 гр. – 20 пациенток с гиперплазией эндометрия (ГЭ). Из анамнеза установлено, что в подавляющем большинстве случаев – у 74 (93,7%) обследованных – ГЭ носила рецидивирующий характер, число ранее проведенных диагностических выскабливаний колебалось от 1 до 4 и в среднем составило $2,1 \pm 0,22$ раза. 5 (6,3%) случаев составили женщины с впервые выявленной простой ГЭ. Контрольную группу составили 20 пациенток, которым проводили диагностическое выскабливание эндометрия по поводу бесплодия или невынашивания беременности.

От каждой обследованной пациентки было получено информированное согласие на проведение исследования и лечения.

Всем женщинам было проведено общеклиническое и гинекологическое обследование, ультразвукография органов малого таза. Для гистологического исследования, а также проведения биохимических анализов проводили диагностическое выскабливание эндометрия.

Гинекологическое обследование проводили по общепринятой методике, при этом обращали внимание на состояние слизистой вульвы и влагалища, оценивали размер формы шейки матки и состояние эпителиального покрова экзоцервикса. Образцы тканей после диагностического выскабливания эндометрия в количестве 0,5 мл гомогенизировали в гомогенизаторе типа Поттера в охлажденном $\pm 4,0^\circ\text{C}$ 0,05 М Трис-НСI буфере (рН 8,0), 0,02 М ЭДТА. После центрифугирования в течение 10 мин на центрифуге Д-24Т (Германия) при 9000g в надосадочной жидкости определяли растворимые формы исследуемых металлопротеиназ – MMP-2, MMP-9 и их ингибиторов – TIMP-1 и TIMP-2 с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием стандартных тест-систем фирмы Quantihine, R@D Systems, США. Измерение оптической плотности производили с помощью компьютеризованного иммуноферментного анализатора AT-858 (LTD, Китай) при длине волны 450 нм. Концентрацию исследуемых показателей в лизатах выражали в нанограммах на 1 мг общего белка (нг/мг белка), который определяли по методу О.Н. Lowry et al. (1951). Построение калибровочного графика и расчет концентраций исследуемых показателей MMP-2, MMP-9, TIMP-1 и TIMP-2 производили по уровням линейной регрессии в логарифмических координатах.

Анализ содержания измеренных показателей оценивали по изменению соотношения свободных форм MMP к тканевым ингибиторам (MMP/TIMP), а также по отношению одной формы к другой (MMP-9/MMP-2) и (TIMP-2/ TIMP-1).

Статистическую обработку данных производили по программе «Statistica 7,0». Для оценки межгрупповых различий ($M \pm m$) применяли t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из данных таблицы, активность MMP-2 и MMP-9 в 1,6 и 1,4 раза достоверно повышается у пациентов с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия по сравнению с контрольной группой.

Достоверного повышения активности MMP-2 и MMP-9 у больных гиперплазией эндометрия нами не установлено. Повыше-

ние активности MMP-2 и MMP-9 у больных 4 группы составило 31 и 61,4% соответственно по сравнению с контрольной группой.

Изучение содержания ингибиторов матриксных металлопротеиназ показало снижение их содержания во всех исследованных группах. Снижение содержания TIMP-1 и TIMP-2 у больных железисто-кистозной гиперплазией составило 22,4 и 21,4 по сравнению с контрольной группой. Содержание TIMP-1 и TIMP-2 наиболее выражено снижено у больных железисто-кистозной гиперплазией эндометрия, сочетанной с патологией шейки матки, по сравнению с контрольной группой и составило 1,59 и 1,61 раза соответственно. Достоверное снижение содержания TIMP-1 и TIMP-2 по сравнению с контрольной группой также установлено у больных гиперплазией эндометрия, сочетанной с патологией шейки матки, и оно составило 1,36 и 1,31 раза соответственно.

Одновременно установлено при анализе исследуемых показателей MMP и TIMP в тканях слизистой оболочки матки, что они напрямую связаны ($r = 0,78$; $p < 0,01$) с клинико-морфологическими факторами прогноза.

Значительное место в наших исследованиях занимал вопрос связи MMP и TIMP и возможность использования этих маркеров для дифференциальной диагностики и/или мониторинга эффекта лечения. Анализ проведенных исследований показал, что увеличение MMP-2 напрямую коррелировало ($r = 0,77-0,82$; $p < 0,001$) с параметром TIMP-2, MMP-9 с TIMP-1 ($r = 0,72-0,82$; $p < 0,001$) во всех исследуемых группах женщин. О том, что снижение рецепторного контроля TIMP-1 и TIMP-2 является важным патогенетическим фактором усиления MMP протеолитической дегградации внеклеточного матрикса тканей слизистой матки, свидетельствуют данные увеличения интегральных индексных показателей отношений MMP/TIMP. Вместе с тем следует указать на более высокий интегральный показатель MMP-9/MMP-2 в группах женщин с ГЭ по сравнению с группами женщин с железисто-кистозной ГЭ это свидетельствует о преобладании в процессах протеолитической дезинтеграции ВМК MMP-9 над MMP-2. Это, по-видимому, характеризует отличие морфологических и клинических проявлений между сравниваемыми в наших исследованиях группами женщин с ГЭ. Анализ соотношения MMP/TIMP был демонстративно отличимым между исследуемыми группами женщин ГЭ. Это подчеркивает перспективность использования этих интегральных показателей как маркеров для дифференциальной диагностики и прогноза исхода заболевания.

Таким образом, результаты, полученные в наших исследованиях, свидетельствуют о важной роли ММР-2 и ММР-9, TIMP-1 и TIMP-2 в механизмах формирования ГЭ и железисто-кистозной ГЭ. При ГЭ и железисто-кистозной ГЭ протеолитическая активность ММР возрастает, при этом важным фактором выступает более выраженное снижение тормозящего влияния их специфических тканевых ингибиторов – TIMP-1 и TIMP-2. Выявленная статистически значимая корреляционная зависимость показателей ММР и TIMP, а также их соотношение в зависимости от формы ГЭ – железисто-кистозной с клинико-морфологическими особенностями свидетельствуют о возможности использования этих показателей как маркеров дифференциальной диагностики между группами женщин с железисто-кистозной ГЭ и ГЭ, без патологии шейки матки.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать заключение, что ГЭ сопровождается повышением ММР и угнетением их тканевых ингибиторов TIMP. Степень структурной деградации ВМК при железисто-кистозной ГЭ выше по сравнению с простой атипичной ГЭ. Структурная деградация ВМК, обусловлена активацией ММР-2 и ММР-9, угнетением TIMP-1 и TIMP-2. Это позволяет дифференцированно подходить к формированию групп риска и прогнозировать исход заболевания, оценить пролиферативные процессы в эндометрии, тем самым избрав адекватную тактику лечения, направленную на предотвращение развития неопластической трансформации слизистой оболочки тканей эндометрия у женщин в зависимости от формы.

Выводы

Дисфункциональные маточные кровотечения, являющиеся наиболее частым клиническим проявлением гиперпластических процессов эндометрия, обусловлены изменением экспрессии в эндометрии протеолитических ферментов экстрацеллюлярного матрикса – матриксных металлопротеиназ (ММР-1, ММР-9) и снижением экспрессии и содержания их естественного тканевого ингибитора (TIMP-1), повышением – TIMP-2.

Список литературы

1. Ашрафян Л.А., Новикова Е.Г. Гинекологические аспекты в тенденциях заболеваемости и смертности от рака органов репродуктивной системы // Журнал акушерских и женских болезней. – 2001. – Т. XLX. – Вып. 1. – С. 27–33.
2. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. – СПб.: Наука. 2000. – 119 с.
3. Денисова Н.С. Значение агониста GnRH бусерелина-депо в терапии больных гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном периоде // Журнал Российского Общества Акушеров-гинекологов. – 2006. – № 2. – С. 32–33.
4. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. – М.: Изд-во Димитрейд График Групп. – 2005. – 348 с.

5. Краснова Н.В., Хасанова И.Г. Характеристика социально-гигиенических и патогенетических факторов риска возникновения патологии эндометрия // Медико-биологические проблемы: Сб. научных трудов. – Кемерово-Москва, 2002. – № 10. – С. 37–40.

6. Ларэйн Дж. Злокачественные опухоли тела матки. В кн.: Гинекология по Эмилио Новаку / под ред. Дж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард: пер. с англ. – М.: Практика, 2002. – С. 665–669.

7. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. – М.: Медицина. 2006. – 384 с.

8. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В. Применение марвелона в пролонгированном режиме в качестве противорецидивной терапии гиперплазии эндометрия // Акуш. и гин. – 2007. – № 1. – С. 53–57.

9. Топольская И.В. Дифференцированная гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 21 с.

10. Унанян А.Л. Эндометриоз тела матки и яичников: новые аспекты патогенеза, клиники и лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 21 с.

11. Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей: пер. с англ. – М.: Изд-во БИНОМ, 2006. – 256 с.

References

1. Ashrafjan L.A., Novikova E.G. Ginekologicheskie aspekty v tendencijah zaboлеваемости i smertnosti ot raka organov reproduktivnoj sistemy // Zhurnal akusherskih i zhenskikh boleznej. 2001. T. XLX. Vyp. 1. pp. 27–33.

2. Bershtejn L.M. Gormonal nyj kancerogenez. SPb.: Nauka. 2000. 119 p.

3. Denisova N.S. Znachenie agonista GnRG buserelina-depo v terapii bol nyh giperplasticheskimi processami jendometrija v premenopauzal nom periode // Zhurnal Rossijskogo Obshestva Akusherov-ginekologov. 2006. no. 2. pp. 32–33.

4. Kiselev V.I., Ljashenko A.A. Molekuljarnye mehanizmy reguljacii giperplasticheskikh processov. M.: Izd-vo Dimitrejd Grafik Grupp. 2005. 348 p.

5. Krasnova N.V., Hasanova I.G. Harakteristika social no-gigienicheskikh i patogeneticheskikh faktorov riska voznikovenija patologii jendometrija // Mediko-biologicheskie problemy: Sb. nauchnyh trudov. Kemerovo-Moskva, 2002. no. 10. pp. 37–40.

6. Larjejn Dzh. Zlokachestvennye opuholi tela matki. V kn.: Ginekologija po Jemilju Novaku / pod red. Dzh. Bereka, I. Adashi, P. Hillard: per. s angl. M.: Praktika, 2002. pp. 665–669.

7. Pal cev M.A., Kvetnoj I.M. Rukovodstvo po nejroimmunojendokrinologii. M.: Medicina. 2006. 384 p.

8. Podzolokova N.M., Kuznecova I.V. Primenenie marvelona v prolongirovannom rezhime v kachestve protivorecidivnoj terapii giperplazii jendometrija // Akush. i gin. 2007. no. 1. pp. 53–57.

9. Topol skaja I.V. Differencirovannaja gormonal naja terapija giperplasticheskikh processov jendometrija u bol nyh s metaboličeskim sindromom: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2002. 21 p.

10. Unanjan A.L. Jendometrioz tela matki i jaichnikov: novye aspekty patogeneza, kliniki i lechenija: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2007. 21 p.

11. Faller D.M., Shilds D. Molekuljarnaja biologija kletki. Rukovodstvo dlja vrachej: per. s angl. M.: Izd-vo BINOM, 2006. 256 p.

Рецензенты:

Алиева Д.А., д.м.н., заведующая научно-консультативной поликлиникой «Семья и брак», РСНПМЦАиГ, г. Ташкент;

Иноятова Ф.Х., д.б.н., профессор кафедры медицинской и биологической химии, Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент.

УДК 612.616.2:616.153.96

ПРОТЕОГЛИКАНЫ МУЖСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**Ветошкин Р.В., Николаев А.А.***ГОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: chimnik@mail.ru*

Обзор современного состояния знаний о строении, свойствах протеогликанов семенной плазмы. Рассмотрены вопросы синтеза, строения углеводной и белковой части протеогликанов семенной плазмы. Подробно описана семья секреторных белков семенной плазмы – спермадгезинов. Эти многофункциональные белки содержат сульфатированные гликозаминогликаны и способны связывать фосфолипиды и ингибиторы протеаз. Приведены данные о том, что свободный от гепарина, белковый фрагмент спермадгезина и гепаринсвязанный спермадгезин оказывают антагонистическое влияние на функциональность сперматозоидов. Описаны механизмы взаимодействия протеогликанов семенной плазмы и их компонентов с поверхностью сперматозоидов. Отдельно освещен вопрос об участии протеогликанов семенной плазмы в капацитации сперматозоидов и их влиянии на оплодотворяющую способность сперматозоидов. Продемонстрировано, что гиалуроновая кислота улучшает скорость и сохранение подвижности сперматозоидов. Использование гиалуроновой кислоты, вероятно, окажется выгодным в развитии вспомогательных репродуктивных технологий: во внутриматочном оплодотворении и в экстракорпоральном оплодотворении (IVF).

Ключевые слова: протеогликаны, семенная плазма, сперматозоиды, капацитация

PROTEOGLYCANS OF THE MALE REPRODUCTIVE SYSTEM**Vetoshkin R.V., Nikolaev A.A.***Astrakhan State medical University of Ministry of health of Russia, Astrakhan, e-mail: chimnik@mail.ru*

A review of the current state of knowledge about the structure, properties proteoglycans seminal plasma. The problems of the synthesis, the structure of the carbohydrate and the protein part of proteoglycans seminal plasma. Described a family of secretory proteins seminal plasma – Spermadhesins. These multifunctional proteins that contain sulfated glycosaminoglycans and is able to bind phospholipids and protease inhibitors. The data that is free from heparin, protein fragment spermadhesins and heparinases spermadhesins have an antagonistic effect on the functionality of the sperm. Describes the mechanisms of interaction of proteoglycans seminal plasma and their components with the surface of sperm. Separately, covered the issue will cause the proteoglycans of seminal plasma in sperm capacitation their impact on the fertilizing ability of spermatozoa. Demonstrated that hyaluronic acid improves the speed and preservation of sperm motility. The use of hyaluronic acid is likely to prove beneficial in the development of assisted reproductive technologies: in intrauterine insemination and in vitro fertilization (IVF).

