ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

№ 10 2014
Часть 6

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

Подписано в печать 24.11.2014

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. 28,5.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2014/10
Подписной индекс
33297

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.

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Медицинские науки

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

Педагогические науки

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

Химические науки

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

Технические науки

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

Геолого-минералогические науки

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

Искусствоведение

д. искусствоведения Казанцева Л.П. (Астрахань)

Филологические науки

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

Физико-математические науки

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

Экономические науки

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

Иностранные члены редакционной коллегии

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

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2014

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 10 2014
Part 6
Scientific journal

The journal is based in 2003

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

EDITORS-IN-CHIEF

Ledvanov M.Yu. *Russian Academy of Natural History (Moscow, Russian Federation)*
Kurzanov A.N. *Kuban' Medical Academy (Krasnodar Russian Federation)*
Bichurin M.I. *Novgorodskij Gosudarstvennyj Universitet (Nizhni Novgorod, Russian Federation)*
Yurov Y.B. *Moskovskij Gosudarstvennyj Universitet (Moscow, Russian Federation)*
Vorsanova S.G. *Moskovskij Gosudarstvennyj Universitet (Moscow, Russian Federation)*
Meglinskiy I.V. *University of Otago, Dunedin (New Zealand)*

Senior Director and Publisher
Bizenkova M.N.

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

EDITORIAL BOARD

Medical sciences

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

Technical sciences

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

Pedagogical sciences

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

Art criticism

Kazantseva L.P. (Astrakhan)

Economic sciences

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

Philological sciences

Gadzhiahmedov A.E. (Dagestan)

Chemical sciences

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

Geologo-mineralogical sciences

Lebedev V.I. (Kyzyl)

Physical and mathematical sciences

Krishtop V.V. (Khabarovsk)

Foreign members of an editorial board

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

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЛИТРАВМЕ: ВЛИЯНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ АДРЕНАЛИНА И ДЕКСАМЕТАЗОНА
Бочаров С.Н., Кулинский В.И., Лебедь М.Л., Кирпиченко М.Г., Гуманенко В.В., Бахтаирова В.И., Булавинцева О.А., Егорова И.Э., Колесниченко Л.С., Леонова З.А., Суслова А.И., Ясько М.В., Лепехова С.А., Родионова Л.В., Кинаш И.Н. *1043*

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ВЫРАЖЕННОСТИ СКРИНИНГОВЫХ КРИТЕРИЕВ САРКОПЕНИИ
Бочарова К.А., Герасименко А.В., Жабоева С.Л. *1048*

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА, ВЛИЯЮЩИХ НА ЗДОРОВЬЕ УЧАЩИХСЯ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ
Валеева Э.Р., Зиятдинова А.И. *1052*

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФЕРМЕНТОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПАРОДОНТИТАМИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ
Василиадис Р.А., Бельская Н.А., Вайнер Г.Б., Денисова С.Г., Бородулин В.Б. *1056*

ЗНАЧЕНИЕ ГОМОЦИСТЕИНЕМИИ В РАЗВИТИИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Подрезенко Е.С., Никифорова А.А., Антюфриева Д.А. *1062*

ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ – КРИТЕРИИ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ
Власов А.П., Тимошкин С.П., Абрамова С.В., Власов П.А., Шибитов В.А., Полозова Э.И. *1066*

СОЧЕТАННАЯ ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВАЯ ТРАВМА У ДЕТЕЙ КАК ФАКТОР НАРУШЕНИЯ НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА
Волков Е.В., Карпов С.М., Гандылян К.С., Гольтяпина И.А., Караков К.Г., Апагуни А.Э. *1071*

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ
Гажва С.И., Дятел А.В. *1076*

КРИТЕРИИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИТРИФИКАЦИИ ЭМБРИОНОВ
Гайдуков С.Н., Боярский К.Ю., Фолькерт И.Г., Баласанян В.Г. *1081*

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ ВРАЧЕЙ-СТОМАТОЛОГОВ
Головченко С.Г., Денисенко Л.Н., Федотова Ю.М. *1085*

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ
Голубева О.В., Хлынова О.В. *1089*

ВЛИЯНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ГЕМОДИНАМИКУ
В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА
Демина К.Ю., Гришилова Е.Н., Бражникова А.Н., Гаража С.Н., Батчаева Д.Д., Готлиб А.О., Гаража Н.Н., Хачатуров С.С. *1094*

ВОДОВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ
ПОЧЕК К АНТИДИУРЕТИЧЕСКОМУ ГОРМОНУ
У КРЫС С АУТОИММУННЫМ НЕФРИТОМ
Джиоев И.Г., Клочков Д.А., Кабоева Б.Н., Батагова Ф.Э. *1098*

ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
В МИОКАРДЕ ПРИ РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ
С ПОМОЩЬЮ 3-ОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА
И 3-ОКСИПИРИДИНА АДИПИНАТА
Замотаева М.Н., Инчина В.И., Дроздов И.А., Кузьмичев Н.Д., Кузнецов Ю.В. *1103*

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ДИАМЕТРА ВНУТРЕННЕЙ ЯРЕМНОЙ
ВЕНЫ ЧЕЛОВЕКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗЫ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦИКЛА
Касаткин А.А., Нигматуллина А.Р., Желудова И.И. *1107*

КОРРИГИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ВОЛН
ТЕРАГЕРЦЕВОГО ДИАПАЗОНА ЧАСТОТ ОКСИДА АЗОТА
НА СТРЕСС-ЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ
У БЕЛЫХ КРЫС-САМЦОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА
Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Ногеров А.Р. *1110*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ
В СФЕРЕ РОЖДАЕМОСТИ В ИВАНОВСКОЙ
И КОСТРОМСКОЙ ОБЛАСТЯХ
Комарова И.А., Кулигина М.В., Бирина Н.А., Кулигин О.В., Карнеева Л.В. *1116*

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ
КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ
И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ
Костылев А.А., Пизова Н.В., Новожилова С.Н. *1122*

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ АБСТИНЕНТНОМ
СИНДРОМЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ
Кротенко Н.М., Короткова Е.И., Бойко А.С., Епимахова Е.В., Плотников Е.В., Аболонин А.Ф., Кротенко Н.В., Анкудинова И.Э., Иванова С.А., Невидимова Т.И., Медведев М.А., Афтанас Л.И., Бохан Н.А. *1127*

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕЕВЫХ КОМПОЗИЦИЙ
(СУЛЬФАКРИЛАТНОГО И ЛАТЕКСНОГО ТКАНЕВОГО КЛЕЕВ)
ДЛЯ ГЕРМЕТИЗАЦИИ ПРОБОДНЫХ РАН РОГОВИЦЫ
Курносов В.Е., Дергунов А.В., Чурашов С.В., Злобин И.А., Парфенов Ю.А., Дьяконов М.М. *1132*

АНТИОКСИДАНТЫ КАК КОРРЕКТОРЫ ДАПСОН-ИНДУЦИРОВАННЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ
Лужнова С.А., Ясенявская А.Л., Самотруева М.А. *1138*

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПЕРВОЙ ПОЛОВИНЕ БЕРЕМЕННОСТИ
ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
Ляличкина Н.А., Пешев Л.П., Фоминова Г.В. *1143*

ВЛИЯНИЕ ТИПА КОНСТИТУЦИИ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ВОЗНИКАЮЩИХ ПОСЛЕ АМПУТАЦИИ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ НА УРОВНЕ БЕДРА ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОГРАНИЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА И КРАЙНЕГО СЕВЕРА
Мазаев М.С., Мальчевский В.А., Петров С.А. *1148*

ВЛИЯНИЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ ОТСЛОЙКЕ СЕТЧАТКИ
Малышев А.В., Порханов В.А., Аль-Рашид З.Ж., Лысенко О.И. *1151*

АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ПОТОМСТВА САМОК КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ АЛКОГОЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ОНТОГЕНЕЗА
Мальгина Т.Д., Брюхин Г.В. *1155*

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ГРИППА
Мироманова Н.А., Мироманов А.М. *1160*

ВАЗО- И ГЕРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА ПРИ ЕГО ВОЗДЕЙСТВИИ НА ЭНДОТЕЛИЙ СОСУДОВ ПРИ СТАРЕНИИ
Молодцова И.Д., Полякова В.О., Медведев Д.С. *1166*

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS 231775 И RS 3087243 ГЕНА CTLA-4 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ
Репина Е.А., Болдырева М.Н., Сунцов Ю.И., Батенева Е.И., Кадочникова В.В., Ильин А.В., Трошина Е.А. *1171*

ПРИЧИНЫ ПРОБЛЕМ УПРАВЛЕНЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ГЛАВНЫХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ Г. КИРОВА
Романовская С.В., Куковякин С.А., Мухачева Е.А. *1177*

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В КБР И ПРОШЕДШИХ КУРС САНАТОРНО-КУРОРТНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ
Семенова И.Л., Инарокова А.М., Тлапшокова Л.Б., Кимова Л.Ф. *1181*

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ И РИСК ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ОТ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ВЫБРОСАМИ АВТОТРАНСПОРТА
Степанова Н.В., Святова Н.В., Сабирова И.Х., Косов А.В. *1185*

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И АРТРАЛГИЯМИ ПО ОПРОСНИКУ SF-36
Тихомирова Н.Ю., Елисеева Л.Н., Фёдорова Н.П., Малхасян И.Г., Басте З.А. *1191*

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ IL-1B ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
Шамонина Т.Н., Радаева О.А., Новикова Л.В. *1195*

РОЛЬ ГНАТОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧЕЙ-ОРТОПЕДОВ
Шатров И.М., Жолудев С.Е. *1199*

ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
И СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ
Ширяева А.В., Попова М.А. *1205*

МОЛЕКУЛЯРНОЕ КАРИОТИПИРОВАНИЕ ДЕТЕЙ
С УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ И АУТИЗМОМ
Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Куринная О.С., Зеленова М.А., Юров Ю.Б. *1210*

ВЛИЯНИЕ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ
НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У МИГРАНТОВ КРАЙНЕГО СЕВЕРА
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ
Яскевич Р.А., Поликарпов Л.С., Деревянных Е.В., Харьков Е.И., Балашова Н.А. *1215*

Научные обзоры

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКАЯ
ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТЬ В РАЗВИТИИ
ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИИ
Бойко А.С. *1220*

О РОЛИ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
И АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ
И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
*Гусова З.Р., Воробьев С.В., Хрипун И.А., Дзантиева Е.О., Пузырева В.П.,
Коган М.И., Ибишев Х.С., Черный А.А., Белоусов И.И.* *1227*

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА И ФАКТОРЫ
РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Куранов А.А., Балеев М.С., Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л. *1234*

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ *1239*

CONTENTS

Medical sciences

GLUTATHIONE SYSTEM OF INTERNAL ORGANS IN THE PRESENCE OF MULTIPLE SKELETAL TRAUMA IN EXPERIMENT – ROLE OF EPINEPHRINE AND DEXAMETHASONE
Bocharov S.N., Kulinskiy V.I., Lebed M.L., Kirpichenko M.G., Gumanenko V.V., Bakhtairova V.I., Bulavintseva O.A., Egorova I.E., Kolesnichenko L.S., Leonova Z.A., Suslova A.I., Yasko M.V., Lepekhova S.A., Rodionova L.V., Kinash I.N. *1043*

AGE DYNAMICS OF SARCOPENIA`S CRITERIA SCREENING
Bocharova K.A., Gerasimenko A.V., Zhaboeva S.L. *1048*

THE INCIDENCE OF STUDENTS WHO STUDIES AT THE LYCEUM AND SPECIALIZED EDUCATIONAL INSTITUTIONS
Valeeva E.R., Ziyatdinova A.I. *1052*

CLINICAL AND DIAGNOSTIC EVALUATION OF ORAL FLUID ENZYMES IN PATIENTS WITH VARYING SEVERITY OF PERIODONTITIS
Vasiliadis R.A., Belskaya N.A., Vayner G.B., Denisova S.G., Borodulin V.B. *1056*

IMPORTANCE OF HOMOCYSTEINEMIA AT DEVELOPMENT OF ATEROSCLEROSIS OBLITERANS OF LOWER EXTREMITIES' VESSELS
Vinnik Y.S., Dunaevskaya S.S., Podrezenko E.S., Nikiforova A.A., Antyufrieva D.A. *1062*

ENDOGENOUS INTOXICATION – CRITERIA ENTERAL INSUFFICIENCY AT ACUTE PERITONITIS
Vlasov A.P., Timoshkin S.P., Abramova S.V., Vlasov P.A., Shibitov V.A., Polozova E.I. *1066*

COMBINED CRANIOFACIAL TRAUMA IN CHILDREN, AS A FACTOR IN BREACH NEURODYNAMIC PROCESSES BRAIN
Volkov E.V., Karpov S.M., Gandylyan K.S., Goltyapina I.A., Karakov K.G., Apaguni A.E. *1071*

PREVALENCE RATE OF THE DISEASE OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE RED PORTION AMONG ADULT POPULATION IN NIZHEGORODSKY REGION
Gazhva S.I., Dyatel A.V. *1076*

CRITERIA THAT DETERMINE THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF VITRIFICATION OF EMBRYOS OF THE FOURTH DAY OF DEVELOPMENT
Gaydukov S.N., Boyarskiy K.Y., Folkert I.G., Balasanyan V.G. *1081*

IMPROVEMENT OF EDUCATIONAL TECHNOLOGIES OF VOCATIONAL TRAINING OF DENTISTS
Golovchenko S.G., Denisenko L.N., Fedotova Y.M. *1085*

PANCREAS DISFUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE HEMOBLASTOSIS UNDERGOING POLYCHEMOTHERAPY
Golubeva O.V., Khlynova O.V. *1089*