Keywords: proteoglycans, seminal plasma, sperm, capacitate

Протеогликаны выполняют не только структурные и гидродинамические функции в тканях, но также и участвуют в различных регулирующих эффектах [31]. В яичке перитубулярные клетки и клетки Sertoli, синтезируют в культуре различные компоненты экстрацеллюлярного матрикса [42]. Последний в свою очередь регулирует формирование тестикулярного шнура и развитие половых клеток *in vitro*. Было предположено, что синтез некоторых из его компонентов, а именно протеогликанов, играет активную роль в сперматогенезе. Соматические клетки яичка крысы синтезируют два типа протеогликанов: один содержащий гепаран/хондроитин, другой хондроитин/дерматан сульфат в качестве гликозаминогликановых цепей [37]. Протеогликаны перитубулярных клеток и клеток Sertoli крысы были частично охарактеризованы, но главным образом исследованы цепи гликозаминогликанов. Семенная плазма содержит высокие концентрации протео-

гликанов, в среднем 0,8 мг/Мл, и примерно на 70% состоит из крупных хондроитин-сульфат-протеогликанов, и на 30% гепаран-хондроитин-сульфат протеогликанов. Отрицательная корреляция наблюдается между числом патологических форм сперматозоидов хондроитин-сульфат-протеогликанов ($r = -0,43$), и гиалуроновой кислотой ($r = -0,56$). Процент оплодотворения ооцитов *in vitro* был достоверно выше при концентрациях протеогликанов от 0,64 мг/мл и выше [11]. Исследований, посвященных молекулярной характеристике белковой части протеогликанов, присутствующих в семенной плазме, существует очень мало. А вопросу синтеза и продукции протеогликанов в семенную плазму посвящено только одно исследование, в котором определяли один из ключевых ферментов синтеза гликозаминогликанов ксилозилтрансферазу (EC 2.4.2.26, ХТ) [12]. Уровень ксилозилтрансферазы является для большинства тканей показателем активности синтеза

протеогликанов. Принципиально важно, что в семенной плазме обнаружен этот фермент. Это свидетельствует о самостоятельном синтезе протеогликанов в мужской репродуктивной системе. Наибольшая активность этого фермента отмечена в секрете семенных пузырьков. Значительная роль синтезируемых протеогликанов в обеспечении функции оплодотворения подтверждается снижением практически в 2 раза (от 3,21 мU/л у фертильных мужчин до 1,53 мU/л у инфертильных) активности ксилозилтрансферазы. Впервые сообщили о существовании в семенной плазме быка белка, связанного с гепарином, Miller DJ et al [23] и Chandonnet L. et al [7]. А затем были подробно описаны методы очистки этого белка, его аминокислотный состав места дисульфидных связей, места O-гликозилирования и N-концевую последовательность (Глицин-аспарат-изолейцин) [4]. BSP-30K состоит из 158 аминокислот и шести остатков треонина с O-гликозилированием. BSP-30K – главный кислый гликопротеин бычьей семенной плазмы. BSP-30K связывается со сперматозоидами после эякуляции и играет роль в капацитации спермы. Позднее этот белок получил название спермадгезин. Оригинальные heparin-содержащие белки семенной плазмы свиней pB1 и лошадей HSP-1 и HSP-2 [3] принадлежат той же самой семье, что и белки быка BSP-A1/2, BSP-A3, и BSP-30K. Была определена последовательность аминокислот и постраничные модификации протеогликана бора pB1. Он содержит 105 аминокислот, включающих полипептид с 18 остатками O-гликозилирования, а также содержит область, подобную 45 аминокислотных остатков фибронектина. Аминокислотная последовательность pB1 на 60–65% подобна последовательности аминокислот конским и бычьим гомологам. Однако в отличие от BSP и HSP, которые образуют олигомерные комплексы размером в 90–150 kDa, pB1 формирует комплекс 35–40 kDa со спермадгезином. Эти результаты подтверждают гипотезу [20], что соответствующие тканевые протеогликаны от различных разновидностей млекопитающих могут показать большую гомологию и сходство биологического действия, чем протеогликаны разных тканей одного вида животных.

Семья секреторных белков – спермадгезины синтезируется в мужских половых органах свиньи, лошади и быка. Они являются основными продуктами семенной плазмы и оказались отчасти связанными с поверхностью сперматозоидов. Структура спермадгезинов была тщательно исследована и содержит Гал бета(1-3)-GalNAc

и Гал бета(1-4)-GlcNAc последовательно в O-связи, и N-связи с гликозаминогликанами. Это многофункциональные белки, содержат сульфатированные гликозаминогликаны и способны связывать фосфолипиды и ингибиторы протеаз. Предполагается, что они могут быть задействованы на различных этапах оплодотворения. Показано, что эти протеогликаны образуют защитный слой вокруг акросомы головки сперматозоида, возможно предотвращая преждевременную акросомальную реакцию. Они также вносят вклад в первоначальное связывание и узнавание между сперматозоидом и яйцеклеткой. Аминокислотная последовательность спермадгезинов не показывает заметного сходства с известными коровыми белками протеогликанов [40, 41].

Методом двумерного электрофореза в полиакриламидном геле [39] охарактеризован и затем очищен новый белковый компонент семейства спермадгезинов, состоящий из двух 13 kDa субъединиц, связанных дисульфидными связями. Белок получил название Z13 и определена его полная первичная структура и локализация S-S связи. Показана гомология аминокислотной последовательности N-конца с известным протеогликаном фибромодулином.

Из яичек быка был выделен протеогликан [1], получивший название тестикан. Его белковая часть была очищена и охарактеризована. Она включает несколько доменов, встречающихся в различных белках (фактор роста нервов, фибромодулин, фактор миграции В и остеоонектин), а также уникальную последовательность из 46 аминокислот, в которой каждая 3-я аминокислота триптофан. Авторы считают, что тестикан является предшественником ранее описанного гепаран-хондроитин-сульфат протеогликана семенной плазмы быка спермадгезина. Позднее тестикан и его аналоги были выявлены в ткани мозга и в настоящее время широко изучаются специалистами в области нейрохимии [15, 19].

Методами генной инженерии [5] получены рекомбинантные клоны клеток для синтеза спермадгезина козла (*Capra hircus*) и синтезирован белок с молекулярной массой 15,5 Кда, иммунохимически идентичный спермадгезину.

Имеются сообщения [35] о выделении из семенной жидкости крупного рогатого скота после дегликозилирования белковой фракции кислого полипептида с молекулярной массой 12,9 Кда, получившего название aSFP. Авторы относят этот белок к семейству спермадгезинов на том основании, что структура aSFP содержит домены, идентичные ранее описанному коровому белку

BSP 30, особое сходство характерно для гидрофобного ядра белка.

Из бычьей семенной плазмы методами аффинной хроматографии выделили группу гепарин связывающих белков [10], которые при электрофорезе в SDS-полиакриламидном геле разделились на 8 фракций с молекулярной массой от 19 до 72 kDa. Исследование выделенных белков на активность отмытых сперматозоидов в тесте пенетрации слизи (BCMPT) показало достоверное увеличение функциональной активности сперматозоидов, а также повышение их устойчивости в гипоосмолярном тесте. Исследования по функциональной роли гепарин-связывающих белков установили их способность (фракции 18 и 24 kDa) связываться с бычьими сперматозоидами, причем только с эякулированными, но не со сперматозоидами, добытыми из придатка яичка [24]. Эти же авторы [25] показали способность гепарин-связывающих белков (фракции 24 и 31 kDa) инициировать капацитацию.

Гепарин-связывающие компоненты семенной плазмы человека были выделены на иммобилизованном гепарине а затем разделены на 12 фракций (HB1-HB12) HPLC [22, 23]. N-концевая последовательность глицин-аспартат-изолейцин совпала с спермадгезином и сосредоточена во фракции HB2 и соответствует мол. массе в 14 kDa. Среди других фракций иммунохимически идентифицированы простатическая кислая фосфатаза (HB7) и лактоферрин (HB11). Для высокомолекулярных гепарин-связывающих белков была исследована специфичность центра связывания с гепарином и показано, что гепарин-связывающая активность подавлялась D-фруктозой, D-глюкозой, инулином и гликогеном; D-галактоза, декстран и маннан не оказывали ингибирующего эффекта. Аналогичные исследования, проведенные с бычьей спермой [21, 27], позволили авторам выделить и охарактеризовать два гепарин-связывающих белка. Один из них с мол. массой 31 kDa, был охарактеризован как ДНК-аза, а второй с мол. массой 24 kDa – как ингибитор тканевой нейтральной металлопротеиназы. Авторы получили к этим белкам антитела и с их помощью определили источники поступления этих белков в сперму. Ингибитор металлопротеиназы преимущественно содержится и, видимо, синтезируется в предстательной железе, а ДНК-аза ведет свое происхождение из яичек. Авторы сообщают, что антитела к ингибитору металлопротеиназы семенной плазмы быка обнаружили этот антиген и в семенной плазме человека.

Как уже упоминалось выше, спермадгезины связываясь с головкой сперматозоидов, препятствуют преждевременной капацитации. Капацитация – это приобретение сперматозоидами млекопитающих способности к проникновению через яйцевую оболочку в яйцеклетку. Капацитация осуществляется в половых путях самки под влиянием секретов, вырабатываемых стенками яйцеводов и матки. Для капацитации сперматозоидов кролика требуется 5–6 ч, крысы – 2–3 ч, коровы – 5–8 ч. Капацитация может быть достигнута и *in vitro*, в искусственной среде. Предполагают, что сущность физиологических изменений при капацитации заключается в удалении с поверхности сперматозоидов веществ, блокирующих осуществление акросомальной реакции [26].

У свиней многочисленные секреторные белки семенной плазмы являются членами семьи спермадгезина, который представляет собой, как мы писали выше, новый класс углеводов-связанных белков и составляет значительную долю белков семенной плазмы [41]. Исследовано действие спермадгезина, связанного с гепарином и свободного, на жизнеспособность, подвижность, и митохондриальную активность сперматозоидов хряка. Инкубация сперматозоидов с гепарин-связанным спермадгезином вызвала время- и дозо-зависимое снижение доли функциональных сперматозоидов. Процент жизнеспособных сперматозоидов, выдержанных в среде с гепарин-связанным спермадгезином, сократился с 75% (через 0,5 часа) до 4% (через 5 ч), в то время как процент жизнеспособных сперматозоидов, выдержанных в физиологическом растворе без белков, уменьшился с 85% (0,5 часа) до 19% (5 часов). Напротив, инкубация сперматозоидов со свободным спермадгезином привела к увеличению концентрации жизнеспособных клеток (65% после 5 ч инкубации) с максимальным эффектом на 1,5 мг/мл. Авторы считают, что свободный от гепарина белковый фрагмент спермадгезина и гепарин-связанный спермадгезин оказывают антагонистическое влияние на функциональность сперматозоидов кабана. Вывод о том, что PSP-I/PSP-II способствует поддержанию спермы с высокой жизнеспособностью, подвижностью, и митохондриальной деятельности в течение не менее 5 ч при физиологической температуре, указывает на его возможное использование в качестве сперма-протектора [7, 11].

Все больше данных указывает на то, что протеогликианы поверхности сперматозоидов играют решающую роль в качестве контррецепторов для определенных оли-

госахаридных цепей гликопротеинов zona pellucida ооцитов. В следующей работе [36] приводятся основные структурные характеристики белка AQN-1. Это 12 Кда белок семенной плазмы кабана. Молекулярная масса AQN-1 была определена методом масс-спектрометрии. Первичная структура AQN-1 уникальна и не имеет значительного сходства с известными белками. Но он входит в семейство спермадгезинов, так как содержит однотипные домены, характерные для крупного рогатого скота, лошадей, коз, человека. Флюоресцентно меченный препарат белка избирательно связывается с поверхностью ооцитов, как в свободном виде, так и после предварительной инкубации со сперматозоидами, на которых он располагается в апикальной зоне.

Гетеродимер спермадгезина способен в низкой концентрации (0,15 мг на миллион сперматозоидов) сохранить жизнеспособность сперматозоидов кабана, которые были предварительно заморожены оттаяны. В опыте сперматозоиды сохраняли подвижность в среднем на 180 минут дольше, чем в контрольной группе, и повышался процент оплодотворенных яйцеклеток с 18 до 27% [2].

Эксперименты с димеризацией и тетрамеризацией гепарин-связывающего белка бычьей спермы показали, что сайты связывания низкомолекулярных сахаров, ингибирующих присоединение гепарина, закрываются после димеризации большого гепарин-связывающего белка бычьей спермы [18].

Наряду с исследованием белковых компонентов протеогликанов семенной плазмы и их роли в различных аспектах оплодотворения ведутся исследования роли углеводных компонентов протеогликанов, как в составе углевод-белковых комплексов, так и свободных олигосахаридов.

Исследование различных гликозаминогликанов (хондроитинсульфата, гепарансульфата и гиалуроновой кислоты) для улучшения качества сперматозоидов при искусственном осеменении свиней показало наилучшие результаты при добавлении в среду 0,05% хондроитин-сульфата [28]. Химическая модификация (сульфатирование) гликозаминогликанов, а именно гепаран-сульфата, входящего в состав протеогликанов семенной плазмы быка, приводит к деконденсации ядер сперматозоидов в 2,64 раза больше, чем в контрольной группе. Количество сульфогрупп на единицу веса ГАГ коррелирует со степенью деконденсации [32, 34].

Позднее эти же исследователи [33] на человеческих сперматозоидах провели аналогичную работу, а также сравнили раз-

личные ГАГ гепарин, О-сульфат гепарина, N- и О/N- сульфат-гепарина на способность к деконденсации хроматина сперматозоидов. Деконденсирующая способность гепарина не была связана с молекулярной массой, в пределах диапазона 3000–18000 kDa. Деконденсирующая способность связана с уровнем сульфатации гепарина. В естественных условиях этот структурный аналог гепарина может быть деконденсирующим фактором спермы.

В другом эксперименте [30] исследовали влияние различных концентраций гепарина на традиционные показатели спермограммы – подвижность и осмотическая устойчивость сперматозоидов и на акросомальную реакцию и обнаружили, что все примененные концентрации гепарина практически не влияют на скорость движения сперматозоидов и их устойчивость, но большие концентрации (1 мг/100 мл) стимулируют акросомальную реакцию.

Количественная оценка связывания гепарина на поверхности сперматозоидов с помощью [H3]-меченного гепарина показала [17], что на сперматозоидах бесплодных мужчин связывается в среднем на 47–49% гепарина меньше, чем на сперматозоидах здоровых мужчин. Дальнейшие исследования функции гепарина в тестах пенетрации ооцитов хомяков в сравнении с уровнем деконденсации хроматина не выявили связи традиционных параметров спермы (объем, подвижность и число сперматозоидов) с показателями пенетрирующей способности и деконденсацией хроматина. Связывание гепарина сперматозоидами, напротив, достоверно ($P < 0,001$) коррелирует с числом пенетраций на 1,0 млн сперматозоидов и имеет достоверную отрицательную корреляцию ($r = -0,64$) с уровнем деконденсации хроматина [6].