INFLUENCE PHOTODYNAMIC THERAPY ON HEMODYNAMICS IN PERIODONTAL TISSUES IN CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS
Demina K.Y., Grishilova E.N., Brazhnikova A.N., Garazha S.N., Batchaeva D.D., Gotlib A.O., Garazha N.N., Khachaturov S.S. *1094*

WATER SECRETORY FUNCTION OF KIDNEYS AND SENSITIVITY OF KIDNEYS TO THE ANTIDIURETIC HORMONE AT RATS WITH AUTOIMMUNE NEPHRITE
Dzhioev I.G., Klochkov D.A., Kaboeva B.N., Batagova F.E. *1098*

THE POSSIBILITY OF CORRECTING OF THE STRUCTURAL CHANGES IN MYOCARDIUM CAUSED BY REPERFUSION DAMAGES WITH THE HELP OF SUCCINAT 3-OXIPIRIDINE AND ADIPINAT 3-OXIPIRIDINE
Zamotaeva M.N., Inchina V.I., Drozdov I.A., Kuzmichev N.D., Kuznetsov Y.V. *1103*

DYNAMICS OF CHANGE IN DIAMETER OF THE MAN'S INTERNAL JUGULAR VEIN DEPENDING ON THE PHASE OF THE RESPIRATORY CYCLE
Kasatkin A.A., Nigmatullina A.R., Zheludova I.I. *1107*

THE CORRECTIVE INFLUENCE OF ELECTROMAGNETIC WAVES IN THE TERAHERTZ FREQUENCY RANGE OF NITRIC OXIDE IN STRESS-DEPENDENT CHANGES IN BEHAVIORAL RESPONSES IN WHITE RATS-MALES IN THE EXPERIMENT
Kirichuk V.F., Antipova O.N., Nogerov A.R. *1110*

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF DEMOGRAPHIC SITUATION IN THE [1]BIRTH RATE AT IVANOVO AND KOSTROMA REGIONS
Komarova I.A., Kuligina M.V., Birina N.A., Kuligin O.V., Karneeva L.V. *1116*

COGNITIVE IMPACT OF ANTIEPILEPTIC DRUGS: CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL COMPARISON
Kostylev A.A., Pizova N.V., Novozhilova S.N. *1122*

METABOLIC DISTURBANCES IN ALCOHOLISM AND POSSIBILITY OF THEIR CORRECTION
Krotenko N.M., Korotkova E.I., Boyko A.S., Epimakhova E.V., Plotnikov E.V., Abolonin A.F., Krotenko N.V., Ankudinova I.E., Ivanova S.A., Nevidimova T.I., Medvedev M.A., Aftanas L.I., Bokhan N.A. *1127*

THE COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF GLUTINOUS COMPOSITIONS (SULFANOACRYLATE AND LATEX FABRIC GLUES) FOR HERMETIC SEALING GETTING WOUND OF THE CORNEA
Kurnosov V.E., Dergunov A.V., Churashov S.V., Zlobin I.A., Parfenov Y.A., Dyakonov M.M. *1132*

ANTIOXIDANTS AS THE CORRECTORS OF DAPSONE-INDUCED CHANGES OF THE INDICATORS OF IMMUNE SYSTEM
Luzhnova S.A., Yasenyavskaya A.L., Samotrueva M.A. *1138*

BIOCHEMICAL MARKERS FOR THE PREDICTION OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN THE FIRST HALF OF PREGNANCY WITH ARTERIAL HYPERTENSION
Lyalichkina N.A., Peshev L.P., Fominova G.V. *1143*

THE INFLUENCE OF THE CONSTITUTION ON THE SEVERITY OCCUR AFTER AMPUTATION OF THE LOWER LIMB AT THE HIP LEVEL PSYCHOLOGICAL LIMITATIONS, PATIENTS LIVING IN THE NORTH AND FAR NORTH
Mazaev M.S., Malchevskiy V.A., Petrov S.A. *1148*

THE IMPACT OF SURGICAL TREATMENT ON QUALITY OF LIFE IN RETINAL DETACHMENT
Malyshev A.V., Porkhanov V.A., AlRashid Z.Z., Lysenko O.I. *1151*

RBC ADRENOREACTIVITY IN PROGENY OF FEMALE RATS WITH EXPERIMENTAL ALCOHOL-INDUCED LIVER INJURY IN DIFFERENT PERIODS OF ONTOGENESIS
Malgina T.D., Bryukhin G.V. *1155*

FEATURES OF CYTOKINE PRODUCTION IN CHILDREN
WITH DIFFERENT VARIANTS OF INFLUENZA
Miromanova N.A., Miromanov A.M. *1160*

VASO- AND GEROPROTECTIVE EFFECTS OF ELECTROMAGNETIC
RADIATION OF MILLIMETER WAVE IN ITS EFFECTS ON THE VASCULAR
ENDOTHELIUM DURING AGING
Molodtsova I.D., Polyakova V.O., Medvedev D.S. *1166*

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE FREQUENCY DISTRIBUTION OF ALLELES
AND GENOTYPES POLYMORPHISMS RS 231775 AND RS 3087243 GENE CTLA-4
IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1 AND TYPE 1 DIABETES
COMBINED WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS
Repina E.A., Boldyreva M.N., Suntsov Y.I., Bateneva E.I.,
Kadochnikova V.V., Ilin A.V., Troshina E.A. *1171*

CAUSES OF THE PROBLEMS MANAGEMENT
HEAD NURSES MEDICAL INSTITUTIONS OF KIROV
Romanovskaya S.V., Kukovyakin S.A., Mukhacheva E.A. *1177*

MEDICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS UNDERGOING
ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT IN KBR AND HAVING
UNDERGONE SANATORIUM REHABILITATION
Semenova I.L., Inarokova A.M., Tlapshokova L.B., Kimova L.F. *1181*

INFLUENCE AND RISK ASSESSMENT OF AIR POLLUTION
FROM VEHICLES TO POPULATION HEALTH
Stepanova N.V., Svyatova N.V., Sabirova I.K., Kosov A.V. *1185*

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE AT THE PERSONS OF YOUNG AGE
WITH UNDIFFERENTIATED DYSPLASIA OF CONNECTING TISSUE
AND ARTHRALGIA ON THE QUESTIONNARE OF SF-36
Tikhomirova N.Y., Eliseeva L.N., Fedorova N.P., Malkhasyan I.G., Baste Z.A. *1191*

POLYMORPHISM OF GENES OF IL-1B IN ARTERIAL HYPERTENSION
IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME
Shamonina T.N., Radaeva O.A., Novikova L.V. *1195*

THE ROLE OF GNATHOLOGICAL ASPECTS OF DENTAL TREATMENT
IN DAILY PRACTICE OF DENTISTS-PROSTHODONTISTS
Shatrov I.M., Zholudev S.E. *1199*

PHYSICAL PERFORMANCE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC
HEART DISEASE AND SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM
Shiryaeva A.V., Popova M.A. *1205*

MOLECULAR KARYOTYPING IN CHILDREN
WITH MENTAL RETARDATION AND AUTISM
Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Yurov Y.B. *1210*

THE INFLUENCE ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS
ON THE QUALITY OF LIFE AT THE MIGRANTS EXTREME NORTH
WITH THE ARTERIAL HYPERTENSION
Yaskevich R.A., Polikarpov L.S., Derevyannykh E.V., Kharkov E.I., Balashova N.A. *1215*

Scientific reviews

OXIDATIVE STRESS AND GLUTAMATERGIC EXCITOTOXICITY
IN THE DEVELOPMENT OF DRUG-INDUCED TARDIVE DYSKINESIA
Boyko A.S. *1220*

ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF METABOLIC DISORDERS
AND ANDROGEN DEFICIENCY IN MEN WITH OBESITY
AND METABOLIC SYNDROME
Gusova Z.R., Vorobev S.V., Khripun I.A., Dzantieva E.O., Puzyreva V.P.,
Kogan M.I., Ibishev K.S., Chernyy A.A., Belousov I.I. *1227*

SOME ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS
AND RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASE
Kuranov A.A., Baleev M.S., Mitrofanova N.N., Melnikov V.L. *1234*

RULES FOR AUTHORS *1238*

УДК 616.71-001.5-092.9:612.017

СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЛИТРАВМЕ: ВЛИЯНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ АДРЕНАЛИНА И ДЕКСАМЕТАЗОНА

[1,2]Бочаров С.Н., [2]Кулинский В.И., [1]Лебедь М.Л., [1]Кирпиченко М.Г., [2]Гуманенко В.В., [2]Бахтаирова В.И., [2]Булавинцева О.А., [2]Егорова И.Э., [2]Колесниченко Л.С., [2]Леонова З.А., [2]Суслова А.И., [2]Ясько М.В., [1]Лепехова С.А., [1]Родионова Л.В., [1]Кинаш И.Н.

[1]ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, Иркутск, e-mail: bocharov@irk.ru;
[2]ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск

В эксперименте, воспроизводившем модель множественной скелетной травмы в условиях общей анестезии у кроликов породы шиншилла, в первой группе животных в послеоперационном периоде на фоне стандартного лечения было зарегистрировано снижение интенсивности обменных процессов. Поэтому во второй группе кроликов в аналогичных условиях после нанесения множественной скелетной травмы помимо стандартного лечения с целью коррекции посттравматического гипобиоза дополнительно назначали адреналин и дексаметазон. Исследование влияния адреналина и дексаметазона на систему глутатиона внутренних органов во второй группе лабораторных животных показало общую тенденцию к повышению содержания восстановленного глутатиона и снижению активности глутатионпероксидазы в сердце, лёгких, печени и почках. Выявленное у кроликов второй группы снижение активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в лёгких ослабляло антиоксидантную защиту и способствовало вторичному повреждению.

Ключевые слова: система глутатиона, внутренние органы, множественная скелетная травма, адреналин, дексаметазон

GLUTATHIONE SYSTEM OF INTERNAL ORGANS IN THE PRESENCE OF MULTIPLE SKELETAL TRAUMA IN EXPERIMENT – ROLE OF EPINEPHRINE AND DEXAMETHASONE

[1,2]Bocharov S.N., [2]Kulinskiy V.I., [1]Lebed M.L., [1]Kirpichenko M.G., [2]Gumanenko V.V., [2]Bakhtairova V.I., [2]Bulavintseva O.A., [2]Egorova I.E., [2]Kolesnichenko L.S., [2]Leonova Z.A., [2]Suslova A.I., [2]Yasko M.V., [1]Lepekhova S.A., [1]Rodionova L.V., [1]Kinash I.N.

[1]Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk, e-mail: bocharov@irk.ru;
[2]Irkutsk State Medical University, Irkutsk

The experiment involving Chinchilla rabbits simulated multiple skeletal trauma in conditions of general anaesthesia. In postoperative period on the background of standard treatment, the first group of animals showed reduction of metabolic activity. For this reason, the second group of rabbits having the same conditions of multiple skeletal trauma simulation together with the standard treatment additionally received Epinephrine and Dexamethasone for correction of posttraumatic hypobiosis. Having studied the influence of Epinephrine and Dexamethasone on the system of glutathione of internal organs in animals of the second group, we marked the general tendency for increasing of reduced glutathione and decreasing of activity of glutathione peroxidase in heart, lungs, liver and kidneys. Decreased activity of glutathione peroxidase and glutathione reductase, that we revealed in lungs, weakened antioxidant protection and worked towards secondary injury.

Keywords: glutathione system, internal organs, multiple skeletal trauma, Epinephrine, Dexamethasone

На начальном этапе настоящего исследования было установлено, что адаптация кроликов породы шиншилла в условиях множественной скелетной травмы реализовывалась по толерантному (пассивному) типу, характеризующемуся снижением интенсивности обменных процессов [2]. Тогда же у лабораторных животных после травмы были выявлены признаки системной воспалительной реакции, сопутствующего ей оксидативного стресса и дисбаланса антиоксидантной системы во внутренних органах [3].

С целью коррекции посттравматического гипобиоза во второй группе кроликов в условиях множественной скелетной травмы мы назначали препараты, препятствующие развитию толерантной (пассивной) адаптации – адреналин и дексаметазон. Оба названных препарата обладают противовоспалительным действием [4, 6]. Однако в условиях эксперимента введение дексаметазона и адреналина кроликам после множественной скелетной травмы вызывало незначительное увеличение количе-

ства лейкоцитов в ближайший период после травмы, в то время как качественный состав лейкоцитов не претерпел значимых изменений в течение всего послеоперационного наблюдения. Показатели концентрации в крови продуктов перекисного окисления липидов также не имели статистически достоверных межгрупповых отличий.

Использованные для характеристики системного воспаления и перекисного окисления липидов показатели крови являлись интегральными и демонстрировали суммарные изменения в организме. Очевидно, что обобщающие данные не позволяют корректно судить о локальном балансе перекисных процессов и активности антиоксидантных систем. Воздействие оксидативного стресса на внутренние органы неодинаково из-за различий в интенсивности образования активных форм кислорода и особенностей функционирования собственных антиоксидантных систем.

Лабораторные животные, получавшие адреналин и дексаметазон, заведомо находились в менее благоприятных условиях, что связано с достоверно более интенсивным потреблением кислорода и более высоким уровнем метаболизма, требовавшими более активного функционирования эндогенных антиоксидантных систем.

Поэтому исследование состояния антиоксидантной защиты внутренних органов, а соответственно подверженности внутренних органов оксидативному стрессу, в условиях множественной скелетной травмы на фоне терапии дексаметазоном и адреналином представлялось нам актуальным.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были 30 кроликов породы шиншилла в возрасте от 6 до 12 месяцев. Все манипуляции с животными производились на базе вивария научного отдела экспериментальной хирургии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, были одобрены этическим комитетом ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН и соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». Контрольную группу составили 10 интактных лабораторных животных, у которых после эвтаназии путем внутривенного введения раствора хлорида калия на фоне барбитуровой седации производили забор внутренних органов – сердца, лёгких, печени и почек. Исследование компонентов системы глутатиона выполняли в биохимической лаборатории на базе кафедры биохимии Иркутского государственного медицинского университета. В образцах внутренних органов определяли содержание восстановленного глутатиона [7] и активность трёх ферментов: глутатионредуктазы (ГР) [11], глутатионтрансферазы (ГТ) [10] и глутатионпероксидазы (ГПО) [9]. Полученные в контрольной группе данные мы использовали в качестве референсных значений. 10 кроликам основной группы № 1 в условиях общей анестезии выполняли оперативное вмешательство: стабилизацию костей правого предплечья и левой голени спицевым аппаратом внешней фиксации из 2-х подсистем с последующей остеотомией костей соответствующих сегментов в средней трети. Стандартное послеоперационное лечение включало внутримышечное обезболивание анальгином в дозе 400–500 мг/кг/сутки в течение 5 дней после операции, антибиотикопрофилактику линкомицином 50–70 мг/кг/сутки и инфузионную терапию раствором глюкозы 5 % в дозе 50–60 мл/кг/сутки в течение 3 дней после операции. Через 7 дней после операции кроликам основной группы № 1 производили забор внутренних органов так же, как это делалось в контрольной группе. У 10 кроликов основной группы № 2 воспроизводили модель множественной скелетной травмы аналогично тому, как это делали в группе № 1. Однако в послеоперационном периоде животным группы № 2 помимо стандартного лечения дополнительно парентерально назначали адреналин 2,5–3 мкг/кг/сутки и дексаметазон 4–6 мг/кг/сутки в течение 3 суток после травмы. Забор образцов внутренних органов проводили через 3 суток после травмы таким же образом, как в контрольной группе. Более ранние сроки забора материала в группе № 2 объясняются уменьшением продолжительности жизни лабораторных животных на фоне введения адреналина и дексаметазона.

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики и сравнения выборок (U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони при множественном сравнении). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы R (версия 2.13.1.) Результаты исследования представлены в виде медианы (Me), 25-й и 75-й процентилей (P_{25} и P_{75}).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования состояния системы глутатиона сердца, лёгких, печени и почек лабораторных животных (табл. 1–4) позволяют сделать вывод о состоянии антиоксидантной защиты внутренних органов, а соответственно об их подверженности оксидативному стрессу, в условиях множественной скелетной травмы на фоне терапии дексаметазоном и адреналином. Данные контрольной группы приведены в качестве референсного диапазона.

Сердце. У кроликов группы № 2 показатели активности всех трёх исследованных нами ферментов системы глутатиона – глутатионредуктазы, глутатионтрансферазы и глутатионпероксидазы – не имели значимых отличий от аналогичных показателей группы № 1. В то же время содержание восстановленного глутатиона у лабораторных животных группы № 2 статистически достоверно было выше не только данных группы № 1 (примерно на 40 %), но и нормальных показателей контрольной группы.

Таблица 1

Активность глутатионредуктазы во внутренних органах лабораторных животных контрольной группы и основных групп № 1 и 2, Me (P_{25}; P_{75})

Группы	Активность глутатионредуктазы, мкмоль/мин/г			
	печень	почки	сердце	лёгкие
Контроль	47,7 (21,8; 79,5)	82,4 (48,9; 135,8)	41,7 (30,3; 50,3)	25,2 (21,2; 43)
Группа № 1	25,4 (19,5; 33,9)	50,0 (45; 55,3)	18,6 (15,7; 23,3)	18,8 (15,9; 20,8)
Группа № 2	27,0 (17,9; 36,9)	45,8 (39,1; 63,5)	14,1 (12,8; 19,2)	14,3 (11,1; 17,2)
p между группами № 1 и 2	0,734	0,791	0,507	0,121

Таблица 2

Активность глутатионтрансферазы во внутренних органах лабораторных животных контрольной группы и основных групп № 1 и 2, Me (P_{25}; P_{75})

Группы	Активность глутатионтрансферазы, мкмоль/мин/г			
	печень	почки	сердце	лёгкие
Контроль	2638 (2491; 3943)	1216 (924; 1674)	428 (373; 516)	562 (456; 954)
Группа № 1	***2105 (1459; 2539)***	***1075 (986; 1171)***	324 (208; 339)	344 (251; 446)
Группа № 2	***3724 (2884; 4076)***	***1296 (1160; 1582)***	264 (246; 311)	309 (264; 390)
p между группами № 1 и 2	***0,025***	***0,02***	0,894	0,775

Таблица 3

Активность глутатионпероксидазы во внутренних органах лабораторных животных контрольной группы и основных групп № 1 и 2, Me (P_{25}; P_{75})

Группы	Активность глутатионпероксидазы, мкмоль/мин/г			
	печень	почки	сердце	лёгкие
Контроль	622 (382; 1036)	441 (339; 629)	211 (154; 233)	284 (172; 485)
Группа № 1	398 (238; 574)	319 (196; 522)	203 (136; 297)	***198 (135; 294)***
Группа № 2	269 (179; 346)	263 (157; 280)	136 (94; 201)	***103 (68; 119)***
p между группами № 1 и 2	0,14	0,326	0,268	***0,014***

Таблица 4

Содержание восстановленного глутатиона во внутренних органах лабораторных животных контрольной группы и основных групп № 1 и 2, Me (P_{25}; P_{75})

Группы	GSH, мкмоль/г			
	печень	почки	сердце	лёгкие
Контроль	2,536 (1,999; 2,686)	1,639 (1,168; 1,987)	1,396 (1,352; 1,411)	1,131 (0,974; 2,183)
Группа № 1	2,528 (1,812; 2,885)	1,617 (1,277; 1,76)	***1,249 (1,087; 1,565)***	1,323 (0,97; 1,719)
Группа № 2	3,087 (2,205; 3,756)	1,838 (1,701; 2,113)	***1,749 (1,514; 1,911)***	1,793 (1,433; 2,131)
p между группами № 1 и 2	0,212	0,112	***0,011***	0,141

Лёгкие. Общая для группы № 2 тенденция к снижению активности глутатионпероксидазы в образцах внутренних органов была особенно выраженной и достигала критических уровней статистической значимости при исследовании образцов ткани лёгких. В сравнении с данными группы № 1 активность глутатионпероксидазы у кроликов группы № 2 падала почти наполовину. Активность глутатионпероксидазы стимулируется наличием активных форм кислорода. Поэтому снижение активности глутатионпероксидазы на фоне продолжительного интенсивного оксидативного стресса может свидетельствовать об истощении функциональных резервов. Активность глутатионредуктазы, фермента, который восстанавливает окисленный глутатион и обеспечивает сохранение резервов восстановленного глутатиона без синтеза *de novo*, в лёгких у кроликов группы № 2, хотя и не отличалась от аналогичного показателя группы № 1,

но имела статистически значимые отличия с контрольной группой, демонстрируя снижение по сравнению с контролем примерно на 43 % ($p < 0,01$). Показатели активности глутатионтрансферазы и содержания восстановленного глутатиона в лёгких лабораторных животных группы № 2 не имели достоверных отличий с группой № 1. Таким образом, в органе, через который проходит максимальный кислородный поток, наблюдался очевидный провал в системе антиоксидантной защиты.

Печень и почки. Изменения системы глутатиона в печени и почках кроликов группы № 2 имели схожий характер. Тенденция к увеличению содержания восстановленного глутатиона и снижению активности глутатионпероксидазы, наблюдавшаяся при сравнении с группой № 1, не получила статистического подтверждения. Активность глутатионредуктазы в печени и почках кроликов групп № 1 и 2 регистрировалась приблизительно на одном уровне. А вот активность глутатионтрансферазы в образцах, полученных в группе № 2, была значимо выше: на 76,9 % в печени и на 20,6 % в почках.

Таким образом, в трёх из четырёх исследованных органах – сердце, печени и почках – изменения системы глутатиона в условиях множественной скелетной травмы на фоне введения адреналина и дексаметазона свидетельствовали об эффективном функционировании антиоксидантной системы. Например, повышение активности глутатионтрансферазы, указывающее на «необратимые» потери восстановленного глутатиона в печени и почках, при отсутствии снижения собственно восстановленного глутатиона подтверждает эффективную работу антиоксидантной системы и сохранение резервов при очевидной функциональной нагрузке.

В то же время двукратное снижение активности глутатионпероксидазы в лёгких демонстрирует ослабление антиоксидантной защиты этого органа, возможно связанное с истощением резервов. Эффективное функционирование системы глутатиона лёгких необходимо для защиты от сильного и постоянного действия вдыхаемого кислорода, неизбежно образующего активные формы кислорода (АФК) [12, 8]. Особая значимость глутатионпероксидазы обусловлена свойством восстанавливать не только пероксид водорода, но и органические гидропероксиды свободных жирных кислот, нуклеотидов, нуклеиновых кислот и, возможно, белков [5]. В патогенезе оксидативного стресса АФК играют инициирующую роль. Атака АФК полиненасыщенных цепей жирных кислот, входящих в состав клеточных мембран, а также липопротеинов приводит к образованию гидрофобных радикалов, которые взаимодействуют друг с другом и инициируют дальнейшее распространение перекисного окисления липидов по принципу цепной реакции [1, 13]. Именно ферментативная АОС обеспечивает мощный и эффективный метаболизм не только АФК, но и активных окисленных соединений [1, 5].

Заключение

У кроликов породы шиншилла в условиях множественной скелетной травмы при назначении дексаметазона и адреналина общими тенденциями изменения системы глутатиона в сердце, лёгких, печени и почках были повышение содержания восстановленного глутатиона и снижение активности глутатионпероксидазы. Выявленное у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы на фоне введения дексаметазона и адреналина падение активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в лёгких ослабляло антиоксидантную защиту и способствовало вторичному повреждению органа.

Список литературы

1. Биохимия: учебник для вузов / Под ред. Е.С. Северина. – М.: Гэотар-Мед, 2003. – 779 с.

2. Бочаров С.Н., Кулинский В.И., Виноградов В.Г., Лебедь М.Л., Кирпиченко М.Г., Гуманенко В.В., Лепехова С.А., Родионова Л.В. Изменения активности метаболизма и гормонального профиля после множественной скелетной травмы в эксперименте // Сибирский медицинский журнал – 2011. – № 2. – С. 90–93.

3. Бочаров С.Н., Кулинский В.И., Лебедь М.Л., Кирпиченко М.Г., Гуманенко В.В., Бахтаирова В.И., Булавинцева О.А., Егорова И.Э., Колесниченко Л.С., Леонова З.А., Суслова А.И., Ясько М.В., Лепехова С.А., Родионова Л.В., Кинаш И.Н. Состояние системы глутатиона внутренних органов в условиях множественной скелетной травмы в эксперименте // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (часть 1). – С. 32–36.

4. Клинические рекомендации + фармакологический справочник / Под ред. И.Н Денисова, Ю.Л. Шевченко. – М: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 1184 с.

5. Кулинский В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред, защита // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – № 1. – С. 2–7.

6. Харкевич Д. А. Фармакология: учебник для вузов – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 736 с.

7. Anderson M.E. Enzymatic and chemical methods for the determination of glutathione // Glutathione. – 1989. – P. 339–365.

8. Comhair Saa, Erzurum SC. The regulation and role of extracellular glutathione peroxidase // Antioxidants and Redox Signalling.– 2005. – № 7. – P. 72–79.

9. Flohe L. Glutathione peroxidase // Basic Life Sci. – 1989. – N 49. – P. 663–668.

10. Habig W.H., Pabst M.J., Yakoby W.B. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation // J. Biol. Chem. – 1974. – Vol. 249, № 22. – P. 7130–7139.

11. Mannervik B., Carlberg J., Larson K. Glutathione: chemical, biochemical and medical aspects Part. A: Coenzymes and cofactors / Eds. Dolphin D., Avramovic O., Poulson R. – N.Y.: John Wiley and Sons, 1989. – Vol. 3. – P. 475–516.

12. Rahman I., Adcock I. M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD // Eur. Respir. J. 2006; 28: 219–242.

13. Vladimirov Y. A. Studies of antioxidants with chemiluminescence // In: Proceedings of the International Symposium on Natural Antioxidants. Molecular Mechanisms and Health Effects. – Packer L., Traber M.G., and Xin W. (Eds.), 1996, pp. 125–144.

References

1. Biochemistry: Textbook for colleges / Ed: E.S. Severin. Moscow: GEOTAR-Med, *2003*. *779* p.

2. Bocharov S.N., Kulinsliy V.I., Vinogradov V.G., Lebed M.L., Kirpichenko M.G., Gumanenko V.V., Lepekhova S.A., Rodionova L.V. Changes of metabolic activity and hormonal profile after multiple skeletal trauma in experiment // Siberian Medical Journal (Sibirskiy Meditsinskiy Jurnal). 2011. no. 2. pp. 90–93.

3. Bocharov S.N., Kulinsliy V.I., Lebed M.L., Kirpichenko M.G., Gumanenko V.V., Bakhtairova V.I., Bulavintseva O.A., Yegorova I.E., Kolesnichenko L.S., Leonova Z.A., Suslova A.I., Yas'ko M.V., Lepekhova S.A., Rodionova L.V., Kinash I.N. The system of glutathione *of internal organs in conditions of multiple skeletal trauma in experiment // Fundamental researches (Fundamentalniye issledovaniya)*. 2014. no. 10 (Part 1). pp. *32–36. (in Russian)*

4. Clinical recommendations + Formulary / Eds: Denisova I.N., Shevchenko Yu.L.. Moscow: GEOTAR-Med, 2004. 1184 p.

5. Kulinskiy V.I. Reactive oxygen species and oxidative modification of macromolecules: benefit, harm, protection // Soros Educational Journal (Sorosovskiy obrazovatelniy jurnal). 1999. no. 1. pp. 2–7.