На основании этих данных и собственных исследований [43] предложили использовать гепарин-глютатионовый тест, позволяющий оценить степень насыщения поверхности сперматозоида гепарином как показатель отбора сперматозоидов для процедуры экстракорпорального оплодотворения.

Однако существует и противоположная точка зрения. В работе [22] приводятся данные, которые свидетельствуют об отсутствии корреляции между уровнем гепарина на поверхности сперматозоидов и способностью их к пенетрации, подавлению деконденсации хроматина и подвижности сперматозоидов. Влияние гепаран-сульфата на размороженные бычьи сперматозоиды исследовали также в тестах капацитации и акросомальной реакции [33] и обнаружили что, гепаран-сульфат снижает

стабильность плазматической мембраны сперматозоидов ($p < 0,001$).

В аналогичном исследовании обнаружен протективный эффект гиалуроновой кислоты на стабильность мембран сперматозоидов и повышение их жизнеспособности при хранении в повышенных концентрациях гиалуроната. Эти процессы носят доза-зависимый характер [29].

При исследовании аффинных свойств углеводов различных гликозаминогликанов эпителиальных клеток маточных труб показано, что наибольшим сродством к поверхности сперматозоидов обладают маннан и гепаран-сульфаты [38].

Влияние гиалуроновой кислоты на отмытые сперматозоиды различной степени зрелости связано с ролью гиалуроновой кислоты семенной плазмы в функционировании плазматической мембраны сперматозоидов, т.к. гиалуроновая кислота в эксперименте активировала капацитацию только зрелых сперматозоидов в отличие от физических и химических факторов, одинаково действующих и на клетки сперматогенеза, и на незрелые сперматозоиды [14]. Далее продемонстрировано, что гиалуроновая кислота улучшает скорость и сохранение подвижности сперматозоидов. Использование гиалуроновой кислоты, вероятно, окажется выгодным в развитии вспомогательных репродуктивных технологий: во внутриматочном оплодотворении и в экстракорпоральном оплодотворении (IVF) пролонгированная подвижность сперматозоидов и увеличенная скорость повысят эффективность оплодотворения; при внутрицитоплазматической инъекции спермы (ICSI) улучшенная подвижность облегчит идентификацию жизнеспособного сперматозоида. Поскольку гиалуроновая кислота физиологический компонент и женских, и мужских половых путей, использование гиалуроновой кислоты не должно вызвать этические проблемы.

Таким образом, исследование структуры и свойств сложных углеводов-белковых комплексов мужской репродуктивной системы, показало существование разнообразной и далеко не полно изученной кооперации собственно протеогликанов и их белковых или углеводных компонентов со сперматозоидами и другими клетками репродуктивной системы. Эти исследования фактически касаются только одной группы белков семейства спермадгезинов, раскрывая их структуру, свойства и некоторые функции. Существование других протеогликанов только констатируется. Практически нет данных об изменении уровня и спектра протеогликанов при патологии

репродуктивной системы и о влиянии на них неблагоприятных условий окружающей среды. Подобные знания необходимы для выяснения тончайших деталей сперматогенеза и оплодотворения и, следовательно, для познания фундаментальных механизмов оплодотворения, углубления знаний о патогенезе бесплодия и для решения демографических проблем.

Список литературы/References

1. Alliel P.M., Perin J-P., Jolles P., Bonnet F J. Testican, a multidomain testicular proteoglycan resembling modulators of cell social behavior // *Eur. J. Biochem.* – 1993. – Vol. 214. – P. 347–350
2. Caballero I., Vazquez J.M., Gil M.A., Calvete J.J., Roca J., Sanz L., Parrilla I., Garcia E. M., Rodriguez-Martinez H., Martinez E.A. // Does Seminal Plasma PSP-I/PSP-II Spermadhesin Modulate the Ability of Boar Spermatozoa to Penetrate Homologous Oocytes In Vitro. // *J. Andrology.* – 2004. – Vol. 25. – № 6. – P. 352–361.
3. Calvete J.J., Raida M., Gentzel M., Urbanke C., Sanz L., Topfer-Petersen E. Isolation and characterization of heparin- and phosphorylcholine-binding proteins of boar and stallion seminal plasma. Primary structure of porcine pB1 // *FEBS Lett.* – 1997. – Vol. 407. – № 2. – P. 201–206.
4. Calvete J.J., and Sanz L. (2007). Insights into structure–function correlations of ungulate seminal plasma protein // *Soc. Reprod. Fertil.* – 65, 201–216.
5. Carrell DT, Emery BR, Peterson CM The correlation of sperm chromatin decondensation following in vitro exposure to heparin and sperm penetration rates // *Asian J. Reprod Genet.* – 2011. – Vol. 17. – № 9. – P. 560–564.
6. Centurion F., Vazquez J. M., Calvete J.J., J. Roca, L. Sanz, I. Parrilla, E.M. Garcia, Martinez E.A. Influence of Porcine Spermadhesins on the Susceptibility of Boar Spermatozoa to High Dilution // *Biology of Reproduction.* – 2003. – Vol. 69. – № 2. – P. 640–646.
7. Chandonnet L., Roberts K.D., Chapdelaine A. and Manjunath, P. Identification of heparin-binding proteins in bovine seminal plasma // *Mol. Repr. Dev.* – 1990. – Vol. 26. – № 2. – P. 313–318.
8. Ding Z., Qu F., Guo W., Ying X., WU M., Identification of Sperm Forward Motility-Related Proteins in Human Seminal Plasma Molecular reproduction and development. – 2007. – № 74. – P. 1124–1131,
9. Ding Z., Qu F., Guo W., Ying X., W.U.M., Identification of Sperm Forward Motility – Related Proteins in Human Seminal Plasma Molecular reproduction and development. – 2007. – № 74. – P. 1124–1131.
10. Ekhlasi-Hundrieser M., Gohr K., Wagner A., Tsoлова M., Petrunkina A., Topfer-Petersen E. Spermadhesin AQN1 Is a Candidate Receptor Molecule Involved in the Formation of the Oviductal Sperm Reservoir in the Pig1 // *Biology OF Reproduction.* – 2005. – Vol. 73. – P. 536–545.
11. Eriksen G.V., Malmström As., Uldbjerg N. Human seminal proteoglycans in relation to in vitro fertilization // *J. Reprod.* – 2007. – Vol. 21. – P. 241–3250.
12. Gotting C., Kuhn J., Brinkmann T., Kleesiek K. Xylosyltransferase activity in seminal plasma of infertile men // *Clin Chim Acta.* – 2002. – Vol. 317. – № 2. – P. 199–202.
13. Huszar G., Ozenci C.C., Cayli S., Zavaczki Z., Hansch E., Vigue L. Hyaluronic acid binding by human sperm indicates cellular maturity, viability, and unreacted acrosomal status // *Fertil Steril.* – 2013. – Vol. 79. – Suppl 3. – P. 1616–1624.
14. Iseki K.I., Hagino S., Zhang Y., Mori T., Sato N., Yokoya S., Hozumi Y., Goto K., Tase C. Altered expression pattern of testican – 1 mRNA after brain injury // *Biomed Res.* 2011 Dec. – № 32(6). – P. 373–8.

15. Cajazeiras J.B., Melo L.M., Albuquerque E.S., G. Rádis-Baptista, B.S. Cavada // Analysis of protein expression and a new prokaryotic expression system for goat spermadhesin Bdh – 2 cDNA // Genetics and molecular research GMR. – 2009. – Vol. 8. – № 3. – P. 1147–1167.
16. Kraus M., Ticha M., Jonakova V. Heparin – binding proteins of human seminal plasma homologous with boar spermadhesins // J Reprod Immunol. – 2001 Aug. – № 51(2). – P. 131–44.
17. Lalich R.A., Vedantham S., McCormick N., Wagner C., Prins G.S. Heparin binding characteristics of human spermatozoa // J Reprod Fertil. – 1989. – Vol. 86. – № 1. – P. 297–302.
18. Liberda J., Kraus M., Ryslava H., Vlasakova M., Jonakova V., Ticha M.D. – fructose – binding proteins in bull seminal plasma: isolation and characterization // Folia Biol (Praha). – 2014. – Vol. 54. – № 4. – P. 123–129.
19. Marr H.S., Basalamah M.A., Bouldin T.W., Duncan A.W., Edgell C.J. Distribution of testican expression in human brain // Cell Tissue Res. – 2010. – Vol. 302. – № 2. – P. 139–144.
20. Mathews M. Macromolecular evolution of connective tissue // Biol. Rev. – 1987. – Vol. 42. – P. 499–558.
21. McCauley T.C., Zhang H.M., Bellin M.E., Ax R.L. Identification of a heparin – binding protein in bovine seminal fluid as tissue inhibitor of metalloproteinases – 2 // Mol Reprod DeVol. – 2009. – Vol. 62. – № 3. – P. 433–438.
22. Merkies K., Larsson B., Kjellen L., Zhang B.R., Buhr M.M., Rodriguez-Martinez H. Relationship between heparin binding to spermatozoa and the fertility of dairy bulls // Theriogenology. – 2007. – Vol. 57. – № 6. – P. 1249–1256.
23. Miller D.J., First N.L., Ax R.L. Isolation and characterization of seminal fluid proteins that bind heparin // Adv Exp Med Biol – 1987 – Vol. 219 – № 3 – P. 597–601.
24. Miller D.J., Winer M.A., Ax R.L. Heparin-binding proteins from seminal plasma bind to bovine spermatozoa // Biol Reprod. – 1998. – Vol. 42. – № 6. – P. 909–915.
25. Miller D.J., Winer M.A., Ax R.L. Heparin-binding proteins from seminal plasma modulate capacitation by heparin // Biol Reprod. – 1999 – Vol. 44. – № 9. – P. 654–663.
26. Miller F.P., Vandome A.F., McBrewster J. Heparin-binding proteins. – 2012. – LAP Lambert Academic Publishing GmbH & Co. KG. – 92 p.
27. Moura A.A., Koc H., Chapman D.A., Killian G.J. Identification of Proteins in the Accessory Sex Gland Fluid Associated With Fertility Indexes of Dairy Bulls: A Proteomic Approach // Journal of Andrology. – 2006. – Vol. 27. – № 2. – P. 472–480.
28. Oancea A., Moldovan L., Flămânzeanu M., Mateescu M., Cojocaru F. A New Boar Sperm Dilution Medium for Artificial Insemination Technology // Roum. Biotechnol. – 2006. – Vol. 16. – P. 1275–1279.
29. Pena F.J., Johannisson A., Wallgren M., Rodriguez-Martinez H. Effect of hyaluronan supplementation on boar sperm motility and membrane lipid architecture status after cryopreservation // Theriogenology. – 2014. – Vol. 61. – № 1. – P. 63–70.
30. Pereira R.J., Tuli R.K., Wallenhorst S., Holtz W. The effect of heparin, caffeine and calcium ionophore A23187 on in vitro induction of the acrosome reaction in frozen – thawed bovine and caprine spermatozoa // Theriogenology. – 2006 Jul 15. – № 54(2). – P. 185–92.
31. Rnoslahti E., Yamaguchi Y. 1991. Proteoglycans as modulators of growth factor activities Cell. – 2001. – Vol. 74. – № 5. – P. 867–869.
32. Romanato M., Cameo M.S., Bertolesi G., Baldini C., Calvo J.C., Calvo L. (2008 Hum Reprod. – 2008 Sep. – № 18(9). – P. 1868–73. Heparan sulphate: a putative decondensing agent for human spermatozoa in vivo.
33. Romanato M., Regueira E., Cameo M.S., Baldini C., Calvo L., Calvo J.C. (Further evidence on the role of heparan sulfate as protamine acceptor during the decondensation of human spermatozoa // Hum Reprod. – 2005. – Vol. 20. – № 10. – P. 2784–2789.
34. Romanato M., Regueira E., Cameo M.S., Baldini C., Calvo L., Calvo J.C. // Further evidence on the role of heparan sulfate as protamine acceptor during the decondensation of human spermatozoa.: Hum Reprod. – 2005 Oct. – № 20(10). – P. 2784–2789.
35. Romão M.J., Kölln I., Dias J.M., Carvalho A.L., Romero A., Varela P.F., Sanz L., Töpfer-Petersen E., Calvete J.J.J // Crystal structure of acidic seminal fluid protein (aSFP) at 1.9 Å resolution: a bovine polypeptide of the spermadhesin family // Mol Biol. – 2002. – Vol. 274. – № 12. – P. 650–660.
36. Sanz L., Calvete J.J., Mann K., Schäfer распознавания The complete primary structure of the boar spermadhesin AQN-1, a carbohydrate-binding protein involved in fertilization // W.Eur J. Biochem. – 2002. – Vol. 215. – P. 645–652.
37. Skinner M.K., Fritz I.B. Structural Characterization of Proteoglycans Produced by Testicular Peritubular Cells and Sertoli Cells // J. Cell. Bioorg.Chem. – 2009. – Vol. 280. – № 17. – P. 11874–11883.
38. Sostaric E., van de Lest C.H., Colenbrander B., Gaddella B.M. Dynamics of carbohydrate affinities at the cell surface of capacitating bovine sperm cells // Biol Reprod. – 2005. – Vol. 72. – № 2. – P. 346–357.
39. Tedeschi G., Oungre E., Mortarino M., Negri A., Maffeo G., Ronchi S. Purification and primary structure of a new bovine spermadhesin // Eur J Biochem. – 2000. – Oct; 267(20). – P. 6175–6179.
40. Töpfer-Petersen E., Ekhlesi-Hundrieser M., Romero A., Varela P.F., Dostalova Z., Calvete J.J. Spermadhesins: a new protein family. Facts, hypotheses and perspectives. Andrologia. – 2004. – Vol. 44. – № 4. – P. 713–729.
41. Topfer – Petersen E., Romero A., Varela P.F., Ekhlesi-Hundrieser M., Dostalova Z., Sanz L., Calvete J.J. Spermadhesins: a new protein family. Facts, hypotheses and perspectives. // Andrologia. – 1998. – Vol. 30. – P. 217–224.
42. Tung P.S., Fritz I.B. Interactions of Sertoli cells with laminin are essential to maintain integrity of the cytoskeleton and barrier functions of cells in culture in the two – chambered assembly // J Cell Physiol. – 2003. – Vol. 156. – № 7. – P. 1–11.
43. Vendrell F.J., Rubio C., Tarin J.J.. The heparin – glutathione test: an alternative to the hypo – osmotic swelling test to select viable sperm for intracytoplasmic sperm injection. // Fertil Steril. 2012. – Vol. 87. – № 6. – P. 1166–1171.