6. Kharkevich D.A. Pharmacology: textbook for colleges. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 736 p.

7. Anderson M.E. Enzymatic and chemical methods for the determination of glutathione // Glutathione. 1989. pp. 339–365.

8. Comhair Saa, *Erzurum* SC. The regulation and role of extracellular glutathione peroxidase. Antioxidants and Redox Signalling 2005, 7:*72–79.*

9. Flohe L. Glutathione peroxidase // Basic Life Sci. 1989. no. 49. pp. 663–668.

10. Habig W.H., Pabst M.J., Yakoby W.B. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation // J. Biol. Chem. 1974. Vol. 249, no. 22. pp. 7130–7139.

11. Mannervik B., Carlberg J., Larson K. Glutathione: chemical, biochemical and medical aspects Part. A: Coenzymes and cofactors / Eds. Dolphin D., Avramovic O., Poulson R. N.Y.: John Wiley and Sons, 1989. Vol. 3. pp. 475–516.

12. Rahman I., Adcock I. M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. // *Eur*. *Respir*. J. 2006; 28: *219–242*.

13. Vladimirov Y. A. Studies of antioxidants with chemiluminescence // In: Proceedings of the International Symposium on Natural Antioxidants. Molecular Mechanisms and Health Effects. Packer L., Traber M.G., and Xin W. (Eds.), 1996, pp. 125–144.

Рецензенты:

Голуб И.Е., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иркутск;

Шолохов Л.Ф., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 28.11.2014.

УДК 616.74-007.23

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ВЫРАЖЕННОСТИ СКРИНИНГОВЫХ КРИТЕРИЕВ САРКОПЕНИИ

[1]Бочарова К.А., [2]Герасименко А.В., [3]Жабоева С.Л.

[1]ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: ksenca_@mail.ru;
[2]МБУЗ «Городская поликлиника № 6», Белгород;
[3]Клиника молодости и красоты СЛ, Казань

Изучены показатели возрастной динамики выраженности скрининговых критериев саркопении. При изучении возрастной динамики мышечной массы приведены показатели величины окружности голени (в сантиметрах) в изученных возрастных группах. Величина окружности голени достоверно снижается по мере развития саркопенических изменений. Приведены результаты исследования возрастной динамики мышечной силы при скрининге саркопении по данным динамометрии. Так, выявлено статистически достоверное снижение мышечной силы по мере усугубления возрастных изменений мышечной ткани. Приведены данные, полученные при изучении показателя скорости передвижения по данным теста с 6-минутной ходьбой (в метрах/секунду), свидетельствующие о достоверном снижении скорости передвижения по мере усугубления явлений саркопении. При проведении корреляционного анализа в результате исследования выявлены конкретные величины объема голени (по которой следует определять мышечную массу), мышечной силы и скорости передвижения, которые целесообразно применять в условиях практического здравоохранения при скрининге саркопении в амбулаторно-поликлинических учреждениях здравоохранения.

Ключевые слова: скрининг, саркопения, мышечная сила, возрастные изменения

AGE DYNAMICS OF SARCOPENIA`S CRITERIA SCREENING

[1]Bocharova K.A., [2]Gerasimenko A.V., [3]Zhaboeva S.L.

[1]Belgorod National Research University, Belgorod, e-mail: ksenca_@mail.ru;
[2]MPHB «City policlinic № 6», Belgorod;
[3]Clinic of youth and beauty SL, Kazan

Studied indicators of expression age dynamics criteria for sarcopenia screening. In the study of the age dynamics of muscle mass are given the measure of the circumference of the tibia (in centimeters) in the studied age groups. The magnitude of circumferential tibia was significantly reduced by the development sarkopenia changes. The research results of the age dynamics of muscle strength in screening sarcopenia according to the dynamometer. So, there was a statistically significant decrease in muscle strength as exacerbating age-related changes in muscle tissue. The data obtained in the study of the index movement speed according to the test with a 6-minute walk test (meters / second), certificate of significantly reducing the rate of movement as the worsening effects of sarcopenia. During the correlation analysis by the study identified specific volume values lower leg (which should be determined by muscle mass), muscle strength and speed lane edvizheniya that it is expedient to use in a practical health care in screening sarcopenia in Outpatient Care.

Keywords: screening, sarkopenia, muscular force, age changes

Саркопения – это обусловленное возрастом дегенеративно-атрофическое изменение мышечной ткани, которое не используется для описания специфического миопатического синдрома, который возникает на фоне таких заболеваний, как сепсис, ВИЧ-инфекция, онкологическая патология, хроническая почечная недостаточность, группа хронических обструктивных болезней легких [4].

В настоящее время приняты Европейские рекомендации, позволяющие проводить скрининг саркопении, в том числе в системе первичной медико-санитарной помощи, в соответствии с которыми целесообразно определять мышечную массу (в качестве скринингового критерия определяется окружность голени, величина которой достоверно коррелирует с показателем мышечной массы), мышечную силу (динамометрически по силе сжатия кисти), скорость движения (по данным теста с 6-минутной ходьбой). Актуальным на сегодняшний день является изучение возрастной динамики выраженности скрининговых критериев саркопении [1, 2].

Цель исследования: изучение возрастной динамики выраженности скрининговых критериев саркопении.

Материал и методы исследования

Было обследовано 326 пациентов пожилого и старческого возраста, находящихся на амбулаторном лечении в городской поликлинике № 6 города Белгорода. Возраст респондентов от 60 до 89 лет, средний возраст обследуемых составил 71,0 ± 2,3. Из них лиц пожилого возраста было 184 (56,4%) человека, старческого возраста 142 (43,5%) человека.

Женщин – 194 (59,5 %), мужчин – 132 (40,4 %). Для диагностики саркопении использовались критерии EWGSOP (2009): определение скорости ходьбы, динамометрия и измерение мышечной массы.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении возрастной динамики данных показателей нами были получены следующие результаты.

Возрастная динамика мышечной массы. При изучении данного показателя по величине окружности голени (в сантиметрах) нами были получены следующие результаты в изученных возрастных группах.

В возрастной группе 55–60 лет: отсутствие саркопении – 42,4 ± 1,2 см, пресаркопения – 38,4 ± 1,0 см; в возрастной группе 61–65 лет – отсутствие саркопении – 41,5 ± 1,4 см, пресаркопения – 37,5 ± 1,1 см; в возрастной группе 66–70 лет – отсутствие саркопении – 42,1 ± 1,3 см, пресаркопения – 36,7 ± 1,2 см, саркопения – 33,7 ± 1,3 см, выраженная саркопения – 30,5 ± 0,9 см; в возрастной группе 71–75 лет – отсутствие саркопении – 38,5 ± 1,4 см, пресаркопения – 35,8 ± 1,2 см, саркопения – 32,1 ± 1,1 см, выраженная саркопения – 30,4 ± 0,8 см; в возрастной группе 76–80 лет – отсутствие саркопении – 36,4 ± 1,5 см, пресаркопения – 34,1 ± 1,3 см, саркопения – 32,0 ± 1,2 см, выраженная саркопения – 30,1 ± 0,6 см, $p < 0,05$ (табл. 1).

Таблица 1

Возрастная динамика мышечной массы при скрининге саркопении (по величине окружности голени, см)

Возрастная группа (годы)	Степень возрастных изменений мышечной ткани			
	Отсутствие саркопении	Пресаркопения	Саркопения	Выраженная саркопения
55–60	42,4 ± 1,2	38,4 ± 1,0	–	–
61–65	41,5 ± 1,4	37,5 ± 1,1	–	–
66–70	42,1 ± 1,3	36,7 ± 1,2	33,7 ± 1,3	30,5 ± 0,9*
71–75	38,5 ± 1,4	35,8 ± 1,2	32,1 ± 1,1	30,4 ± 0,8*
76–80	36,4 ± 1,5	34,1 ± 1,3	32,0 ± 1,2	30,1 ± 0,6*

Примечание. *$p < 0,05$ по мере увеличения степени возрастных изменений мышечной ткани.

Из описанных материалов видно, что величина окружности голени, которая достоверно коррелирует с мышечной массой, достоверно снижается по мере развития саркопенических изменений. С точки зрения практического внедрения в практику первичной медико-санитарной помощи важен анализ корреляции окружности голени и возрастных изменений мышечной ткани.

Так, с пресаркопенией в возрасте 55–60 лет достоверную положительную корреляцию имела окружность голени 38–39 см, $r = +0,8$, $p < 0,05$; 61–65 лет – 37–38 см, $r = +0,7$, $p < 0,05$; 66–70 лет – 36–37 см, $r = +0,8$, $p < 0,05$; 71–75 лет – 35–36 см, $r = +0,7$, $p < 0,05$; 76–80 лет – 34–35 см, $r = +0,9$, $p < 0,05$.

С саркопенией достоверную положительную корреляцию имели следующие величины окружности голени – 66–70 лет – 33–34 см, $r = +0,8$, $p < 0,05$; 71–75 лет – 23–33 см, $r = +0,9$, $p < 0,05$; 76–80 лет – 32–33 см, $r = +0,8$, $p < 0,05$.

С выраженной саркопенией достоверную положительную корреляцию вне зависимости от возраста имела величина окружности голени 30–31 см, $r = +0,9$, $p < 0,05$.

Полученные данные, таким образом, могут быть применены для практического внедрения алгоритма скрининга саркопении в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения.

Возрастная динамика мышечной силы. При изучении показателя мышечной силы по данным динамометрии (в килограммах) нами были получены нижеописанные результаты.

В возрастной группе 55–60 лет отсутствие саркопении – 36,5 ± 1,3 кг, пресаркопения – 33,1 ± 1,4 кг; в возрастной группе 61–65 лет отсутствие саркопении – 35,3 ± 1,2 кг, пресаркопения – 33,0 ± 1,2 кг; в возрастной группе 66–70 лет отсутствие саркопении – 34,1 ± 1,1 кг, пресаркопения – 32,1 ± 1,2 кг, саркопения – 28,3 ± 1,3 кг, выраженная саркопения – 26,1 ± 1,2 кг; в возрастной группе 71–75 лет отсутствие саркопении – 32,3 ± 1,4 кг, пресаркопения – 30,5 ± 1,3 кг, саркопения – 27,1 ± 1,1 кг, выраженная саркопения – 25,0 ± 1,1 кг; в возрастной группе 76–80 лет отсутствие саркопении – 31,9 ± 1,5 кг, пресаркопения – 29,1 ± 1,1 кг, саркопения – 26,5 ± 1,0 кг, выраженная саркопения – 23,5 ± 1,2 кг, $p < 0,05$ (табл. 2).

Таблица 2

Возрастная динамика мышечной силы при скрининге саркопении
(по данным динамометрии, кг)

Возрастная группа (годы)	Степень возрастных изменений мышечной ткани			
	Отсутствие саркопении	Пресаркопения	Саркопения	Выраженная саркопения
55–60	36,5 ± 1,3	33,1 ± 1,4	–	–
61–65	35,3 ± 1,2	33,0 ± 1,2	–	–
66–70	34,1 ± 1,1	32,1 ± 1,2	28,3 ± 1,3	26,1 ± 1,2*
71–75	32,3 ± 1,4	30,5 ± 1,3	27,1 ± 1,1	25,0 ± 1,1*
76–80	31,9 ± 1,5	29,1 ± 1,1	26,5 ± 1,0	23,5 ± 1,2*

Примечание. *$p < 0,05$ по мере увеличения степени возрастных изменений мышечной ткани.

Из представленных данных следует, что нами выявлено статистически достоверное снижение мышечной силы по мере усугубления возрастных изменений мышечной ткани.

При проведении корреляционного анализа нами были получены следующие результаты. С пресаркопенией в возрасте 55–65 лет достоверную положительную корреляцию имела сила сжатия кисти в 33–34 кг, $r = + 0,9$, $p < 0,05$; 66–70 лет – 32–33 кг, $r = + 0,9$, $p < 0,05$; 71–75 лет – 30–31 кг, $r = +0,8$, $p < 0,05$; 76–80 лет – 29–30 кг, $r = +0,9$, $p < 0,05$.

С саркопенией достоверную положительную корреляцию имели следующие динамометрические показатели силы сжатия кисти – 66–70 лет – 28–29 кг, $r = +0,9$, $p < 0,05$; 71–75 лет – 27–28 кг, $r = +0,8$, $p < 0,05$; 76–80 лет – 26–27 кг, $r = +0,9$, $p < 0,05$.

С выраженной саркопенией достоверную положительную корреляцию имели показатели: в 66–70 лет – 28–29 кг, $r = +0,9$, $p < 0,05$; в 71–75 лет – 25–26 кг, $r = +0,9$, $p < 0,05$; в 76–80 лет – 23–24 кг, $r = +0,8$, $p < 0,05$. Полученные результаты применены нами для составления схем алгоритма скрининга саркопении в поликлинике.

Возрастная динамика скорости передвижения. При изучении показателя скорости передвижения по данным теста с 6-минутной ходьбой (в метрах/секунду) нами были получены следующие данные.

В возрастной группе 55–60 лет отсутствие саркопении – 1,2 ± 0,01 м/с, пресаркопения – 1,1 ± 0,02 м/с; в возрастной группе 61–65 лет отсутствие саркопении – 1,1 ± 0,02 м/с, пресаркопения – 1,1 ± 0,01 м/с; в возрастной группе 66–70 лет отсутствие саркопении – 1,1 ± 0,01 м/с, пресаркопения – 1,0 ± 0,02 м/с, саркопения – 0,7 ± 0,03 м/с, выраженная саркопения – 0,6 ± 0,02 м/с; в возрастной группе 71–75 лет отсутствие саркопении – 1,0 ± 0,02 м/с, пресаркопения – 0,9 ± 0,01 м/с, саркопения – 0,6 ± 0,02 м/с, выраженная саркопения – 0,5 ± 0,01 м/с; в возрастной группе 76–80 лет отсутствие саркопении – 0,9 ± 0,01 м/с, пресаркопения – 0,9 ± 0,02 м/с, саркопения – 0,6 ± 0,01 м/с, выраженная саркопения – 0,5 ± 0,03 м/с, $p < 0,05$ (табл. 3).

Таблица 3

Возрастная динамика скорости передвижения при скрининге саркопении
(по данным теста с 6-минутной ходьбой, метры/секунду)

Возрастная группа (годы)	Степень возрастных изменений мышечной ткани			
	Отсутствие саркопении	Пресаркопения	Саркопения	Выраженная саркопения
55–60	1,2 ± 0,01	1,1 ± 0,02	–	–
61–65	1,1 ± 0,02	1,1 ± 0,01	–	–
66–70	1,1 ± 0,01	1,0 ± 0,02	0,7 ± 0,03	0,6 ± 0,02*
71–75	1,0 ± 0,02	0,9 ± 0,01	0,6 ± 0,02	0,5 ± 0,01*
76–80	0,9 ± 0,01	0,9 ± 0,02	0,6 ± 0,01	0,5 ± 0,03*

Примечание. *$p < 0,05$ по мере увеличения степени возрастных изменений мышечной ткани.

Таким образом, скорость передвижения достоверно снижается по мере усугубления явлений саркопении. При проведении корреляционного анализа с целью выявления критериев диагностики саркопении по скорости передвижения у пациентов разного возраста нами были получены следующие данные.

С пресаркопенией в возрасте 55–65 лет достоверную положительную корреляцию имела скорость передвижения 1,1 и выше м/с, $r = +0,8$, $p < 0,05$; 66–70 лет – не более 1,0 м/с, $r = +0,8$, $p < 0,05$; 71–80 лет – не более 0,9 м/с, $r = +0,9$, $p < 0,05$.

С саркопенией достоверную положительную корреляцию имели такие показатели: 66–70 лет – не более 0,7 м/с, $r = +0,8$, $p < 0,05$; 71–80 лет – 0,9 м/с, $p < 0,05$.

С выраженной саркопенией статистически достоверную положительную корреляцию имели следующие показатели скорости передвижения: в 66–70 лет – не более 0,6 м/с, $r = +0,9$, $p < 0,05$; в 71–80 лет – не более 0,5 м/с, $r = +0,9$, $p < 0,05$.

Таким образом, нами показано, что показатели скрининговых критериев саркопении имеют статистически достоверное снижение как по мере увеличения возраста, так и по мере нарастания явлений саркопении. При обработке этих результатов с позиций корреляционного анализа нами выявлены конкретные величины объема голени (по которой следует определять мышечную массу), мышечной силы и скорости передвижения, которые целесообразно применять в условиях практического здравоохранения при скрининге саркопении в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения.

Список литературы

1. Ильницкий А.Н., Кривецкий В.В., Варавина Л.Ю. и др. Особенности клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. – 2013. – № 3. – С. 472–475.

2. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Геронтология. – 2013. – № 1; URL: gerontology.esrae.ru/ru/1-2 (дата обращения: 26.10.2014).

3. Носков С.Н., Заводчиков А.А., Лаврухина А.А., Гульнева М.Ю., Цурко В.В. Клиническое значение саркопении и миопении // Русский медицинский журнал. Заболевания костно-мышечной системы. – 2013. – № 21.

4. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Жернакова Н.И. Основные гериатрические синдромы . Учебное пособие. – Белгород: Белгор.обл.тип., 2012. – 228 с.

5. Arango-Lopera V.E., Arroyo P., Gutiérrez-Robledo L.M. et al. Mortalityas an adverse outcome of sarcopenia // J. Nutr. Health Aging. – 2013. – Vol. 17 (3). – P. 259–262.

6. Burton L.A., Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia // Clin Interv Aging. – 2010. – № 5. – P. 217–228

7. Gariballa S., Alessa A. Sarcopenia: Prevalence and prognostic significance in hospitalized patients // Clin. Nutr. – 2013. – Vol. 30. – P. 27–32.

8. Landi F., Cruz-Jentoft A.J., Liperoti R. et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from ilSIRENTE study. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321202. – 2013. – Vol. 42 (2). – P. 203–209.

9. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness // Biogerontology. – 2008 Aug. – № 9(4). – P. 213–28.

References

1. Il'nickij A.N., Kriveckij V.V., Varavina L.Ju. i dr. *Uspehi gerontologii*, 2013, no.3, pp. 472–475.

2. Il'nickij A.N., Proshhaev K. I.*Gerontologija,* 2013, no 1, available at: gerontology.esrae.ru/ru/1-2.

3. Noskov S.N., Zavodchikov A.A., Lavruhina A.A., Gul'neva M.Ju., Curko V.V. *Russkij medicinskij zhurnal. Zabolevanija kostno-myshechnoj sistemy*, 2013, no. 21.

4. Proshhaev K.I., Il'nickij A.N., Zhernakova N.I. Osnovnye geriatricheskie sindromy . Uchebnoe posobie. Belgorod, 2012. 228 p.

5. Arango-Lopera V.E., Arroyo P., Gutiérrez-Robledo L.M. et al. *J. Nutr. Health Aging*. 2013. no. 17 (3), pp. 259–262.

6. Burton L.A., Sumukadas D. *Clin Interv Aging,* 2010, no 5, pp. 217–228.

7. Gariballa S., Alessa A. *Clin. Nutr*. 2013, no 30, pp. 27–32.

8. Landi F., Cruz-Jentoft A.J., Liperoti R. et al. *Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from ilSIRENTE study*. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321202. 2013. Vol. 42 (2). pp. 203–209.

9. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. *Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. Biogerontology,* 2008, pp. 213–218.

Рецензенты:

Перелыгин К.В., д.м.н., старший научный сотрудник отдела клинической геронтологии, АНО «Научно-исследовательский центр «Геронтология», г. Москва;

Лукьянов А.А., д.м.н., доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, УО «Полоцкий государственный университет», г. Полоцк.

Работа поступила в редакцию 18.11.2014.

УДК 613.95

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА, ВЛИЯЮЩИХ НА ЗДОРОВЬЕ УЧАЩИХСЯ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Валеева Э.Р., Зиятдинова А.И.

ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, e-mail: val_med@mail.ru, alfiya.ishakovna@mail.ru

На здоровье учащихся различных типов общеобразовательных учреждений оказывают значительное влияние вредные привычки. В семьях учащихся специальной школы употребление алкоголя и опыт табакокурения в 5 раз больше, чем у лицеистов. Опрос учащихся выявил, что число курящих и употребляющих алкоголь школьников было достоверно выше, чем лицеистов. Сравнительный анализ заболеваемости учащихся проводился на базе специальной общеобразовательной школы для детей с девиантным поведением и лицее-интернате. Определено, что состояние здоровья обследованных характеризуется значительным распространением хронической заболеваемости и прогрессирующим снижением показателей здоровья. Наиболее высокие уровни заболеваемости отмечены по классам болезней нервной системы, органов пищеварения, системы кровообращения, болезней глаз и придаточного аппарата и костно-мышечной системы. Независимо от типа учреждения и колебаний показателей в отдельные годы уровень распространенности заболеваний среди детей и подростков школьного возраста за рассматриваемый период значимо вырос: величина достоверности аппроксимации линии тренда равняется 0,51 (школа) и 0,59 (лицей). Среди учащихся специальной общеобразовательной школы уровень различных патологий выше, что свидетельствует о возможности неблагоприятного прогноза здоровья подростков и позволяет отнести их к «группе риска».

Ключевые слова: заболеваемость, специальная общеобразовательная школа, лицей-интернат, классы болезней

THE INCIDENCE OF STUDENTS WHO STUDIES AT THE LYCEUM AND SPECIALIZED EDUCATIONAL INSTITUTIONS

Valeeva E.R., Ziyatdinova A.I.

State Budgetary Educational Institution of High professional education «Kazan Federal University», Kazan, e-mail: val_med@mail.ru, alfiya.ishakovna@mail.ru

Harmful habits have a significant effect on the health of students of general education institutions of different types. The use of alcohol and tobacco smoking experience are 5 times higher in the families with special school students than in the lyceum students. The student survey revealed that the number of smoking and drinking school children was significantly higher than that of the lyceum students. The comparative analysis of the disease incidence in school children was carried out on the basis of a special general education school for children with deviant behavior and a lyceum-boarding school. It was established that the state of health of the examined children was marked by a considerable spread of chronic morbidity and a progressive decrease in the health data. The highest incidence is identified in the classes of diseases of the nervous, the digestive, and the circulatory systems, diseases of the eye and adnexa, and diseases of the musculoskeletal system. For the period under review, the disease prevalence increased considerably among children and school- aged adolescents independent of the institution type and data variations for each respective year: the approximation accuracy of the trend line is 0.51 (a school) and 0.59 (a lyceum). The level of various pathologies is higher among students of a special general education school, which points to possibility of an unfavorable prognosis for the adolescent health in future and allows referring them to a high-risk group.

Keywords: incidence, specialized educational institution, boarding school, class of diseases

Формирование здоровья детей и подростков в любом обществе и при любых социально-экономических и политических ситуациях является первоочередной задачей [1, 2, 4]. Успешность обучения, работоспособность и адаптация детей и подростков к учебным нагрузкам в школе во многом зависят от состояния их здоровья [3, 5]. Неудовлетворительные показатели состояния здоровья детей и подростков, обучающихся в общеобразовательных учреждениях различного типа, являются актуальной проблемой современности. Здоровье подрастающего поколения зависит от многих факторов, в частности от образа жизни, типа учебного учреждения, материального благополучия семьи, социально-экономических условий.

Целью исследования явилось изучение факторов риска детей и подростков, обучающихся в различных типах общеобразовательных учреждений. Исследования проводились на базе Республиканской специальной общеобразовательной школы для детей и подростков с девиантным поведением и лицея-интерната № 7 г. Казани 2008–2012 гг. С целью изучения образа жизни учащихся был использован метод анонимного анкетированного опроса, в котором принимали участие мальчики от 12 до 17 лет (239 анкет). Группы были отобраны по принципу «копия – пара». Процент

возврата составил 95. Для углубленного анализа частоты отдельных групп болезней использовались отчеты углубленных медицинских осмотров (форма 31).

Согласно полученным результатам каждый третий обучающийся в специальной общеобразовательной школе из многодетной семьи, а у лицеистов каждый шестой. Выявлено, что 63 % респондентов из специализированного образовательного учреждения воспитывались в неполных семьях. Психологический климат в семье определяет поведенческий тип детей и подростков. Психологической ценой отклоняющегося поведения являются: повышенная тревожность, агрессивность, потеря присущей школьникам эмоциональной активности и жизнерадостности, неуверенность, страхи, сложности в обучении и другие проявления психоэмоциональной неустойчивости. По данным анкетного опроса 81 % лицеистов считают климат в семье благоприятным, тогда как каждый четвертый школьник оценивает его как неблагоприятный. 56 % – лицеистов и 64 % учащиеся ответили, что семья проживает в благоустроенной квартире. Для лицеистов характерны более неблагоприятные переживания: испытывают угнетенность, тревожность, бесперспективность (III место), имеют состояние фрустрации (II место), а первый ранг отводится психологическому комплексу, при котором к двум вышеуказанным линиям поведения прибавляется стресс, происходящий от страха неудачи. Этот психологический комплекс обозначен такими неблагоприятными психологическими характеристиками, как фрустрация (переживание недостижимости цели), вовлеченность в безвыходную ситуацию или ситуацию давления («безвыходный тупик»), беспомощность, состояние на грани нервного истощения и т.д.

В процессе онтогенеза значительное влияние на процессы роста и развития оказывают вредные привычки. В семьях учащихся специальной школы употребление алкоголя в 1,8 раза выше и опыт табакокурения имеет каждый пятый (21 %), а у лицеистов количество курящих составило лишь 4 %. Опрос респондентов выявил, что число курящих школьников было достоверно выше, чем лицеистов. Употребление алкоголя среди респондентов 13–17 лет распределено следующим образом: употребляют 24 % школьников и лишь 6 % лицеистов. Из ответов об употреблении алкогольных напитков среди учащихся двух учреждений достоверные различия определялись по распространенности ответа «иногда».

В возрасте 13–17 лет 7 % респондентов из специализированного образовательного учреждения указали на нерегулярное употребление наркотиков, а лицеисты отрицали опыт потребления наркотиков. В то же время мальчики обеих групп при ответе на вопрос об отношении к алкоголю, наркотикам и курению сказали, что осознают их социальную опасность и риск для здоровья. Это подтверждается данными корреляционного анализа: чем старше ребенок, тем критичнее и более осознанно он относится к употреблению наркотиков и алкоголя ($P < 0,01$).

Особое место в режиме дня школьников занимают занятия физическими упражнениями и спортом. Количество занимающихся школьников составило 82 %, а лицеистов – 67 %. При этом общая продолжительность занятий составляет 2 часа, что не соответствует гигиеническим нормам двигательной активности в разных возрастных группах. Так, у 50–55 % учащихся исследуемых групп имеются жалобы на боли после выполнения физических нагрузок, это боли в мышцах ног (41–44 %) и спине (44–47 %).

Распределение ответов на вопрос о наличии болей в желудке выявило, что жалобы в 2 раза чаще у респондентов специального общеобразовательного учреждения. Определена положительная связь между возрастом и наличием болей в желудке ($r = 0,46$), болью в спине ($r = 0,49$); головными болями ($r = 0,51$). Следовательно, к старшим классам частота предъявляемых жалоб среди учащихся возрастает. Факт употребления алкоголя, курения, наркотиков негативно отражается на состоянии здоровья.