Рецензенты:

Молдавская А.А., д.м.н., профессор кафедры анатомии человека, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет», г. Астрахань;

Фельдман Б.В., д.б.н., доцент, зав. кафедрой биологии и ботаники фармацевтического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет», г. Астрахань.

УДК 616.89-02-083

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕР ФИЗИЧЕСКОГО СТЕСНЕНИЯ ПРИ ОКАЗАНИИ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ**¹Ржевская Н.К., ²Руженков В.А.***¹ОГКУЗ «Белгородская областная клиническая психоневрологическая больница»,
Белгород, e-mail: rzhevskaya_nk@mail.ru;**²ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Белгород, e-mail: ruzhenkov@bsu.edu.ru*

В обзоре анализируется международное законодательство в сфере охраны психического здоровья, определяющее порядок ограничения прав лиц, страдающих психическими расстройствами. Юридическая основа применения мер физического стеснения и изоляции в психиатрических стационарах в ряде стран представлена государственными законодательными актами, в других государствах использование этих мер регулируется территориальным законодательством либо внутренними инструкциями больницы. Основанием для физического стеснения пациентов в психиатрических стационарах является агрессивное поведение, угрожающее безопасности их самих и окружающих. Использование ограничительных мер в одних странах разрешено только в случае недобровольной госпитализации пациента в психиатрическую клинику, в других допускается ограничение прав лиц, страдающих психическими расстройствами, госпитализированных добровольно, при развитии психомоторного возбуждения с риском физического насилия.

Ключевые слова: недобровольная госпитализация, психомоторное возбуждение, ограничительные меры, физическое стеснение, изоляция

INTERNATIONAL EXPERIENCE IN THE APPLICATION OF RESTRAINT IN THE PROVISION OF PSYCHIATRIC CARE**¹Rzhevskaya N.K., ²Ruzhenkov V.A.***¹Belgorod Regional Clinical Psychiatric Hospital, Belgorod, e-mail: rzhevskaya_nk@mail.ru;**²Belgorod National Research University, Belgorod, e-mail: ruzhenkov@bsu.edu.ru*

The review analyzes the international legislation in the field of mental health, which determines the order of restrictions on the rights of persons with mental disorders. Legal basis for the use of restraints and isolation in psychiatric hospitals in some countries represented by state legislative acts, in other countries the use of these measures is regulated by the laws of the territorial or by internal instructions of the hospital. The basis for the restraint in psychiatric hospitals is aggressive behavior threatening safety of themselves and others. The use of restrictive measures in some countries are allowed only in the case of involuntary hospitalization in a psychiatric hospital, in other is allowed restriction of the rights of persons with mental disorders who were hospitalized voluntarily, with the development of agitation with the risk of violence.

Keywords: involuntary hospitalization, agitation, coercion, restraint, seclusion

Развитие агрессивных и общественно опасных действий лиц с психическими расстройствами является рутинной ситуацией в психиатрическом стационаре [20, 21, 36, 37]. Агрессия пациентов не только угрожает физической и психологической безопасности медицинского персонала, но и значительно снижает качество лечебного процесса и ухода за ними [22, 27, 36]. Меры физического стеснения и изоляции пациентов в состоянии психомоторного возбуждения повсеместно применяются в мировой психиатрической практике на протяжении более 200 лет. Многие исследователи и правозащитники отмечают несовершенство законодательства в сфере оказания психиатрической помощи, что делает особенно актуальным обсуждение клинических, юридических и морально-этических аспектов ограничения прав и свобод лиц с психическими расстройствами [13, 15, 18, 24, 28, 30, 31, 38].

Международное право, основывающееся на гуманистическом подходе, не исключает возможность временного ограничения прав человека с целью обеспечения безопасности и охраны здоровья граждан [12]. Согласно «Принципам защиты психически больных лиц и улучшения психиатрической помощи», утвержденным Генеральной ассамблеей ООН, применение физического стеснения и изоляции лиц с психическими расстройствами допускается при условии постоянного медицинского наблюдения в случае, когда данные меры являются единственным способом предотвращения непосредственного ущерба пациенту или окружающим, в порядке, официально утвержденном в психиатрическом учреждении [16]. В документах Генеральной ассамблеи ООН и Всемирной организации здравоохранения особо отмечена необходимость гуманного отношения

к лицам с психическими расстройствами, а также недопустимость применения принудительной изоляции и физического стеснения в качестве наказания или для удобства персонала психиатрического учреждения [16, 19].

Всемирной организацией здравоохранения разработаны базовые положения о применении ограничительных мер в психиатрии, рекомендованные к включению в основные нормативно-правовые акты в сфере охраны психического здоровья [19]. Согласно рекомендациям ВОЗ, изоляция и физическое стеснение должны применяться только по назначению аттестованного специалиста по охране психического здоровья, в течение короткого промежутка времени (не более нескольких часов) под непрерывным контролем медицинского работника, при этом один период ограничительных мер не должен сразу же следовать за другим. Факт применения мер физического стеснения фиксируется в первичной медицинской документации и специальном журнале; родственники и представители пациента незамедлительно информируются о применении к нему ограничительных мер [19].

В Российской Федерации применение к лицам с психическими расстройствами мер физического стеснения регламентировано Законом РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» и письмом Министерства здравоохранения РФ «О мерах физического стеснения при оказании психиатрической помощи» и допускается исключительно в случае недобровольной госпитализации в психиатрический стационар [10, 14], которая начинается с момента принятия решения врачом-психиатром о помещении лица в психиатрическую больницу [1]. Ограничительные меры применяются по решению врача-психиатра, когда другими методами невозможно предотвратить действия пациента, представляющие непосредственную опасность для него или окружающих, осуществляются при постоянном контроле медицинского персонала, применяются только на период опасных действий пациента. О мотивировке, времени начала использования этих мер физического стеснения, изменениях в состоянии пациента и времени, когда меры физического стеснения были отменены, делается запись в медицинской документации и в специальном журнале [10, 14]. В случае развития психомоторного возбуждения с риском физического насилия у пациента, проходящего стационарное лечение в добровольном порядке, рекомендуется произвести его удержание с не-

медленным введением седативных лекарственных средств [11, 17].

Аналогичные нормативно-правовые акты, допускающие применение изоляции и мер физического стеснения только при недобровольной госпитализации, используются при оказании психиатрической помощи в Узбекистане, Молдове и Казахстане [5, 6, 9]. Законодательство Республики Казахстан обязывает также врача-психиатра уведомлять представителя пациента о применении к нему мер физического стеснения [9]. Нормативные документы по охране психического здоровья в Украине, Беларуси, Азербайджане позволяют использовать ограничительные меры в психиатрическом стационаре по решению и вне недобровольной госпитализации, в тех случаях, когда иными способами невозможно предотвратить агрессивные действия пациента, угрожающие его личной и общественной безопасности [3, 4, 7].

Психиатрическое законодательство стран европейских стран, регулирующее использование изоляции и физического стеснения пациентов с психическими расстройствами, и клинический опыт их применения значительно отличаются, в связи с чем в Европейском союзе в рамках международного проекта «European Evaluation of Coercion in Psychiatry and Harmonization of Best Clinical Practice (EUNOMIA)» исследуются показания для использования ограничительных мер в психиатрии, их способы и порядок применения, стратегии по сокращению их применения [34, 35].

В Великобритании использование изоляции и физического стеснения пациентов психиатрических клиник регламентировано «Актом о психическом здоровье» [18, 26]. Медицинские работники психиатрических стационаров Великобритании, проходя обязательное обучение по программе «Prevention and Management of Violence and Aggression (PMVA)», изучают факторы риска и клинические проявления агрессии, способы ее предотвращения, методики физического стеснения и изоляции пациентов, нормативно-правовую основу их применения [29, 33, 39].

В Норвегии «Закон об учреждении и внедрении психиатрического ухода» и подзаконные акты Министерства здоровья и ухода четко регулируют сферу оказания психиатрической помощи и права лиц, страдающих психическими расстройствами [18]. В инструктивных указаниях строго регламентирован порядок добровольного и принудительного лечения в психиатрических стационарах Норвегии, методика использования изоляции пациентов

и применения ограничительных мер при наличии риска физической агрессии [18].

Порядок ограничения прав пациентов психиатрических клиник Финляндии с применением мер физического стеснения определен «Законом о психическом здоровье» [21]. Применение ограничительных мер допускается не только при опасности физической агрессии со стороны лиц, страдающих психическими расстройствами, но и в случаях, когда поведение пациента значительно затрудняет проведение лечебных мероприятий. Согласно финскому законодательству врач-психиатр должен информировать о применении мер физического стеснения как администрацию клиники, так и представителя пациента [21].

Законодательство Нидерландов определяет порядок ограничения прав пациента в психиатрическом стационаре и применение к нему насильственных методов лечения, обязывающий врача-психиатра ставить в известность о применении мер физического стеснения не только руководство клиники, но и инспекцию здравоохранения для осуществления супервизии [2]. К ограничительным мерам в психиатрических отделениях Нидерландов относят несколько видов изоляции: фиксация к креслу или кровати, введение лекарственных средств и насильственное кормление [2].

Использование ограничительных мер преимущественно в виде фиксации пациентов в психиатрических клиниках Германии осуществляется в первые дни госпитализации в случае опасности агрессии пациента в отношении медицинского персонала, причинения значительного материального ущерба, попытке к побегу или аутоагрессии [8, 36].

В швейцарских психиатрических больницах меры физического стеснения применяются к лицам, страдающим психическими расстройствами, для обеспечения соответствующего лечения или для защиты жизни пациента и окружающих в случаях ауто- и гетероагрессии, состояния спутанности или сенсорной перегрузки [8].

В Австрии федеральный закон только в случае недобровольной госпитализации допускает ограничение права пациентов психиатрических отделений на свободу передвижения в помещении в виде изоляции и, в исключительных случаях, фиксацию ремнями к кровати, оправданную только при угрозе жизни и здоровья пациента и окружающих [8].

В Соединенных Штатах Америки федеральной программой здравоохранения Medicaid & Medicare утвержден регламент применения мер физического стеснения, порядок их документирования с обязатель-

ным указанием факторов риска, приведших к возникновению агрессии, сведений о наблюдении за состоянием пациента при применении к нему ограничительных мер, коррекции фармакологической терапии, отношении самого пациента к применяемым ограничениям, длительность которых не должна превышать 1 час [32]. Законодательство многих штатов запрещает на местном уровне применение мер стеснения к лицам, страдающим психическими расстройствами, рекомендуя врачам-психиатрам использовать партнерскую модель взаимоотношений с пациентами для деэскалации психоэмоционального и физического напряжения [23, 25, 32].

Таким образом, соблюдение прав лиц, страдающих психическими расстройствами, определяется Всемирной организацией здравоохранения как одно из важнейших направлений в сфере охраны психического здоровья. В международном медицинском сообществе не сформирован единый подход к юридическому сопровождению и порядку применения мер физического стеснения у лиц, страдающих психическими расстройствами. Законодательство Российской Федерации разрешает применение ограничительных мер к лицам, страдающим тяжелыми психическими расстройствами, только в случае их недобровольной госпитализации в психиатрический стационар, когда их действия представляют опасность для них самих или окружающих. В случае развития психомоторного возбуждения с угрозой физического насилия у лиц, находящихся на добровольном лечении в психиатрическом стационаре, медицинский персонал использует удержание пациента, обеспечивая условия для беспрепятственного введения седативных лекарственных средств.

Список литературы

1. Аргунова Ю.Н. Права граждан с психическими расстройствами. – М.: ФОЛИУМ, 2007. 147с.
2. Ван Вайнгартен-Кремерс П., Горюнов С.В. Некоторые аспекты организации психиатрической помощи в Нидерландах // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 12. – С. 69–75.
3. Закон Азербайджанской Республики от 12.06.2001г. № 142-III «О психиатрической помощи» [Электронный ресурс] // Медицина и право. URL: <http://www.med-pravo.ru/Zarubej/Azerbaijan/Law/Psych/PsychAzerb-1.htm> (дата обращения: 02.10.2014).
4. Закон Республики Беларусь 07.01.2012 г. № 349-3 «Об оказании психиатрической помощи» [Электронный ресурс] // Законодательство Беларуси. URL: <http://pravo.newsby.org/belarus/zakon0/z168.htm> (дата обращения: 10.10.2014).
5. Закон Республики Молдова от 16.12.1997г. № 1402-XIII «О психическом здоровье» [Электронный ресурс] // СоюзПравоИнформ. URL: http://base.spininform.ru/show_doc.fwx?rgn=3477 (дата обращения: 07.10.2014).