Известно, что соблюдение режима дня, особенно для детей и подростков, является одним из основных факторов, влияющих на физическое развитие. В режиме дня школьников различные виды деятельности должны чередоваться с отдыхом, в частности сон является одним из основных факторов. Среди опрошенных из специализированной образовательной школы 79 % учащихся ложатся спать в 22 часа, тогда как доля лицеистов составляет лишь 27 %. Известно, что оптимальная продолжительность сна школьника составляет 9–10 часов, по результатам наших исследований у 84 % лицеистов и 9 % школьников длительность сна составляет всего 7 часов. Трудности засыпания испытывают 25 % учащихся специализированного образовательного учреждения и 15 % лицеистов. Положительная корреляционная связь отмечена между возрастом и трудностью засыпания ($r = 0,50$) .

При изучении ответов на вопрос о распределении свободного времени определено, что 56–60 % мальчиков обеих групп имеют свободное время. Большинство респондентов свободное время посвящают

просмотру телевизора: 33 % – школьники и 13 % – лицеисты. Результаты опроса выявили высокий показатель чтения, который в 2 раза выше среди лицеистов, чем среди учащихся школы. При этом распространенность болезней органов глаз и придаточного аппарата определялась выше у лицеистов, однако уровень распространенности заболевания среди учащихся этих образовательных учреждений вырос ($R^2 = 0,66$ и $R^2 = 0,77$).

Распределение по группам здоровья показало снижение состояния здоровья детей, отнесённых к первой группе, с 11,7 до 10,5 % среди лицеистов, а у учащихся школы – ее полное отсутствие. Однако во всех исследуемых группах наблюдается увеличение детей, отнесённых ко второй группе здоровья, 70,8 и 45,1 % соответственно. Данный контингент рассматривается как группа риска формирования тех или иных патологических состояний.

Выявлено, что по уровню физического развития 48–69 % детей имеют дисгармоничное развитие. При определении антропометрических показателей выявлен дефицит массы тела у учащихся специальной общеобразовательной школы. В динамике данный показатель за последние годы возрос и составил 13,7–32,5 %.

По результатам анализа данных диспансеризации заболеваемость учащихся за шесть лет статистически достоверно выросла [6]. Показатель распространенности всех заболеваний вырос с 2432,9 случаев на 1000 осмотренных до 2728,1 случаев в лицее, тогда как в специализированной школе снизился с 5500,0 случаев на 1000 осмотренных до 4495,2 случаев на 1000 осмотренных.

У лицеистов среди лидирующих выявленных заболеваний 71,9–78,2 % составили: болезни органов дыхания (БОД), болезни костно-мышечной системы (БКМС), болезни глаз и придаточного аппарата (БГ и ПА), болезни органов пищеварения (БОП), болезни нервной системы (БНС). Среди учащихся специальной общеобразовательной школы классы болезней составили 72,6–76,3 % и распределились следующим образом: болезни системы кровообращения (БСК), болезни костно-мышечной системы (БКМС), болезни органов пищеварения (БОП), болезни нервной системы (БНС), болезни мочеполовой системы (БМПС). В то же время уровень распространения всех различных патологий за эти годы был выше среди учащихся специальной общеобразовательной школы (таблица).

Среднегодовые показатели распространенности отдельных классов болезней у учащихся лицея и СОШ в 2008–2012 гг. (на 1000 детей соответствующего возраста)

МКБ -Х	Класс болезней	Лицей M ± m	СОШ M ± m	Достоверность различий, *P*
IV	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и обмена веществ	12,3 ± 1,4	11,0 ± 1,1	0,01
VI	Болезни нервной системы	16,6 ± 1,1	81,0 ± 3,0	0,001
VII	Болезни глаз и придаточного аппарата	31,7 ± 1,3	25,0 ± 2,8	0,001
IX	Болезни системы кровообращения	24,4 ± 1,4	131,7 ± 6,5	0,001
X	Болезни органов дыхания	67,6 ± 0,7	169,0 ± 7,4	0,001
XI	Болезни органов пищеварения	20,5 ± 1,3	63,7 ± 4,6	0,001
XIII	Болезни костно-мышечной и соединительной ткани	20,5 ± 1,7	90,5 ± 5,5	0,001
XIV	Болезни мочеполовой системы	5,0 ± 0,7	22,0 ± 2,3	0,001

Наибольшие темпы роста среди учащихся лицея за анализируемые годы определяются по БОД, БГ и ПА, БСК, БОП и БКМС. У учащихся школы ранговые места темпа роста отдельных групп заболеваний в эти годы распределились следующим образом: БОД, БСС, БКМС, БНС, БОП.

В ходе нашего исследования выявлены достоверные различия по основным классам болезней среди лицеистов и школьников: приоритетными являются болезни системы кровообращения и нервной системы у школьников, где наблюдается их рост в 5,4 и 4,8 раза соответственно. По классам болезней мочеполовой системы и костно-мышечной системы рост числа заболеваний у школьников по обеим нозологиям в 4,4 раза больше, чем у лицеистов. При этом темпы роста практически всех включенных в анализ групп болезней были наиболее высокими среди лицеистов.

Независимо от типа учреждения и колебаний показателей в отдельные годы уровень распространенности заболеваний среди детей и подростков школьного возраста за рассматриваемый период значимо вырос:

величина достоверности аппроксимации линии тренда равняется 0,51 (школа) и 0,59 (лицей). В то же время уровень заболеваний сердечно-сосудистой системы в эти годы был выше среди учащихся специальной общеобразовательной школы. Распространенность болезней органов глаз и придаточного аппарата выше у лицеистов, однако уровень заболевания среди учащихся этих образовательных учреждений вырос ($R^2 = 0,66$ и $R^2 = 0,77$).

Структура проявления болезней среди учащихся за анализируемые годы изменилась не столь существенно. Однако если в 2008 г. ведущие классы болезней формировали в лицее и школе – лишь по 68,7–73,5 % всех заболеваний, то в 2012 г. соответственно – 78,7–81,4 %. Таким образом, выявлено распространение хронической заболеваемости среди учащихся и прогрессирующее снижение показателей здоровья как в лицее, так и общеобразовательной школе.

Следовательно, уровень распространенности всех различных патологий выше среди учащихся специальной общеобразовательной школы, что обусловлено медико-социальными факторами риска и необходимостью принятия управленческих решений для профилактики и формирования здоровья детей и подростков различных общеобразовательных учреждений.

Работа выполнена за счет средств субсидий, выделенных в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Список литературы

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Основные тенденции здоровья детского населения России. – М.: Союз педиатрии России; 2011.

2.Валеева Э.Р., Хамитова Р.Я. Риски формирования болезней среди учащихся образовательных учреждений // Гигиена и санитария. – 2006. – № 6. – С. 54–55.

3. Валеева Э.Р., Акберова Г.Р., Зиятдинова А.И., Кладов Д.Ю. Образ жизни учащихся специализированного образовательного учреждения и лицея // Гигиена и санитария. – 2014. – № 4. – С. 93–95.

4. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Степанова М.И. Гигиенические проблемы школьных инноваций. – М., 2009.

5. Кучма В.Р., Рапопорт И.К. Общественное здоровье и профилактика заболеваний. – 2008. – № 1. – С. 40–45.

6. Юнусова А.Ф., Валеева Э.Р. Различия вероятностных нормированных рисков формирования отдельных групп болезней у детей инвалидов республики Татарстан // Здоровье населения и среда обитания: Информационный бюллетень. – 2011. – № 8. – С. 19–22.

References

1. Al’bickij V.Ju., Baranov A.A. Osnovnye tendencii zdorov’ja detskogo naselenija Rossii. M.: Sojuz pediatrii Rossii; 2011.

2. Valeeva Je.R., Hamitova R.Ja. Riski formirovanija boleznej sredi uchashhihsja obrazovatel’nyh uchrezhdenij // Gigiena i sanitarija. 2006. no. 6. pp. 54–55.

3. Valeeva Je.R., Akberova G.R. , Zijatdinova A.I., Kladov D.Ju. Obraz zhizni uchashhihsja specializirovannogo obrazovatel’nogo uchrezhdenija, «Gigiena i sanitarija», 2014. no. 4. pp. 93–95.

4. Kuchma V.R., Suhareva L.M., Stepanova M.I. Gigienicheskie problemy shkol’nyh innovacij. M., 2009.

5. Kuchma V.R., Rapoport I.K. Obshhestvennoe zdorov’e i profilaktika zabolevanij. 2008. no. 1. pp. 40–45.

6. Junusova A.F., Valeeva Je.R. Razlichija verojatnostnyh normirovannyh riskov formirovanija otdel’nyh grupp boleznej u detej invalidov respubliki Tatarstan // Zdorov’e naselenija i sreda obitanija: Informacionnyj bjulleten’. 2011. no. 8. pp. 19–22.

Рецензенты:

Юсупова Н.З., д.м.н., доцент, заведующая кафедрой общей гигиены, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», г. Казань;

Степанова Н.В., д.м.н., профессор кафедры безопасности жизнедеятельности Института физической культуры и спорта, ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань.

Работа поступила в редакцию 18.11.2014.

УДК 615. 281 [6:539] – 022.532

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФЕРМЕНТОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПАРОДОНТИТАМИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Василиадис Р.А., Бельская Н.А., Вайнер Г.Б., Денисова С.Г., Бородулин В.Б.

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: Roman_vasiliadis@mail.ru

В результате проведенного исследования обнаружены изменения активности, скорости ферментативной реакции и величины константы Михаэлиса для ферментов амилазы, щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ротовой жидкости у больных с пародонтитом различной степени тяжести. В исследованиях *in vitro* установлено снижение активности амилазы на фоне увеличения активности ферментов ЛДГ и ЩФ. Для диагностики степени воспалительного процесса предложено использовать соотношение активности, скорости ферментативной реакции и изменение величины константы Михаэлиса для ферментов ЛДГ/амилаза и ЩФ/амилаза. Соотношение ЛДГ/амилаза увеличивалось прямо пропорционально степени повреждения пародонта. Показатель ЩФ/амилаза также возрастал при сравнении результатов, полученных при интактном пародонте с результатами, наблюдаемыми при пародонтитах первой, второй и третьей степеней тяжести.

Ключевые слова: пародонтит, ротовая жидкость, амилаза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа

CLINICAL AND DIAGNOSTIC EVALUATION OF ORAL FLUID ENZYMES IN PATIENTS WITH VARYING SEVERITY OF PERIODONTITIS

Vasiliadis R.A., Belskaya N.A., Vayner G.B., Denisova S.G., Borodulin V.B.

State Education Institution of Higher Professional Education «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» of the Ministry of Healthcare of Russia, Saratov, e-mail: Roman_vasiliadis@mail.ru

As a result of the undertaken investigation we uncovered changes of activity and speed of enzymatic reaction and the value of Michaelis's constant for amylase enzymes, alkaline phosphatase (AP) and lactate dehydrogenase (LDH) of oral fluid in patients with varying severity of periodontitis. We defined the decreasing activity of amylase at the time of the increasing activity of LDH and AP enzymes in vitro. In order to diagnosticate the inflammatory process level we suggested using correlation of activity and speed of enzymatic reaction and change of the value of Michaelis's constant for LDH/ amylase and AP/ amylase enzymes. The LDH/amylase ratio was on the increase in proportion to the periodont's impairment degree. The same results were established for AP/ amylase ratio as compared their indexes (listed above), derived in the intact periodont with corresponding date in periodontitis of the first, second and third severity degree.

Keywords: periodontitis, oral fluid, amylase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase

Распространенность воспалительных заболеваний пародонта среди взрослого и детского населения Российской Федерации остается довольно высокой, несмотря на большое количество научных исследований и методов лечения [1, 2]. Одним из ведущих факторов в этиологии и патогенезе заболеваний пародонта является микробная флора полости рта. Согласно современным представлениям, бактериальная агрессия, являясь одним из инициальных факторов в развитии заболеваний пародонта, вызывает различные формы поражения пародонтального комплекса [3–5]. Полученные данные о роли анаэробной и смешанной бактериальной флоры в развитии заболеваний пародонта позволили выделить группу так называемых пародонтопатогенных бактерий. Ротовая жидкость содержит в своем составе различные биологически активные соединения – ферменты, пептиды, метаболиты, гормоны, иммуноглобулины [6–8]. Изменение состава ротовой жидкости происходит при развитии кариозного процесса, а также при гингивите и различных формах пародонтита, что сопровождается в свою очередь изменением активности ферментов ротовой жидкости. Оценка подобной активности с использованием биохимических методов поможет более точно оценить степень поражения пародонта и более полно мониторировать процесс лечения.

Материалы и методы исследования

Клинические методы исследования

Клинические данные регистрировали в разработанные нами формализованные истории болезни. При клиническом осмотре отмечали зубную формулу, состояние слизистой оболочки полости рта, наличие некариозных поражений, мягкий зубной налет, над- и поддесневые зубные отложения, наличие или отсутствие аномалий зубов и прикуса.

Для объективной оценки гигиенического состояния полости рта и тканей пародонта в процессе наблюдения использовали следующий тест, пародонтальный индекс (ПИ).

Индекс ПИ необходим для выявления степени выраженности воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта. Оценивают состояние пародонта у каждого зуба: 0 – нет воспаления, 1 – легкий гингивит, воспаление не окружает весь зуб, 2 – гингивит, воспаление полностью окружает зуб, но повреждения прикрепленного эпителия нет, 6 – гингивит с образованием патологического зубо-десневого кармана, прикрепленный эпителий поврежден, жевательная функция зуба не нарушена, зуб неподвижен, 8 – выраженная деструкция тканей пародонта с потерей жевательной функции, зуб легко подвижен, может быть смещен.

Интерпретация индекса: 0,1–1,5 – начальная, I стадия пародонтита, 1,5–4,0 – II стадия, 4,0–8,0 – III стадия.

Определение активности ферментов в ротовой жидкости: щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и а-амилазы

Объектом исследования являлась нестимулированная ротовая жидкость, полученная путем сплевывания. Собранная ротовая жидкость в количестве 2 мл использовалась для определения активности и кинетических параметров ферментов – лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и амилазы.

В работе использовали набор жидких реагентов, готовых к определению активности щелочной фосфатазы, ЛДГ и а-амилазы в ротовой жидкости. Производитель ЗАО «Диакон».

Данная часть исследования проводилась с помощью готового набора химических реагентов и биохимического анализатора «Hospitex», Швейцария. Для получения разведений образцов ротовой жидкости использовали бидистиллированную воду.

Щелочную фосфатазу определяли по методу W. Kubler, 1973. Щелочная фосфатаза катализирует реакцию гидролиза нитрофенилфосфата с образованием эквимолярного количества нитрофенола и фосфата. Скорость образования нитрофенола прямо пропорциональна активности щелочной фосфатазы и измеряется фотометрически при длине волны 405 нм.

Амилазу определяли по методу В.А. Ткачук и соавт., 2002. Использовали колориметрический ферментативный анализ. Субстратом является 4,6-этилен-нитрофенил-мальтогептозид. Метод основан на полной переработке всех нитрофенилолигомальтозидов – продуктов амилазной активности Анализ дает суммарную амилазную активность (все изоферменты).

Активность лактатдегидрогеназы определяли по методу D. Weissar, 1975. Принципом определения активности лактатдегидрогеназы является ультрафиолетовый метод. Пируват превращается в лактат с одновременным окислением НАДН. Скорость уменьшения экстинкции при 340 нм, связанная с окислением НАДН, прямо пропорциональна активности ЛДГ в пробе.

Определение скорости и константы Михаэлиса – Ментен ферментативной реакции

Скорость реакции определяется как количество вещества, превращенного (образовавшегося или распавшегося) в единицу времени. Она является функцией концентраций участвующих в реакции веществ, которые непрерывно меняются по мере протекания реакции. Поэтому однозначное определение скорости реакции может быть дано только в случае если конечное изменение количества вещества в единицу времени заменить на дифференциальную разность, относящуюся к бесконечно малому времени *dt*. Количество превращенных веществ обычно выражают в виде изменения объемной концентрации с.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования обнаружены изменения активности ферментов (амилаза, ЩФ, ЛДГ) ротовой жидкости у пациентов с пародонтитом различной степени, в исследованиях *in vitro* установлено снижение активности амилазы на фоне увеличения активности ферментов ЛДГ и ЩФ (табл. 1, рис. 1).

При разработке прогностического коэффициента активности ЛДГ/амилаза и оценке его значения для диагностики пародонтита на различных его стадиях следует обратить внимание на то, что концентрация ионов водорода будет находиться в прямой зависимости от активности ЛДГ (в процессе метаболизма глюкозы происходит увеличение концентрации лактата в ротовой жидкости), в то время как активность амилазы слюны будет находиться в обратной зависимости от концентрации ионов водорода и снижается при уменьшении значений pH меньше 6,8. Анализ проведенных исследований показал, что в контроле (при интактном пародонте) данный показатель составляет 2,83 безразмерных единиц, на 1 стадии пародонтита индекс составил 3,30 безразмерных единиц, на 2 стадии пародонтита – 4,85 и на 3 стадии пародонтита 6,10 безразмерных единиц активности. Увеличение индекса активности ЛДГ/амилаза для пародонтита 3 степени по сравнению с показателем интактного пародонта происходит в 2,2 раза.

Кроме показателя ЛДГ/амилаза можно использовать и показатель ЩФ/амилаза, так как активность ЩФ будет в большей степени определяться количеством бактериальных клеток в ротовой жидкости и, следовательно, процессы закисления среды также будут обратно пропорционально коррелировать с активностью амилазы слюны. Анализ проведенных исследований показал, что в контроле (при интактном пародонте) данный показатель составляет 0,32 безразмерных единиц, на 1 стадии пародонтита индекс составил 0,38 безразмерных единиц, на 2 стадии пародонтита – 0,52 и на 3 стадии пародонтита – 0,66 безразмерных единиц активности.

Увеличение индекса активности ЩФ/амилаза для пародонтита 3 степени по сравнению с показателем интактного пародонта происходит в 2 раза.

Таблица 1

Изменение активности ферментов ротовой жидкости у пациентов с интактным пародонтом и при пародонтитах различной степени тяжести (*in vitro*) (ЕД/л)

	Амилаза M ± m	ЛДГ M ± m	ЩФ M ± m
Интактный пародонт	68 ± 2,3	193,0 ± 7,3	22 ± 1,3
Пародонтит 1 степени	63 ± 3,1	207,2 ± 8,2 *	24 ± 1,2
Пародонтит 2 степени	48 ± 3,5**	233,0 ± 8,8**	25 ± 1,7*
Пародонтит 3 степени	41 ± 2,0**	250,6 ± 11,6**	27 ± 1,2**

Примечание. * – достоверность при сравнении активности ферментов ротовой жидкости у пациентов с интактным пародонтом в сравнении с активностью ферментов при пародонтитах различной степени тяжести $p > 0,05$; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

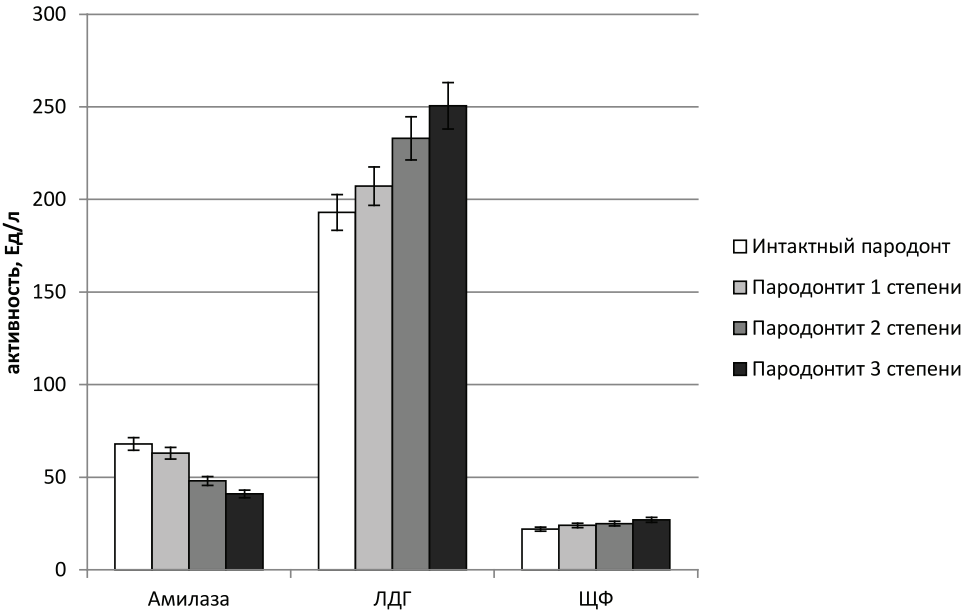


Рис. 1. Изменение активности ферментов ротовой жидкости у пациентов с интактным пародонтом в сравнении с активностью ферментов при пародонтитах различной степени тяжести (in vitro)

Таким образом, для диагностики степени воспалительного процесса можно использовать соотношение активности ферментов ЛДГ и амилазы, а также ЩФ и амилазы.

Анализ проведенных исследований показал, что в контроле (при интактном пародонте) показатель скорости биохимической реакции для индекса ЛДГ/амилаза составляет 2,2 безразмерных единиц, на 1 стадии пародонтита индекс составил 3,40 безразмерных единиц, на 2 стадии пародонтита – 5,3 и на 3 стадии пародонтита 7,0 безразмерных единиц активности. Увеличение индекса скорости биохимической реакции ЛДГ\амилаза для пародонтита 3 степени по сравнению с показателем интактного пародонта происходит в 3 раза.

Кроме показателя ЛДГ\амилаза можно использовать и показатель ЩФ/амилаза, так как активность ЩФ будет в большей степени определяться количеством бактериальных клеток в ротовой жидкости и, следовательно, процессы закисления среды также будут обратно пропорционально коррелировать с активностью амилазы слюны. Анализ проведенных исследований показал, что в контроле (при интактном пародонте) данный показатель составляет 1,3 безразмерных единиц, на 1 стадии пародонтита индекс составил 2,7 безразмерных единиц, на 2 стадии пародонтита – 4,0 и на 3 стадии пародонтита 5,0 безразмерных единиц активности.

Увеличение индекса скорости биохимической реакции ЩФ\амилаза для пародонтита 3 степени по сравнению с показателем интактного пародонта происходит в 4 раза.

Таким образом, для диагностики степени воспалительного процесса можно использовать соотношение скоростей реакций ферментов ЛДГ и амилазы, а также ЩФ и амилазы.

Таблица 2

Изменение скорости биохимической реакции ферментов ротовой жидкости с интактным пародонтом и пародонтитом различной степени тяжести *in vitro* (М/л·с)

	Амилаза M ± m	ЛДГ M ± m	ЩФ M ± m
Интактный пародонт	24 ± 2,2	53 ± 4,5	32 ± 2,4
Пародонтит 1 степени	22 ± 1,2	74 ± 6,5**	58 ± 3,3**
Пародонтит 2 степени	18 ± 1,4*	96 ± 5,4**	74 ± 5,4**
Пародонтит 3 степени	16 ± 1,1**	110 ± 7,3**	81 ± 4,2**

Примечание. * – достоверность при сравнении скорости реакции ферментов ротовой жидкости у больных с кариесом $p > 0,05$; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

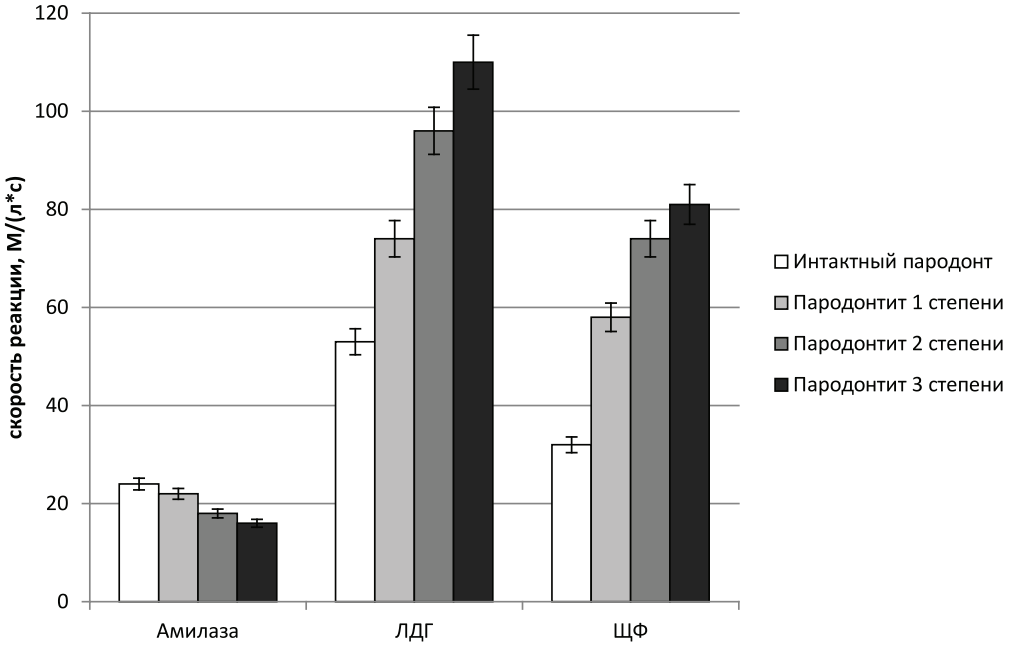


Рис. 2. Изменение скорости биохимической реакции ферментов ротовой жидкости у пациентов с интактным пародонтом в сравнении со скоростью ферментов при пародонтитах различной степени тяжести (in vitro)

Проведенные исследования показали, что в контроле (при интактном пародонте) показатель – константа Михаэлиса – составляет 0,24 безразмерных единиц, на 1 стадии пародонтита индекс составил 0,30 безразмерных единиц, на 2 стадии пародонтита – 0,40 и на 3 стадии пародонтита 0,43 безразмерных единиц активности. Увеличение индекса для константы Михаэлиса ЛДГ/амилаза для пародонтита 3 степени по сравнению с показателем интактного пародонта происходит в 2 раза.

Кроме показателя ЛДГ\амилаза можно использовать и показатель ЩФ/амилаза, так как активность ЩФ будет в большей степени определяться количеством бактериальных клеток в ротовой жидкости и, следовательно, процессы закисления среды также будут обратно пропорционально коррелировать с активностью амилазы слюны. Анализ проведенных исследований показал, что в контроле (при интактном пародонте) данный показатель составляет 0,46 безразмерных единиц, на 1 стадии пародонтита индекс составил 0,52 безразмерных единиц, на 2 стадии пародонтита – 0,72 и на 3 стадии пародонтита 0,88 безразмерных единиц активности.

Увеличение индекса для константы Михаэлиса ЩФ/амилаза для пародонтита 3 степени по сравнению с показателем интактного пародонта происходит примерно в 2 раза.