6. Закон Республики Узбекистан от 31.08.2000г. № 123-II «О психиатрической помощи» [Электронный ресурс] // Законодательство республики Узбекистан АКТ.UZ. URL: <http://zakonuz.uzshar.com/?document=6112> (дата обращения: 07.10.2014).
7. Закон Украины от 22.02.г. № 1489-III «О психиатрической помощи» [Электронный ресурс] // Информационные системы ПАРАГРАФ. URL: http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30456427 (дата обращения: 02.10.2014).
8. Казаковцев Б.А. Развитие служб психического здоровья: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 672 с.
9. Кодекс Республики Казахстан от 18.09.2009г. № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 29.09.2014 г.) [Электронный ресурс] // Информационные системы ПАРАГРАФ. URL: http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30479065#pos=2293;0 (дата обращения: 10.10.2014).
10. Комментарий к Законодательству Российской Федерации в области психиатрии / Под. общ. ред. Т.Б. Дмитриевой. – М.: Изд-во «Спарк», 1997. – 363 с.
11. Кузнецов В.Н. Неотложная помощь в психиатрии. // Скорая и неотложная медицинская помощь / Под ред. И.С. Зозули, И.С. Чекмана. – К.: Здоров'я, 2002. – С. 514–532.
12. Лазарев В. В. Ограничение прав и свобод как теоретическая и практическая проблема // Журнал российского права. – 2009. – № 9. – С. 35–48.
13. Оценка масштаба вложений и потерь вследствие психических заболеваний: методология исследования и социально-экономический прогноз последствий / В.С. Ястребов и др. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т. 19, № 4. – С. 21–28.
14. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 26.12. 2002г. № 2510/12967-02-32 «О мерах физического стеснения при оказании психиатрической помощи» // Правовая консультационная служба ЗАКОН ПРОСТ! URL: <http://www.zakonprost.ru/content/base/61777> (дата обращения: 11.10.2014).
15. Психическое здоровье населения мира: эпидемиологический аспект (зарубежные исследования 2000-2010 гг.) / И.А. Митихина и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – № 6. – С. 4–14.
16. Резолюция Генеральной Ассамблеи ООН от 17.12.1991г. № 46/119 «Защита психически больных лиц и улучшение психиатрической помощи» // Информационно-правовой портал ГАРАНТ.РУ. URL: <http://base.garant.ru/2565323/> (дата обращения: 11.10.2014).
17. Садилова Н.Б. 10000 советов медсестре по уходу за больными. – М.: Современный литератор, 1999. – 832 с.
18. Салагай О.О., Казаковцев Б.А. Сравнительно-правовой анализ законодательства по вопросам оказания психиатрической помощи // Медицинское право. – 2010. – № 4. – С. 37–44.
19. Справочник базовой информации ВОЗ по психическому здоровью, правам человека и законодательству [Электронный ресурс] / Женева, ВОЗ, 2005 // Всемирная организация здравоохранения URL: http://www.who.int/mental_health/policy/WHO_Resource_Book_MH_LEG_Russian.pdf (дата обращения: 02.10.2014).
20. Усов Г.М., Федорова М.Ю. Правовое регулирование психиатрической помощи. – М.: Юстицинформ, 2006. – 298 с.
21. A 15-year national follow-up: legislation is not enough to reduce the use of seclusion and restraint / Keski-Valkama A. [et al.] // Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. – 2007. – № 42. – P. 747–752.
22. A cross-sectional prospective study of seclusion, restraint and involuntary medication in acute psychiatric wards: patient, staff and ward characteristics / Husum T.L. [et al.] // BMC Health Services Research. – 2010. – № 10. – P. 89.
23. Drake R.E., Latimer E. Опыт развития психиатрических служб в Северной Америке. [In russian] // World Psychiatry. – 2012. – № 11. – P. 47–51.
24. Evin C. Improving the Response to Mental Health Needs in Europe. Memorandum // Council of Europe. Parliamentary Assembly. Restricted Assoc. – 2004. – № 23.
25. Gaskin C.J., Elsom S.J., Happell B. Interventions for reducing the use of seclusion in psychiatric facilities: review of the literature // British Journal of Psychiatry. – 2007. – № 191. – P. 298–303.
26. Gilbert H., Rose D., Slade M. The importance of relationships in mental health care: A qualitative study of service users' experiences of psychiatric hospital admission in the UK // BMC Health Services Research. – 2008. – № 8. – P. 92–104.
27. Foster C. Aggressive behaviour on acute psychiatric wards: prevalence, severity and management // Journal of Advanced Nursing. – 2007. – Vol. 58, № 2. – P. 140–149.
28. Kallert T.W. Coercion in psychiatry // Forensic psychiatry. – 2008. – Vol. 21, № 5. – P. 485–489.
29. Mental Health Policy Implementation Guide: Developing Positive Practice to Support the Safe and Therapeutic Management of Aggression and Violence in Mental Health In-patient Settings [Electronic resource]. Leeds, National Institute for Mental Health in England, Department of Health, 2004. // University of Stirling. URL: <http://www.nm.stir.ac.uk/documents/ld-nimhe-guidance.pdf> (дата обращения: 02.10.2014).
30. Nilstun T., Syse A. The right to accept and the right to refuse // Acta Psychiatr Scand. – 2000. – № 101. – P. 31–34.
31. Paterson B., Duxbury J. Restraint and the Question of Validity // Nursing Ethics. – 2007. – № 14(4). – P. 535–545.
32. Restraint and Seclusion in Psychiatric Treatment Settings: Regulation, Case Law, and Risk Management / Recupero P.R. [et al.] // J Am Acad Psychiatry Law. – 2011. – № 39. – P. 465–476.
33. Prevention and Management of Aggression Training and Violent Incidents on UK / Bowers L. [et al.] // Acute Psychiatric Wards, Psychiatric Services. – 2006. – № 57. – P. 1022–1026.
34. Steinert T., Lepping P. Legal provisions and practice in the management of violent patients. a case vignette study in 16 European countries // European Psychiatry. – 2009. – Vol. 24, № 2. – P. 135–141.
35. The EUNOMIA project on coercion in psychiatry: study design and preliminary data / T.W. Kallert [et al.] // World Psychiatry. – 2005. – № 4. – P. 168–172.
36. The use of mechanical restraint and seclusion in patients with schizophrenia: A comparison of the practice in Germany and Switzerland / V. Martin [et al.] // Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health. – 2007. – № 3. – P. 1
37. Trauma for all: a pilot study of the subjective experience of physical restraint for mental health inpatients and staff in the UK / G. Bonner [et al.] // Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing. – 2002. – Vol. 9, № 4. – P. 465–473.
38. WHO. World Mental Health Surveys, 2008. Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders / Eds.: R.C. Kessler, T.B. Ustun. – Geneva: WHO, 2008. – 698 p.
39. Wright S. Physical restraint in the management of violence and aggression in in-patient settings: a review of issues // Journal of Mental Health. – 1999. – № 8. – P. 459–472.

References

- Argunova Yu.N. Prava grazhdan s psicheskimi rastroystvami. M.: FOLIUM, 2007. 147 p.
- Van Vayngarden-Kremers P., Goryunov S.V. Nekotorye aspekty organizatsii psichiatricheskoy pomoschi v Niderlandah / Zhurnal neurologii i psichiatrii. 2012. no. 12. pp. 69–75.
- Zakon Azerbaydzhanskoj Respubliki ot 12.06.2001g. no. 142-IIG «O psichiatricheskoy pomoschi» / Medicina i

- pravo. URL: <http://www.med-pravo.ru/Zarubey/Azerbaiyan/Law/Psych/PsychAzerb-1.htm> (accessed 02.10.2014).
4. Zakon Respubliki Belarus 07.01.2012 g. no. 349-3 «Ob okazanii psixiatricheskoy pomoschi» / Zakonodatelstvo Belarusi. URL: <http://pravo.newsby.org/belarus/zakon0/z168.htm> (accessed 10.10.2014).
5. Zakon Respubliki Moldova ot 16.12.1997g. no. 1402-XIII «O psixicheskoy zdorove» / SoyuzPravoInform. URL: http://base.spinform.ru/show_doc.fwx?rgn=3477 (accessed 07.10.2014).
6. Zakon Respubliki Uzbekistan ot 31.08.2000g. no. 123-II «O psixiatricheskoy pomoschi» / Zakonodatelstvo Respubliki Uzbekistan AKT.UZ. URL: <http://zakonuz.uzshar.com/?document=6112> (accessed 07.10.2014).
7. Zakon Ukrainy ot 22.02.g. no. 1489-III «O psixiatricheskoy pomoschi» / Informacionnyye sistemy PARAGRAF. URL: http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30456427 (accessed 02.10.2014).
8. Kazakovcev B.A. Razvitiye sluzhb psixicheskogo zdorovya: rukovodstvo dlya vrachey. M.: GYeOTAR-Media, 2009. 672 p.
9. Kodeks Respubliki Kazahstan ot 18.09.2009g. no. 193-IV «O zdorove naroda i sisteme zdavoohraneniya» (s izmeneniyami i dopolnieniyami po sostoyaniyu na 29.09.2014) / Informacionnyye sistemy PARAGRAF. URL: http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30479065#pos=2293;0 (accessed 10.10.2014).
10. Kommentarii k Zakonodatelstvu Rossiyskoy Federacii v oblasti psixiatrii / Pod. obsch. red. T.B. Dmitriyevoy. M.: Izdatelstvo «Spark», 1997. 363p.
11. Kuznecov V.N. Neotlozhnaya pomosch v psixiatrii. / Skoraya i neotlozhnaya medicinskaya pomosch / Pod red. I.S. Zozuli, I.S. Chekmama. K.: Zdorovya, 2002. P. 514-532.
12. Lazarev V.V. Ogranichenie prav i svobod kak teoreticheskaya i prakticheskaya problema / Zhurnal rossiyskogo prava. 2009. no. 9. pp. 35-48.
13. Ocenka masshtaba vlozheniy i poter vsledstvie psixicheskikh zabolevaniy: metodologiya issledovaniya i socialno-ekonomicheskii prognoz posledstviy / Yastrebov V.S. [i dr.] / Socialnaya i klinicheskaya psixiatriya. 2009. T.19, no. 4. pp. 21-28.
14. Pismo Ministerstva zdavoohraneniya RF ot 26.12.2002g. no. 2510/12967-02-32 «O merah fizicheskogo stesneniya pri okazanii psixiatricheskoy pomoschi» / Pravovaya konsultatsionnaya sluzhba ZAKON PROST! URL: <http://www.zakonprost.ru/content/base/61777> (accessed 11.10.2014).
15. Psixicheskoe zdorove naseleniya mira: yepidemiologicheskii aspekt (zarubezhnye issledovaniya 2000-2010) / Mitihina I.A. [i dr.] / Zhurnal nevrologii i psixiatrii. 2011. no. 6. pp. 4.
16. Rezolyuciya Generalnoy Assamblei OON ot 17.12.1991g. no. 46/119 «Zaschita psixicheskii bolnyh lic i uluchshenie psixiatricheskoy pomoschi» / Informacionno-pravovoy portal GARANT.RU. URL: <http://base.garant.ru/2565323/> (accessed 11.10.2014).
17. Sadikova N.B. 10000 sovetov medsestre po uhodu za bolnymi. M.: Sovremennyy literator, 1999. 832 p.
18. Salagay O.O., Kazakovcev B.A. Sravnitelno-pravovoy analiz zakonodatelstva po voprosam okazaniya psixiatricheskoy pomoschi / Medicinskoe pravo. 2010. no. 4. pp. 37-44.
19. Spravochnik bazovoy informacii VOZ po psixicheskomy zdorovyu, pravam cheloveka i zakonodatelstvu / Zheneva, VOZ, 2005 / Vsemirnaya organizatsiya zdavoohraneniya URL: http://www.who.int/mental_health/policy/WHO_Resource_Book_MH_LEG_Russian.pdf (accessed 02.10.2014).
20. Usov G.M., Fedorova M.Yu. Pravovoe regulirovanie psixiatricheskoy pomoschi. M.: Yusticinform, 2006. 298 p.
21. A 15-year national follow-up: legislation is not enough to reduce the use of seclusion and restraint / Keski-Valkama A. [et al.] / Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. 2007. no. 42. pp. 747-752.
22. A cross-sectional prospective study of seclusion, restraint and involuntary medication in acute psychiatric wards: patient, staff and ward characteristics / Husum T.L. [et al.] / BMC Health Services Research. 2010. no. 10. pp. 89.
23. Drake R.E., Latimer E. Opyt razvitiya psixiatricheskikh sluzhb v Severnoy Amerike / World Psychiatry. 2012. no. 11. pp. 47-51.
24. Evin C. Improving the Response to Mental Health Needs in Europe. Memorandum / Council of Europe. Parliamentary Assembly. Restricted Assoc. 2004. no. 23.
25. Gaskin C.J., Elsom S.J., Happell B. Interventions for reducing the use of seclusion in psychiatric facilities: review of the literature / British Journal of Psychiatry. 2007. no. 191. pp. 298-303.
26. Gilbert H., Rose D., Slade M. The importance of relationships in mental health care: A qualitative study of service users experiences of psychiatric hospital admission in the UK / BMC Health Services Research. 2008. no. 8. pp. 92-104.
27. Foster C. Aggressive behaviour on acute psychiatric wards: prevalence, severity and management / Journal of Advanced Nursing. 2007. Vol. 58, no. 2. pp. 140-149.
28. Kallert T.W. Coercion in psychiatry / Forensic psychiatry. 2008. Vol. 21, no. 5. pp. 485-489.
29. Mental Health Policy Implementation Guide: Developing Positive Practice to Support the Safe and Therapeutic Management of Aggression and Violence in Mental Health In-patient Settings [Electronic resource]. Leeds, National Institute for Mental Health in England, Department of Health, 2004. / University of Stirling. URL: <http://www.nm.stir.ac.uk/documents/ld-nimhe-guidance.pdf> (accessed 02.10.2014).
30. Nilstun T., Syse A. The right to accept and the right to refuse / Acta Psychiatr Scand. – 2000. no. 101. pp. 31-34.
31. Paterson B., Duxbury J. Restraint and the Question of Validity / Nursing Ethics. 2007. no. 14(4). pp. 535-545.
32. Restraint and Seclusion in Psychiatric Treatment Settings: Regulation, Case Law, and Risk Management / Recupero P.R. [et al.] / J Am Acad Psychiatry Law. 2011. no. 39. pp. 465-476.
33. Prevention and Management of Aggression Training and Violent Incidents on UK / Bowers L. [et al.] / Acute Psychiatric Wards, Psychiatric Services. 2006. no. 57. pp. 1022-1026.
34. Steinert T., Lepping P. Legal provisions and practice in the management of violent patients. a case vignette study in 16 European countries / European Psychiatry. 2009. Vol. 24, no. 2. pp. 135-141.
35. The EUNOMIA project on coercion in psychiatry: study design and preliminary data / Kallert T.W. [et al.] / World Psychiatry. 2005. no. 4. pp. 168-172.
36. The use of mechanical restraint and seclusion in patients with schizophrenia: A comparison of the practice in Germany and Switzerland / Martin V. [et al.] / Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health. 2007. no. 3. p. 1.
37. Trauma for all: a pilot study of the subjective experience of physical restraint for mental health inpatients and staff in the UK / Bonner G. [et al.] / Journal of Psychiatry and Mental Health Nursing. 2002. Vol.9, no. 4. pp. 465-473.
38. WHO. World Mental Health Surveys, 2008. Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders / Eds.: R.C. Kessler, T.B. Ustun. Geneva: WHO, 2008. 698 p.
39. Wright S. Physical restraint in the management of violence and aggression in in-patient settings: a review of issues / Journal of Mental Health. 1999. no. 8. pp. 459-472.

Рецензенты:

Ширяев О.Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии с наркологией, ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ, г. Воронеж;

Оруджев Н.Я., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом психиатрии, психиатрии-наркологии, ФУВ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград.

УДК 616.329-07(02):616.32

**СОСТОЯНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ
АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ИЛЕОЦЕКАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ****Шепелев А.Н., Дронова О.Б., Каган И.И., Фатеев И.Н.***ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Оренбург, e-mail: orgma@esoo.ru*

Проведен анализ научной литературы, посвященной изучению прижизненной анатомии илеоцекальной области по данным колоноскопии. В работе показано, что в настоящее время данные отечественной и зарубежной научной литературы по анатомии и топографии илеоцекальной области человека представлены либо секционными исследованиями, либо результатами клинических наблюдений с использованием диагностической аппаратуры. Имеющиеся исследования не дают целостного представления о прижизненной анатомии илеоцекальной области. В статье отражена необходимость широкого использования в фундаментальных анатомических исследованиях илеоцекальной области результатов прижизненных методов исследования, количественной оценки морфологических параметров, которые открывают новые возможности для диагностики патологических процессов и разработки новых приемов оперирования.

Ключевые слова: колоноскопия, илеоцекальная область**THE STUDY OF THE ANATOMICAL STRUCTURE ILEOCECAL REGION****Shepelev A.N., Dronova O.B., Kagan I.I., Fateev I.N.***Orenburg State Medical University, Orenburg, e-mail: orgma@esoo.ru*

The analysis of the scientific literature devoted to the study of in vivo anatomy of ileocecal region according to a colonoscopy. It is shown that in the present-currently data of domestic and foreign scientific literature on the anatomy and topography of ileocecal region of the person represented or sectional studies or the results of clinical studies using diagnostic equipment. Available studies do not provide a holistic view of the in vivo anatomy of the ileocecal region. The article reflects the need for extensive use in the application of fundamental anatomical studies ileocecal region results prizes-wide methods research, quantitative evaluation of morphological parameters, which opens up new possibilities for the diagnosis of pathological processes and the development of new methods of operating.

Keywords: colonoscopy, ileocecal region

До 60–70-х годов XX столетия рентгенологическое исследование (ирригоскопия) было единственным методом визуализации органов брюшной полости, для чего были обстоятельно разработаны как методика, так и семиотика рентгенологического исследования толстой кишки. Создание принципиально новой эндоскопической техники с использованием фиброволоконной оптики привело к активному внедрению в диагностический процесс эндоскопии как метода исследования, обладающего широкими диагностическими возможностями при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Оба метода (ирригоскопия и колоноскопия) не заменяют, а взаимно дополняют друг друга.

Несмотря на появление новых технологичнейшей лучевой диагностики (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), их использование в диагностическом процессе коснулось в наименьшей степени заболеваний желудочно-кишечного тракта, где продолжает лидировать эндоскопия как метод прижизненной визуализации слизистой толстой кишки [14, 20, 37, 38, 39, 40, 41, 42].

Рентгенологический метод исследования кишечника позволяет продемонстрировать топографию окружающих органов и является незаменимым методом при извитых и длинных петлях кишки, стенозах и деформациях. Несмотря на совершенствование методов исследования, рентгенологическая диагностика и дифференциальная диагностика как органических поражений, так и функциональных нарушений в илеоцекальной области являются недостаточно информативными и требуют качественного совершенствования [5, 14, 20].

Кроме недостаточной информативности, рентгенологические исследования имеют еще и тот недостаток, что рентгенологические процедуры сопровождаются остаточными, очевидно, в большинстве случаев обратимыми, функциональными лучевыми изменениями различных органов и систем облучаемого организма. Отсюда ясна ценность методов диагностики, применение которых не сопровождается лучевыми воздействиями. Такими методами являются в первую очередь эндоскопические.

Преимуществом эндоскопического метода, кроме прямой визуализации слизистой

оболочки, является проведение биопсии и возможность выполнения лечебных мероприятий [25].

Современная клиническая медицина невозможна без прецизионной диагностики морфологических изменений, формирующихся при различных патологических процессах. Одним из прижизненных методов исследования илеоцекальной области является рентгенологическое исследование [2, 7, 10]. В исследованиях [2] представлена вариантная рентгеноанатомия всего илеоцекального отдела, а также его изменения при опухолевых поражениях слепой кишки.

Изучению анатомического строения илеоцекального отдела желудочно-кишечного тракта посвящен ряд работ как отечественных, так и зарубежных учёных. Это связано с тем, что среди заболеваний желудочно-кишечного тракта значительную часть составляет патология илеоцекальной области [9, 16, 18, 32, 34, 34, 36].

В литературе имеются данные по анатомии, топографии илеоцекальной области [4, 13, 30, 31, 35]. Но эти исследования проводились на органокомплексах, взятых у трупов людей, что не позволяет оценить прижизненные особенности этой области.

Следует выделить работы по изучению иннервации [17, 22], лимфатической системы [19, 26], кровеносного русла [6] илеоцекальной области.

В работах, посвященных колоноскопии, имеются некоторые сведения по эндоскопической анатомии (складки, вид нормальной слизистой оболочки и при различных заболеваниях, формы баугиниевой заслонки), по способу проведения в подвздошную кишку, её изменениям [21, 24, 25, 29, 33], но детального описания элементов илеоцекальной области, их соотношения нет. Остается спорным вопрос о соответствии типа илеоцекального клапана с типом илеоцекального перехода.

Анатомическое строение и топография слепой кишки очень вариабельны. Так, по данным литературы размеры слепой кишки от нижней губы илеоцекального клапана до вершины купола слепой кишки по данным различных авторов составляют от 5 до 7 см, а поперечник – от 5 до 9 см. Количество и форма имеющихся на слепой кишке выпячиваний (гаустр) также очень изменчивы [1, 9, 15, 23, 27, 28].

В работе [23] представлены различия в макроанатомическом строении илеоцекальной области (в форме слепой кишки, в соединении конечного участка подвздошной кишки со слепой, в расстоянии от верхней губы баугиниевой заслонки до устья червеобразного отростка, в форме бауги-

ниевой заслонки), но всё это изучалось на трупных макропрепаратах человека. Автор моделировал недостаточность баугиниевой заслонки, но на животных.

Илеоцекальная заслонка А.Н. Максименкова (1972) – это анатомическое образование, представляющее собой две губы (верхнюю и нижнюю) и две уздечки (медиальную и латеральную). Губы заслонки при восходящем впадении подвздошной кишки в слепую хорошо выражены и имеют периферический валик, расположенный по краю. Верхняя губа илеоцекальной заслонки превалирует над нижней, и просвет заслонки обращён в сторону слепой кишки.

Баугиниева заслонка [9] может подвергаться вариациям. Так, при расположении слепой кишки в правой подвздошной области (66,2%) баугиниева заслонка имела типичное строение (77,4%), представляя собой двухстворчатый клапан губовидной формы, лежащий в горизонтальной плоскости.

В настоящее время операции по восстановлению функции баугиниевой заслонки с использованием микрохирургических кишечных швов становятся более распространенными и эффективными [12, 23], что требует новых данных об особенностях строения илеоцекальной области, морфометрии её элементов, выявленных прижизненно у человека в разных возрастных группах, обоснования возможности применения микрохирургических операций.

Перспективы эндоскопического метода исследования велики, но его применение существенно ограничивается сложностью интерпретации данных. Прямым следствием данной ситуации является «отставание» имеющихся анатомических исследований от возможностей прижизненной визуализации, которые появляются в настоящее время с внедрением новой аппаратуры. Современные подходы в гастроэнтерологии и онкологии требуют активного поиска новых методических подходов к изучению илеоцекальной области, что требует специальных анатомических исследований для выявления потенциальных возможностей эндоскопического метода.

Список литературы

1. Авраменко С.П. Хирургическая коррекция несостоятельности илеоцекального запирающего аппарата: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Хабаровск, 1998. – 25 с.
2. Адегамова А.М. Рентгеноанатомическая изменчивость ободочной кишки и ее клиническое значение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 2004. – 28 с.
3. Адегамова А.М., Каган И.И. Рентгеноанатомические различия илеоцекального отдела кишечника // Морфологические ведомости. – 2004. – № 3. – С. 15–19.
4. Байтингер В.Ф. Сфинктеры пищеварительного тракта. – Томск, 1994. – 208 с.

5. Буланов Г.А., Овсяников В.Я. Основы топографической анатомии живота и абдоминальной хирургии. – Н.-Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. акад., 2003. – 212 с.
6. Валишин Э.С., Мунилов М.С. Сравнительно-анатомическое становление тонко-толстокишечного (илеоцекального замыкательного аппарата) // Морфология. – 2002. – Т. 122, № 6. – С. 49–52.
7. Власов П.В., Дементьев Е.З. Современное рентгенологическое исследование толстой кишки // Медицинская визуализация. – 2006. – № 6. – С. 9–23.
8. Витебский Я.Д. Основы клапанной гастроэнтерологии. – Челябинск, 1991. – 304 с.
9. Дошоянц М.С. Варианты анатомического строения баугиниевой заслонки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1969. – 14 с.
10. Каган И.И., Адегамова А.М. Рентгеноанатомическая изменчивость ободочной кишки. – Оренбург: Издат. Центр ОГАУ, 2009. – 140 с.: ил.
11. Жогина Т.В. Методы исследования, рентгеноанатомия и патологические синдромы заболеваний ЖКТ. – Томск, 2004. – 28 с.
12. Каган И.И., Третьяков А.А. Микрохирургическая техника в восстановительной хирургии полых и трубчатых органов // Клиническая анатомия и экспериментальная хирургия: ежегодник Российской ассоциации клинических анатомов. – Оренбург, 2001. – вып. 1. – С. 28–34.
13. Колесников Л.А. Сфинктерный аппарат человека. – СПб.: Спецлит, 2000. – 108 с.
14. Лемешко З.А., Григорьева Г.А., Гуревич Р.Н. Ультразвуковое исследование кишечника // Клиническая медицина. – 1988. – № 6. – С. 140–145.
15. Максименков А.Н. (ред.). Хирургическая анатомия живота. – Л.: Медицина, 1972. – 688 с.
16. Мартынов В.Л., Мухин А.С., Рулев В.Н. Сфинктерно-клапанные аппараты и рефлюксы пищеварительной системы. – Н. Новгород: Пламя, 2009. – 151 с.
17. Мельман Е.П. Функциональная морфология иннервации органов пищеварения. – М.: Медицина, 1970. – 160 с.
18. Мухин В.И., Фёдоров И.В. Лапароскопическая коррекция несостоятельности илеоцекального аппарата // Эндоскоп. хир. – 2004. – № 3. – С. 4–9.
19. Надеждин В.Н. (ред.) Вопросы морфологии лимфатической и кровеносной систем. – Л., 1970. – 202 с.
20. Портной Л.М., Сташук Г.А. Современная лучевая диагностика опухолей толстой кишки // Медицинская визуализация. – 2000. – № 6. – С. 4–19.
21. Романов П.А. Клиническая анатомия вариантов и аномалий толстого кишечника. – М., 1987. – 140 с.
22. Рыжов А.И., Байтингер В.Ф. Интрамуральный нервный аппарат основания червеобразного отростка // Физиология и патология моторной деятельности органов пищеварительного тракта: матер. симпозиум с участием ученых СНГ. – Томск, 1992. – С. 53–54.
23. Савин Д.В. Анатомо-экспериментальное обоснование восстановительной микрохирургии илеоцекального клапана при его недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 2011 – 30 с.
24. Сотников В.Н., Разживина А.А., Веселов В.В., Кузьмин А.И. Колоноскопия в диагностике заболеваний толстой кишки. – М.: Экстрапринт, 2006. – 280 с.
25. Федоров В.Д., Никитин А.М. Диффузный полипоз толстой кишки. – М.: Медицина, 1991. – 192 с.
26. Фролькис А.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. – Л., 1991. – 265 с.
27. Bogers J.J., Van Marck E. The ileocecal junction, Histol. Histopathol. – 1993. – Vol. 8. – P. 561–566.
28. Calabuig R., Weellms W.A., Moody F.G. Ileocecal junction: a valve or a sphincter? Perimental study in the opossum, Rev. Esp. Enferm. Dig. – 1996. – Vol. 88. – P. 828–839.
29. Demetriades D., Murray J.A., Chan L.S. Handsewn versus stapled anastomosis in penetrating colon injuries requiring resection: a multicenter study, J. Trauma. – 2002. – Vol. 52. – № 1. – P. 117–121.
30. Faussonne P.M.S., Ibba M.I., Manneschi L. The caecocolonic junction in humans has a sphincteric anatomy and function, Gut. – 1995. – Vol. 37. – P. 493–498.
31. Feneis H., Dauber W. Pocked Atlas of the Human Anatomy. – New York: Thieme Stuttgart, 2000. – 501 p.
32. Janes J.O., O’Kelly T.J., Krukowski Z.H., Keenan R.A. Right hemicolectomy: mechanical bowel preparation is not required, J. R. Coll. Edinb. – 2002. – Vol. 47. – P. 557–560.
33. Jelbert A., Swinson S., Atkin K. et al. Imaging of the ileocecal valve, Tech. Coloproctol. – 2008. – Vol. 12. – P. 87–92.
34. Layer P., Groger G. Regulation of gastrointestinal functions be the ileocecal area. Z. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 30. – № 12. – P. 873–877.
35. Nasmyth D.G., Williams N.S. Pressure characteristics of the human ileocaecal region -a key to its function. Gastroenterology. – 1985. – Vol. 89. – P. 345–351.
36. Neri M., Phillips S.F., Fich A. Canine ileocolonic sphincter flow, transit, and motility before and after sphincterotomy. Am. J. Physiol. – 1991. – Vol. 260. – P. G 284–G 289.
37. Regge D., Gallo T.M., Nieddu G. Ileocecal valve imaging on computed tomographic colonography, Abdom Imaging. – 2005. – Vol. 30. – P. 20–25.
38. Shafik A.A., Ahmed I.A., Shafiket A. Ileocecal junction: anatomic, histologic, radiologic and endoscopic studies with special reference to its antireflux mechanism, Surg. Radiol. Anat. – 2011. – Vol. 33. – P. 249–256.
39. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. Functional gastrointestinal disorders, Gut. – 1999. – Vol. 45. – P. 1137–1142.
40. Wind G.G. Applied Laparoscopic Anatomy: Abdomen and Pelvis. – London: Williams & Wilkins, 1999. – 430 p.
41. Yavangi M., Amirzargar M.A., Ghorbanpour M. et al. Reconstruction of bladder and urethra using ileocecal segment and appendix in patients with exstrophy-epispadias complex: the first report of a new surgical approach, Int. Urol. Nephrol. – 2007. – Vol. 39. – P. 779–785.
42. Zielke A., Forster R., Klotter H.J. et al. Iliocolische Invagination Erwachsenen. Snographische Chara Kteristika, Dtsch. Med. Wochenschr. – 1991. – Bd. 116. – S. 1424–1427.

References

10. Kagan I.I., Adegamova A.M. Rentgenoanatomicheskaja izmenchivost obodochnoj kishki, Orenburg: Izdat. Centr OGAU, 2009, 140 p.: il.
11. Zhogina T.V. Metody issledovanija, rentgenoanatomija i patologicheskie sindromy zabolevanij ZhKT, Tomsk, 2004, 28 p.
12. Kagan I.I., Tretjakov A.A. Mikrohirurgicheskaja tehnika v vosstanovitelnoj hirurgii polyh i trubchatyh organov, Klinicheskaja anatomija i jeksperimentalnaja hirurgija: ezhegodnik Rossijskoj asociacii klinicheskikh anatomov, Orenburg, 2001, vyp. 1, pp. 28–34.
13. Kolesnikov L.A. Sfinkternyj apparat cheloveka, SPb.: Splelit, 2000, 108 p.
14. Lemesko Z.A., Grigoreva G.A., Gurevich R.N. Ul'trazvukovoe issledovanie kishechnika, Klinicheskaja medicina, 1988, no. 6, pp. 140–145.
15. Maksimenkov A.N. (red.). Hirurgicheskaja anatomija zhivota, L.: Medicina, 1972, 688 p.
16. Martynov V.L., Muhin A.S., Rulev V.N. Sfinkteroklapannye apparaty i refljuxy pishhevaritelnoj sistemy, N. Novgorod: Plamja, 2009, 151 p.
17. Melman E.P. Funkcionalnaja morfologija innervacii organov pishhevarenija, M.: Medicina, 1970., 160 p.
18. Muhin V.I., Fjodorov I.V. Laparoskopicheskaja korrekcija nesostojatelnosti ileo-cekalnogo apparata, Jendoskop. hir., 2004, no. 3, pp. 4–9.
19. Nadezhdin V.N. (red.) Voprosy morfologii limfaticheskoj i krovenosnoj sistem, L., 1970, 202 p.
20. Portnoj L.M., Stashuk G.A. Sovremennaja luchejavaja diagnostika opuholej tolstoj kishki, Medicinskaja vizualizacija, 2000, no. 6, pp. 4–19.
21. Romanov P.A. Klinicheskaja anatomija variantov i anomalij tolstogo kishechnika, M., 1987, 140 p.
22. Ryzhov A.I., Bajtinger V.F. Intramuralnyj nervnyj apparat osnovanija cher-veobraznogo otrostka. «Fiziologija i patologija motornoj dejatelnosti organov pishhevari-telnogo trakta»: mater. simpoz. s uchastiem uchenyh SNG («Physiology and pathology of motor activity of bodies of a digestive tract»: sympos. materials with participation of scientists of the CIS., Tomsk, 1992, pp. 53–54.
23. Savin D.V. Anatoms-eksperimentalnoe obosnovanie vosstanovitelnoj mikrohirurgii ileocekalnogo klanapri ego nedostatochnosti: Avtoref. dis. kand. med. nauk, Orenburg, 2011, 30 p.
24. Sotnikov V.N., Razzhivina A.A., Veselov V.V., Kuzmin A.I. Kolonoskopija v diagnostike zabolevanij tolstoj kishki, M.: Jekstraprint, 2006, 280 p.
25. Fedorov V.D., Nikitin A.M. Diffuznyj polipoz tolstoj kishki, M.: Medicina, 1991, 192 p.
26. Frolkis A.V. Funkcionalnye zabolevanija zheludochno-kishechnogo trakta, L., 1991, 265 p.
27. Bogers J.J., Van Marck E. The ileocecal junction, Histol. Histopathol, 1993. Vol. 8. pp. 561–566.
28. Calabuig R., Weellms W.A., Moody F.G. Ileocecal junction: a valve or a sphincter? Perimental study in the opossum, Rev. Esp. Enferm. Dig. 1996, Vol. 88. pp. 828–839.
29. Demetriades D., Murray J.A., Chan L.S. Handsewn versus stapled anastomosis in penetrating colon injuries requiring resection: a multicenter study, J. Trauma. 2002. Vol. 52. no. 1. pp. 117–121.
30. Fausson P.M.S., Ibba M.I., Manneschi L. The caecocolonic junction in humans has a sphincteric anatomy and function, Gut. 1995. Vol. 37. pp. 493–498.
31. Feneis H., Dauber W. Pocked Atlas of the Human Anatomy. New York: Thieme Stuttgart, 2000. 501 p.
32. Janes J.O., OKelly T.J., Krukowski Z.H., Keenan R.A. Right hemicolectomy: mechanical bowel preparation is not required, J. R. Coll. Edinb. 2002. Vol. 47. pp. 557–560.
33. Jelbert A., Swinson S., Atkin K. et al. Imaging of the ileocecal valve, Tech. Coloproctol. 2008. Vol. 12. pp. 87–92.
34. Layer P., Groger G. Regulation of gastrointestinal functions be the ileocecal area. Z. Gastroenterol. 1992. Vol. 30. no. 12. pp. 873–877.
35. Nasmyth D.G., Williams N.S. Pressure characteristics of the human ileocaecal region -a key to its function. Gastroenterology. 1985. Vol. 89. pp. 345–351.
36. Neri M., Phillips S.F., Fich A. Canine ileocolonic sphincter flow, transit, and motility before and after sphincterotomy. Am. J. Physiol. 1991. Vol. 260. pp. G 284–G 289.
37. Regge D., Gallo T.M., Nieddu G. Ileocecal valve imaging on computed tomographic colonography, Abdom Imaging. 2005. Vol. 30. pp. 20–25.
38. Shafik A.A., Ahmed I.A., Shafiket A. Ileocecal junction: anatomic, histologic, radiologic and endoscopic studies with special reference to its antireflux mechanism, Surg. Radiol. Anat. 2011. Vol. 33. pp. 249–256.
39. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. Functional gastrointestinal disorderis, Gut. 1999. Vol. 45. pp. 1137–1142.
40. Wind G.G. Applied Laparoscopic Anatomy: Abdomen and Pelvis. London: Williams & Wilkins, 1999. 430 p.
41. Yavangi M., Amirzargar M.A., Ghorbanpour M. et al. Reconstruction of bladder and urethra using ileocecal segment and appendix in patients with exstrophy-epispadias complex: the first report of a new surgical approach, Int. Urol. Nephrol. 2007. Vol. 39. pp. 779–785.
42. Zielke A., Forster R., Klotter H.J. et al. Iliocolicche Invagination Erwachsenen. Snographische Chara Kteristika, Dtsch. Med. Wochenschr. 1991. Bd. 116. pp. 1424–1427.

Рецензенты:

Железнов Л.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург;

Шехтман А.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии, ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург.

(<http://www.rae.ru/fs/>)

В журнале «Фундаментальные исследования» в соответствующих разделах публикуются научные обзоры, статьи проблемного и фундаментального характера по следующим направлениям.

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1. Архитектура | 12. Психологические науки |
| 2. Биологические науки | 13. Сельскохозяйственные науки |
| 3. Ветеринарные науки | 14. Социологические науки |
| 4. Географические науки | 15. Технические науки |
| 5. Геолого-минералогические науки | 16. Фармацевтические науки |
| 6. Искусствоведение | 17. Физико-математические науки |
| 7. Исторические науки | 18. Филологические науки |
| 8. Культурология | 19. Философские науки |
| 9. Медицинские науки | 20. Химические науки |
| 10. Педагогические науки | 21. Экономические науки |
| 11. Политические науки | 22. Юридические науки |

При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.

- Заглавие статей должны соответствовать следующим требованиям:
 - заглавия научных статей должны быть информативными (*Web of Science* это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных);
 - в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения;
 - в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

- Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых международных систем транслитерации (см. далее раздел «Правила транслитерации»)

Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит
А	A	З	Z	П	P	Ч	CH
Б	B	И	I	Р	R	Ш	SH
В	V	Й	Y	С	S	Щ	SCH
Г	G	К	K	Т	T	Ъ, Ъ	опускается
Д	D	Л	L	У	U	Ы	Y
Е	E	М	M	Ф	F	Э	E
Ё	E	Н	N	Х	KH	Ю	YU
Ж	ZH	О	O	Ц	TS	Я	YA

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

- В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы, сведения о рецензентах. Не допускаются обозначения в названиях статей: сообщение 1, 2 и т.д., часть 1, 2 и т.д.

- Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст после абзаца с первой ссылкой на нее.

- Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Каждый рисунок должен иметь подпись (под рисунком), в которой дается объяснение всех его элементов. Для построения графиков и диаграмм следует использовать программу Microsoft Office Excel. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel.

- Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной

статьи – не менее 5 и не более 15 источников. Для научного обзора – не более 50 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008.

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с 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 одновременно направляется полный пакет документов:

- материалы статьи;
- сведения об авторах;
- копии двух рецензий докторов наук (по специальности работы);
- сканированная копия сопроводительного письма (подписанное руководителем учреждения) – содержит информацию о тех документах, которые автор высылает, куда и с какой целью.

Правила оформления сопроводительного письма.

Сопроводительное письмо к научной статье оформляется на бланке учреждения, где выполнялась работа, за подписью руководителя учреждения.

Если сопроводительное письмо оформляется не на бланке учреждения и не подписывается руководителем учреждения, оно должно быть **обязательно** подписано всеми авторами научной статьи.

Сопроводительное письмо **обязательно** (!) должно содержать следующий текст.

Настоящим письмом гарантируем, что опубликование научной статьи в журнале «Фундаментальные исследования» не нарушает ничьих авторских прав. Автор (авторы) передает на неограниченный срок учредителю журнала неисключительные права на использование научной статьи путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала.

Автор (авторы) несет ответственность за неправомерное использование в научной статье объектов интеллектуальной собственности, объектов авторского права в полном объеме в соответствии с действующим законодательством РФ.

Автор (авторы) подтверждает, что направляемая статья негде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания.

Также удостоверяем, что автор (авторы) согласен с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией журнала «Фундаментальные исследования», опубликованными и размещенными на официальном сайте журнала.

Сопроводительное письмо сканируется и файл загружается в личный портфель автора (или пересылается по электронной почте – если для отправки статьи не используется личный портфель).

- копия экспертного заключения – содержит информацию о том, что работа автора может быть опубликована в открытой печати и не содержит секретной информации (подпись руководителя учреждения). Для нерезидентов РФ экспертное заключение не требуется;
- копия документа об оплате.

Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

Редакция убедительно просит статьи, размещенные через «Личный портфель», не отправлять дополнительно по электронной почте. В этом случае сроки рассмотрения работы удлиняются (требуется время для идентификации и удаления копий).

16. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора (первого автора).

17. В конце каждой статьи указываются сведения о рецензентах: **ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город, рабочий телефон.**

18. Журнал издается на средства авторов и подписчиков.

19. Представляя текст работы для публикации в журнале, автор гарантирует правильность всех сведений о себе, отсутствие плагиата и других форм неправомерного заимствования в рукописи произведения, надлежащее оформление всех заимствований текста, таблиц, схем, иллюстраций. Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений.

Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редакцию, принимает личную ответственность за оригинальность исследования, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.

Плагиатом считается умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или мысли или искусства или изобретения. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве таковых может повлечь за собой юридическую ответственность Автора.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

Редакция оставляет за собой право направлять статьи на дополнительное рецензирование. В этом случае сроки публикации продлеваются. Материалы дополнительной экспертизы предъявляются автору.

20. Направление материалов в редакцию для публикации означает согласие автора с приведенными выше требованиями.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 615.035.4

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДА ТИТРАЦИИ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ¹Шварц Ю.Г., ¹Артанова Е.Л., ¹Салеева Е.В., ¹Соколов И.М.

¹ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

Проведен анализ взаимосвязи особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина и клинических характеристик у больных фибрилляцией предсердий. Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированная в процессе титрования. При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий его терапевтическая доза, длительность ее подбора и колебания при этом МНО, зависят от следующих клинических факторов – инсульта в анамнезе, наличие ожирения, поражения щитовидной железы, курения, и сопутствующей терапии, в частности, применение амиодарона. Однако у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, 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 FACTORS¹Shvarts Y.G., ¹Artanova E.L., ¹Saleeva E.V., ¹Sokolov I.M.

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

We have done the analysis of the relationship characteristics of the individual selection of therapeutic doses of warfarin and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation. Following characteristics of the period of selection of a dose were considered: a definitive therapeutic dose of warfarin in mg, duration of selection of a dose in days and the maximum value of the international normalised relation (INR), registered in the course of titration. Therapeutic dose of warfarin, duration of its selection and fluctuations in thus INR depend on the following clinical factors – a history of stroke, obesity, thyroid lesions, smoking, and concomitant therapy, specifically, the use of amiodarone, in cases of appointment of warfarin in patients with atrial fibrillation. However at patients with combination Ischemic heart trouble and atrial fibrillation it is not established essential dependence of features of selection of a dose of warfarin from such characteristics, as a sex, age, quantity of accompanying diseases, presence of cholelithic illness, a diabetes of II type, duration of an arrhythmia, firmness of fibrillation of auricles, a functional class of warm insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системные эмболии [4]...

Список литературы

1....

References

1...

Рецензенты: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город.

**Единый формат оформления приставных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»
(Примеры оформления ссылок и приставных списков литературы на русском языке)**

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т.В. К логике социальных наук // *Вопр. философии.* – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // *Ref. Libr.* – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T.P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // *Ref. Libr.* – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // *Теплофизика и аэромеханика.* – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369–385.

Кузнецов А.Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // *Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке.* – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340–342.

Монографии:

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305–412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Саратов. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1999. – 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.У. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. – 18 с.

Диссертации

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит. наук. – М., 2002. – С. 54–55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион. конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьинских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

Интернет-документы:

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 20052007. URL:

<http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html> (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

<http://www.oim.ru/reader.asp?nomers=366> (дата обращения: 17.04.07).

<http://www.nlr.ru/index.html> (дата обращения: 20.02.2007).

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

<http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121.html> (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е.У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А.В. Колчака: сайт. – URL: <http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm> (дата обращения 23.08.2007).

Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы на латинице:
На библиографические записи на латинице не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «—»).

Составляющими в библиографических ссылках являются фамилии всех авторов и названия журналов.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пример описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Svешnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya 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 vozrozhdeniyu: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Научное направление работы. Для мультидисциплинарных исследований указываются не более 3 научных направлений.

Класс статьи: оригинальное научное исследование, новые технологии, методы, фундаментальные исследования, научный обзор, дискуссия, обмен опытом, наблюдения из практики, практические рекомендации, рецензия, лекция, краткое сообщение, юбилей, информационное сообщение, решения съездов, конференций, пленумов.

Научная новизна: 1) Постановка новой проблемы, обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности 2) Фактическое подтверждение собственной концепции, теории 3) Подтверждение новой оригинальной заимствованной концепции 4) Решение частной научной задачи 5) Констатация известных фактов

Оценка достоверности представленных результатов.

Практическая значимость. Предложены: 1) Новые методы 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые препараты, вещества, механизмы, технологии, результаты их апробации 4) Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации 5) Практических целей не ставится.

Формальная характеристика статьи.

Стиль изложения – хороший, (не) требует правки, сокращения.

Таблицы – (не) информативны, избыточны.

Рисунки – приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статья актуальна, обладает научной и практической новизной, рекомендуется для печати.

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и звание, должность, сведения об учреждении (название с указанием ведомственной принадлежности), адрес, с почтовым индексом, номер, телефона и факса с кодом города).

Дата

Подпись

Подлинность подписи рецензента подтверждаю: Секретарь

Печать учреждения

ПРАВИЛА ТРАНСЛИТЕРАЦИИ

Произвольный выбор транслитерации неизбежно приводит к многообразию вариантов представления фамилии одного автора и в результате затрудняет его идентификацию и объединение данных о его публикациях и цитировании под одним профилем (идентификатором – ID автора)

Представление русскоязычного текста (кириллицы) по различным правилам транслитерации (или вообще без правил) ведет к потере необходимой информации в аналитической системе SCOPUS.

НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ

Использование общепринятого переводного варианта названия организации является наиболее предпочтительным. Употребление в статье официального, без сокращений, названия организации на английском языке позволит наиболее точно идентифицировать принадлежность авторов, предотвратит потери статей в системе анализа организаций и авторов. Прежде всего, это касается названий университетов и других учебных заведений, академических и отраслевых институтов. Это позволит также избежать расхождений между вариантами названий организаций в переводных, зарубежных и русскоязычных журналах. Исключения составляют не переводимые на английский язык наименования фирм. Такие названия, безусловно, даются в транслитерированном варианте.

Употребление сокращений или аббревиатур способствует потере статей при учете публикаций организации, особенно если аббревиатуры не относятся к общепринятым.

Излишним является использование перед основным названием принятых в последние годы составных частей названий организаций, обозначающих принадлежность ведомству, форму собственности, статус организации («Учреждение Российской академии наук...», «Федеральное государственное унитарное предприятие...», «ФГОУ ВПО...», «Национальный исследовательский...» и т.п.), что затрудняет идентификацию организации.

В свете постоянных изменений статусов, форм собственности и названий российских организаций (в т.ч. с образованием федеральных и национальных университетов, в которые в настоящее время вливаются большое количество активно публикующихся государственных университетов и институтов) существуют определенные опасения, что еще более усложнится идентификация и установление связей между авторами и организациями. В этой ситуации **желательно в статьях указывать полное название организации**, включенной, например, в федеральный университет, **если она сохранила свое прежнее название**. В таком случае она будет учтена и в своем профиле, и в профиле федерального университета:

Например, варианты Таганрогский технологический институт Южного федерального университета:

Taganrogskiĭ Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal'nogo Universiteta;
Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на нее ссылку, открыть дискуссию с автором, запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по

объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100-250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

- информативными (не содержать общих слов);
- оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
- содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
- структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
- «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
- компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, изобилуют общими ничего не значащими словами, увеличивающими объем, но не способствующими раскрытию содержания и сути статьи. А еще чаще объем аннотации составляет всего несколько строк (3-5). При переводе аннотаций не используется англоязычная специальная терминология, что затрудняет понимание текста зарубежными специалистами. В зарубежной БД такое представление содержания статьи совершенно неприемлемо.

Опыт показывает, что самое сложное для российского автора при подготовке аннотации – представить кратко результаты своей работы. Поэтому одним из проверенных вариантов аннотации является краткое повторение в ней структуры статьи, включающей введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение. Такой способ составления аннотаций получил распространение и в зарубежных журналах.

В качестве помощи для написания аннотаций (рефератов) можно рекомендовать, по крайней мере, два варианта правил. Один из вариантов – российский ГОСТ 7.9-95 «Реферат и аннотация. Общие требования», разработанные специалистами ВИНТИ.

Второй – рекомендации к написанию аннотаций для англоязычных статей, подаваемых в журналы издательства Emerald (Великобритания). При рассмотрении первого варианта необходимо учитывать, что он был разработан, в основном, как руководство для референтов, готовящих рефераты для информационных изданий. Второй вариант – требования к аннотациям англоязычных статей. Поэтому требуемый объем в 100 слов в нашем случае, скорее всего, нельзя назвать достаточным. Ниже приводятся выдержки из указанных двух вариантов. Они в значительной степени повторяют друг друга, что еще раз подчеркивает важность предлагаемых в них положений. Текст ГОСТа незначительно изменен с учетом специфики рефератов на английском языке.

КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ АВТОРСКИХ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИЙ, РЕФЕРАТОВ К СТАТЬЯМ) (подготовлены на основе ГОСТ 7.9-95)

Авторское резюме ближе по своему содержанию, структуре, целям и задачам к реферату. Это – краткое точное изложение содержания документа, включающее основные фактические сведения и выводы описываемой работы.

Текст авторского резюме (в дальнейшем – реферата) должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, отличаться убедительностью формулировок.

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТу – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат включает следующие аспекты содержания статьи:

- предмет, тему, цель работы;
- метод или методологию проведения работы;
- результаты работы;
- область применения результатов;
- выводы.

Последовательность изложения содержания статьи можно изменить, начав с изложения результатов работы и выводов.

Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи.

Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке).

В тексте реферата на английском языке следует применять терминологию, характерную для иностранных специальных текстов. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата.

В тексте реферата следует применять значимые слова из текста статьи.

Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных (в том числе в англоязычных специальных текстах), применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе СИ.

Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию, причем нумерация формул в реферате может не совпадать с нумерацией формул в оригинале.

В реферате не делаются ссылки на номер публикации в списке литературы к статье.

Объем текста реферата в рамках общего положения определяется содержанием документа (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением).

ВЫДЕРЖКА ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ АВТОРАМ ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА EMERALD (<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm>)

Авторское резюме (реферат, abstract) является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер, которое публикуется в отрыве от основного текста и, следовательно, само по себе должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Оно должно излагать существенные факты работы, и не должно преувеличивать или содержать материал, который отсутствует в основной части публикации.

Авторское резюме выполняет функцию справочного инструмента (для библиотеки, реферативной службы), позволяющего читателю понять, следует ли ему читать или не читать полный текст.

Авторское резюме включает:

1. Цель работы в сжатой форме. Предыстория (история вопроса) может быть приведена только в том случае, если она связана контекстом с целью.

2. Кратко излагая основные факты работы, необходимо помнить следующие моменты:
- необходимо следовать хронологии статьи и использовать ее заголовки в качестве руководства;
 - не включать несущественные детали (см. пример «Как не надо писать реферат»);
 - вы пишете для компетентной аудитории, поэтому вы можете использовать техническую (специальную) терминологию вашей дисциплины, четко излагая свое мнение и имея также в виду, что вы пишете для международной аудитории;
 - текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать один из другого;
 - необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т.е. «The study tested», но не «It was tested in this study» (частая ошибка российских аннотаций);
 - стиль письма должен быть компактным (плотным), поэтому предложения, вероятнее всего, будут длиннее, чем обычно.

Примеры, как не надо писать реферат, приведены на сайте издательства (<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=3&>). Как видно из примеров, не всегда большой объем означает хороший реферат.

На сайте издательства также приведены примеры хороших рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи)

<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESID=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1>.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).
2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники.

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, следовательно (по цепочке) – организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д. Из чего следует, что наиболее значимыми составляющими в библиографических ссылках являются фамилии авторов и названия журналов. Причем для того, чтобы все авторы публикации были учтены в системе, необходимо в описание статьи вносить всех авторов, не сокращая их тремя, четырьмя и т.п. Заглавия статей в этом случае дают дополнительную информацию об их содержании и в аналитической системе не используются, поэтому они могут опускаться.

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Такая ссылка позволяет проводить анализ по авторам и названию журнала, что и является ее главной целью.

Ни в одном из зарубежных стандартов на библиографические записи не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «-»).

В Интернете существует достаточно много бесплатных программ для создания общепринятых в мировой практике библиографических описаний на латинице.

Ниже приведены несколько ссылок на такие сайты:

<http://www.easybib.com/>

<http://www.bibme.org/>

<http://www.sourceaid.com/>

При составлении списков литературы для зарубежных БД важно понимать, что чем больше будут ссылки на российские источники соответствовать требованиям, предъявляемым к иностранным источникам, тем легче они будут восприниматься системой. И чем лучше в ссылках будут представлены авторы и названия журналов (и других источников), тем точнее будут статистические и аналитические данные о них в системе SCOPUS.

Ниже приведены примеры ссылок на российские публикации в соответствии с вариантами описанными выше.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пример описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchennykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k vrozozhdeniju: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011).

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация – перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего выше сказанного можно сформулировать следующее краткое резюме в качестве рекомендаций по составлению ссылок в романском алфавите в англоязычной части статьи и пристатейной библиографии, предназначенной для зарубежных БД:

1. Отказаться от использования ГОСТ 5.0.7. Библиографическая ссылка;
2. Следовать правилам, позволяющим легко идентифицировать 2 основных элемента описаний – авторов и источник.

3. Не перегружать ссылки транслитерацией заглавий статей, либо давать их совместно с переводом.

4. Придерживаться одной из распространенных систем транслитерации фамилий авторов, заглавий статей (если их включать) и названий источников.

5. При ссылке на статьи из российских журналов, имеющих переводную версию, лучше давать ссылку на переводную версию статьи.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

Оплата издательских расходов составляет:

4700 руб. – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через **сервис Личный портфель**;

5700 руб. – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию по электронной почте **без использования сервиса Личного портфеля**;

6700 руб. – для оплаты издательских расходов организациями при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию.

Для оформления финансовых документов на юридические лица просим предоставлять ФИО директора или иного лица, уполномоченного подписывать договор, телефон (обязательно), реквизиты организации.

Для членов Российской Академии Естествознания (РАЕ) издательские услуги составляют **3500 рублей** (при оплате лично авторами при этом стоимость не зависит от числа соавторов в статье) – при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через сервис Личный портфель.

Просим при заполнении личных данных в Личном портфеле членов РАЕ указывать номер диплома РАЕ.

Оплата от организаций для членов РАЕ и их соавторов – **6700 руб.** при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию.

БАНКОВСКИЕ РЕКВИЗИТЫ:

Получатель: ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания» или ООО «Оргметодотдел АЕ»*

*** Иное сокращение наименования организации получателя не допускается. При ином сокращении наименования организации денежные средства не будут получены на расчетный счет организации!!!**

ИНН 6453117343

КПП 645301001

р/с 40702810956000004029

Банк получателя: Отделение № 8622 Сбербанк России, г. Саратов

к/с 30101810500000000649

БИК 046311649

Назначение платежа*: Издательские услуги. Без НДС. ФИО автора.

***В случае иной формулировки назначения платежа будет осуществлен возврат денежных средств!**

Копия платежного поручения высылается через «Личный портфель автора», по e-mail: edition@rae.ru или по факсу +7 (8452)-47-76-77.

**Библиотеки, научные и информационные организации,
получающие обязательный бесплатный экземпляр печатных изданий**

№	Наименование получателя	Адрес получателя
1.	Российская книжная палата	121019, г. Москва, Кремлевская наб., 1/9
2.	Российская государственная библиотека	101000, г. Москва, ул.Воздвиженка, 3/5
3.	Российская национальная библиотека	191069, г. Санкт-Петербург, ул. Садовая, 18
4.	Государственная публичная научно-техническая библиотека Сибирского отделения Российской академии наук	630200, г. Новосибирск, ул. Восход, 15
5.	Дальневосточная государственная научная библиотека	680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 1/72
6.	Библиотека Российской академии наук	199034, г. Санкт-Петербург, Биржевая линия, 1
7.	Парламентская библиотека аппарата Государственной Думы и Федерального собрания	103009, г. Москва, ул.Охотный ряд, 1
8.	Администрация Президента Российской Федерации. Библиотека	103132, г. Москва, Старая пл., 8/5
9.	Библиотека Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова	119899, г. Москва, Воробьевы горы
10.	Государственная публичная научно-техническая библиотека России	103919, г. Москва, ул.Кузнецкий мост, 12
11.	Всероссийская государственная библиотека иностранной литературы	109189, г. Москва, ул. Николаямская, 1
12.	Институт научной информации по общественным наукам Российской академии наук	117418, г. Москва, Нахимовский пр-т, 51/21
13.	Библиотека по естественным наукам Российской академии наук	119890, г. Москва, ул.Знаменка 11/11
14.	Государственная публичная историческая библиотека Российской Федерации	101000, г. Москва, Центр, Старосадский пер., 9
15.	Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук	125315, г. Москва, ул.Усиевича, 20
16.	Государственная общественно-политическая библиотека	129256, г. Москва, ул.Вильгельма Пика, 4, корп. 2
17.	Центральная научная сельскохозяйственная библиотека	107139, г. Москва, Орликов пер., 3, корп. В
18.	Политехнический музей. Центральная политехническая библиотека	101000, г. Москва, Политехнический пр-д, 2, п.10
19.	Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Центральная научная медицинская библиотека	117418, г. Москва, Нахимовский пр-кт, 49
20.	ВИНИТИ РАН (отдел комплектования)	125190, г. Москва, ул. Усиевича,20, комн. 401.

ЗАКАЗ ЖУРНАЛА «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»

Для приобретения журнала необходимо:

1. Оплатить заказ.
2. Заполнить форму заказа журнала.
3. Выслать форму заказа журнала и сканкопию платежного документа в редакцию журнала по e-mail: edition@rae.ru.

Стоимость одного экземпляра журнала (с учетом почтовых расходов):

- Для физических лиц – 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
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.