Таблица 3

Изменение константы Михаэлиса (K_m) ферментов ротовой жидкости с интактным пародонтом и у больных пародонтитом с различной степенью тяжести *in vitro* ($\cdot 10^{-3}$ М)

	Амилаза M ± m	ЛДГ M ± m	ЩФ M ± m
Интактный пародонт	5,8 ± 0,2	1,4 ± 0,04	2,7 ± 0,03
Пародонтит 1 степени	6,1 ± 0,1	1,8 ± 0,03*	3,2 ± 0,02*
Пародонтит 2 степени	6,5 ± 0,3*	2,6 ± 0,04**	4,8 ± 0,03**
Пародонтит 3 степени	6,7 ± 0,4**	2,9 ± 0,05**	5,9 ± 0,05**

Примечание. * – достоверность при сравнении скорости реакции ферментов ротовой жидкости у больных с кариесом $p > 0,05$; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

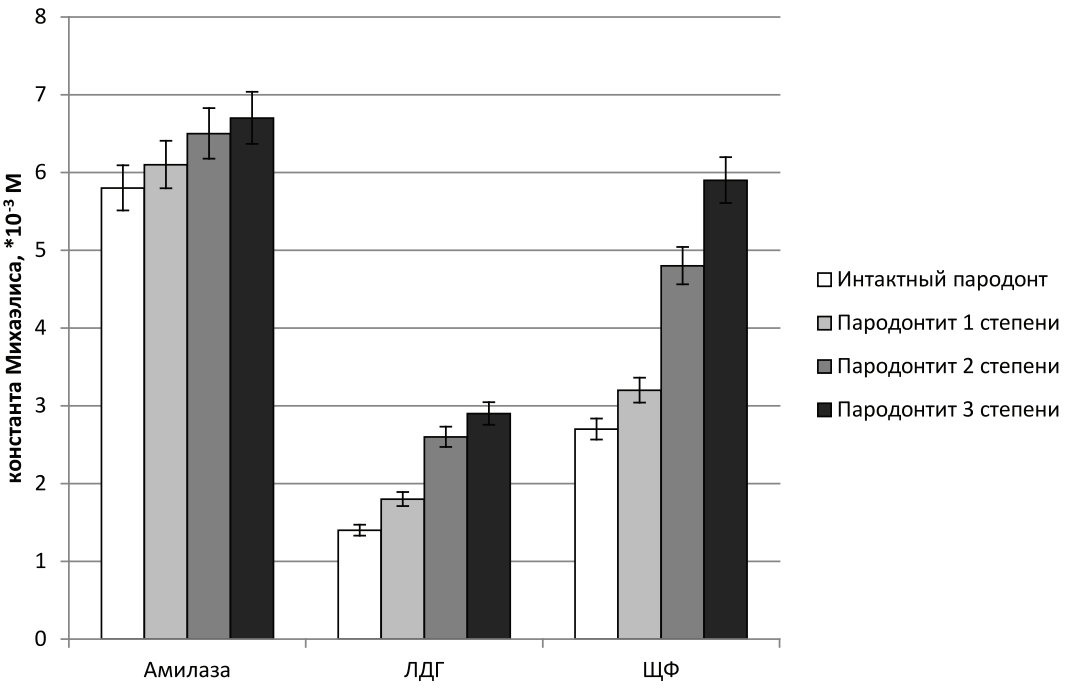


Рис. 3. Изменение константы Михаэлиса ферментов ротовой жидкости у пациентов с интактным пародонтом в сравнении с константой Михаэлиса ферментов при пародонтитах различной степени тяжести (in vitro)

Заключение

В исследованиях *in vitro* установлено снижение активности амилазы на фоне увеличения активности ферментов ЛДГ и ЩФ. Для диагностики степени воспалительного процесса предложено использовать соотношение активности, скорости ферментативной реакции и изменение величины константы Михаэлиса для ферментов ЛДГ\амилаза и ЩФ\амилаза. Использование индексов ферментов в диагностике стадий пародонтита позволит более точно прогнозировать развитие патологического процесса в пародонте и назначить своевременное лечение этого заболевания.

Список литературы

1. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, Н.А. Рабухина, О.А. Фролова. – М.: Медицинское информационное агенство, 2004. – 320.: ил.

2. Современные аспекты клинической пародонтологии / под ред. Л.А. Дмитриевой. – М.: МЕДпресс, 2001. – 128 с.

3. Дунязина Т.М., Калинина Н.М., Никифорова И.Д. Современные методы диагностики заболеваний пародонта / Т.М. Дунязина, Н.М. Калинина, И.Д. Никифорова. – СПб. институт стоматологии, 2001. – 47 с.

4. Житков М.Ю., Леонтьев В.К. Возможные механизмы иммобилизации щелочной фосфатазы и α – амилазы на эмали зубов / М.Ю. Житков, В.К. Леонтьев // Стоматология. – 1997. – № 6. – С. 9–12.

5. Гильминов Э.М. Стоматологический и соматический статус организма в показателях метаболизма рото-

вой полости: автореф. дис. … д-ра мед.наук. – Самара, 2002. – 45 с.

6. Григорьев И.В., Николаева Л.В., Артамонов И.Д. Белковый состав слюны человека на фоне различных психоэмоциональных состояний / И.В. Григорьев, Л.В. Николаева, И.Д. Артамонов // Биохимия. – 2003. – Т. 68, № 4. – С. 501–503.

7. Кунин А.А., Ипполитов Ю.А., Лепехина Л.И., Быков Э.Г. Клиническая гистохимия барьерной функции слизистой оболочки десны при пародонтите / А.А. Кунин, Ю.А. Ипполитов, Л.И. Лепехина, Э.Г. Быков // Стоматология. – 2001. – № 80 (1). – С. 13–16.

8. Лебедев К.А., Максимовский Ю.М., Митронин А.В., Понякина И.Д.. Новое понимание патогенеза болезней пародонта в свете работ о роли образраспознающих рецепторов. Аналитический обзор литературы / К.А. Лебедев, Ю.М. Максимовский, А.В. Митронин, И.Д. Понякина // Стоматология для всех. – 2006. – № 2. – С. 24–29.

References

1. Bolezni parodonta. Patogenez, diagnostika, lechenie / A.S. Grigor'jan, A.I. Grudjanov, N.A. Rabuhina, O.A. Frolova. M.: Medicinskoe informacionnoe agenstvo, 2004. 320.

2. Sovremennye aspekty klinicheskoj parodontologii / Pod red. L.A. Dmitrievoj. M.: MEDpress, 2001. 128 **p**.

3. Dunjazina T.M., Kalinina N.M., Nikiforova I.D. Sovremennye metody diagnostiki zabolevanij parodonta / T.M. Dunjazina, N.M. Kalinina, I.D. Nikiforova. SPb. institut stomatologii, 2001. 47 **p**.

4. Zhitkov M.Ju., Leont'ev V.K. Vozmozhnye mehanizmy immobilizacii shhelochnoj fosfatazy i **α** amilazy na jemali zubov / M.Ju. Zhitkov, V.K. Leont'ev // Stomatologija. 1997. no. 6. **pp**. 9 12.

5. Gil'minov Je.M. Stomatologicheskij i somaticheskij status organizma v pokazateljah metabolizma rotovoj polosti / Je.M. Gil'minov: Avtoref. dis…d-ra med.nauk. Samara, 2002. 45 p.

6. Grigor'ev I.V., Nikolaeva L.V., Artamonov I.D. Belkovyj sostav sljuny cheloveka na fone razlichnyh psihojemocional'nyh sostojanij / I.V. Grigor'ev, L.V. Nikolaeva, I.D. Artamonov // Biohimija. 2003. T. 68, no. 4. **pp**. 501–503.

7. Kunin A.A., Ippolitov Ju.A., Lepehina L.I., Bykov Je.G. Klinicheskaja gistohimija bar'ernoj funkcii slizistoj obolochki desny pri parodontite / A.A. Kunin, Ju.A. Ippolitov, L.I. Lepehina, Je.G. Bykov // Stomatologija. 2001. no. 80 (1). **pp**. 13 16.

8. Lebedev K.A., Maksimovskij Ju.M., Mitronin A.V., Ponjakina I.D.. Novoe ponimanie patogeneza boleznej parodonta v svete rabot o roli obrazraspoznajushhih receptorov. Analiticheskij obzor literatury / K.A. Lebedev, Ju.M. Maksimovskij, A.V. Mitronin, I.D. Ponjakina // Stomatologija dlja vseh. 2006. no. 2. **pp**. 24–29.

Рецензенты:

Гладилин Г.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов;

Коршунов Г.В., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований ГБУ «СарНИИТО» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 24.11.2014.

УДК 617.58:616.13-004.6-074:616.15

ЗНАЧЕНИЕ ГОМОЦИСТЕИНЕМИИ В РАЗВИТИИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Подрезенко Е.С., Никифорова А.А., Антюфриева Д.А.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, e-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru

Проведена сравнительная оценка показателя общего гомоцистеина у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей в зависимости от длительности заболевания. У больных с большей длительностью течения заболевания установлено статистически значимое увеличение концентрации общего гомоцистеина. У пациентов с длительностью артериальной ишемии до 10 лет установлена умеренная степень гомоцистеинемии. Промежуточная гомоцистеинемия выявлена в 13,4 % случаев у пациентов с давностью заболевания более 10 лет. Таким образом, наряду с общеизвестными факторами риска (гиперлипидемия, курение, избыточная масса тела, артериальная гипертензия) в развитии облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей гомоцистеин является важным самостоятельным фактором риска раннего развития и быстрого прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: гомоцистеин, фактор риска, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей

IMPORTANCE OF HOMOCYSTEINEMIA AT DEVELOPMENT OF ATEROSCLEROSIS OBLITERANS OF LOWER EXTREMITIES' VESSELS

Vinnik Y.S., Dunaevskaya S.S., Podrezenko E.S., Nikiforova A.A., Antyufrieva D.A.

SBEI HPE «KrasSMU named after prof. V.F. Voyno- Jaseneckiy» Ministry of public health Russia, Krasnoyarsk, e-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru

Comparative estimation of index general homocystein of patients with aterosclerosis obliterans of lover extremities' vessels depending on length of disease was done. Statistically significant increase of general homocystein's concentration was determined at patients with longer length of disease. Moderate degree of homocysteinemia was developed at patients with arterial ischemia length under 10 years. Intermediate of homocysteinemia was developed at 13,4 % cases of patients with length of disease more than 10 years. Consequently, at development of aterosclerosis obliterans of lover extremities' vessels hand in hand with generally known risk factors (hyperlipemia, smoking, redundant body weight, arterial hypertension) homocystein is important independent risk factor of early development and fast progressing of disease.

Keyswords: homocystein, risk factor, aterosclerosis obliterans of lover extremities' vessels

Патология сердечно-сосудистой системы остается лидирующей в структуре заболеваемости и летальности среди населения всего мира. При этом облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей находится на первом месте среди заболеваний периферических артерий различного генеза. Наиболее тяжелым осложнением заболевания являются ампутации нижних конечностей, частота которых достигает 24 %, а после реконструктивных операций – 10 %. Развитие критической ишемии, сопровождающейся гангреной нижней конечности, наблюдается у 10–40 % больных с давностью заболевания от 3 до 5 лет. В структуре инвалидности окклюзирующие заболевания артерий нижних конечностей занимают второе место [3, 4].

Развитие атеросклероза является многофакторным заболеванием, основные это – гиперхолестеринемия, артериальная гипертония, курение, сахарный диабет, ожирение, малоподвижный образ жизни, пожилой и старческий возраст. Сравнительно недавно к факторам риска развития атеросклероза стали относить гипергомоцистеинемию. Многие из этих факторов взаимосвязаны, а сочетание двух или нескольких факторов резко увеличивает риск развития атеросклероза [5, 6, 7].

Не вызывает сомнений тот факт, что в патогенезе сосудистых повреждений и атеросклероза важную роль играют циркулирующие в крови факторы воспаления и прокоагулянты. Известно, что гомоцистеин может способствовать окислению липопротеидов низкой плотности, нарушению функции эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, активации тромбоцитов и коагуляционного каскада. Гипергомоцистеинемия сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов. При длительном воздействии повышенных концентраций гомоцистеина усиливается атерогенез, что, несомненно, увеличивает риск развития прогрессиру-

ющего течения заболевания. Гомоцистеин является маркером прогнозирования летальности при сердечно-сосудистых заболеваниях. В связи с этим является актуальным изучение метаболизма гомоцистеина при облитерирующих заболеваниях сосудов нижних конечностей [1, 2].

Целью исследования явилась оценка значения показателя гомоцистеина у больных ОАСНК в зависимости от длительности артериальной ишемии.

Материалы и методы исследования

Обследовано 55 больных ОАСНК, находившихся на лечении в НУЗ ДКБ на ст. Красноярск ОАО РЖД с 2011 по 2014 г., из них 46 мужчин (84%) и 9 женщин (16%). Средний возраст больных составил 68,4 лет, из них средний возраст женщин 73,8 лет, а мужчин – 67,8 лет. Все больные были с ишемией IIA–III степени согласно классификации Фонтейна – Покровского и мультифокальным поражением артерий нижних конечностей.

При изучении давности заболевания было принято решение больных разделить на три группы. В 1 группу (до 5 лет от начала заболевания) вошли 15 человек. Во 2 группу (до 10 лет) отобрано 25 человек. Заболеваемость более 10 лет в 3 группе составила 15 человек.

Среди мужчин 38 (69%) пациентов курит, экскурильщики 30% больных. Среди обследуемых женщин такой фактор отсутствует, хотя 2 пациентки курили в течение 15 лет до установления диагноза ОАСНК.

Гипертоническая болезнь в анамнезе выявлена у 76% мужчин, в 3 случаях известно о ранее перенесенных острых нарушениях мозгового кровообращения. У женщин 16% страдали повышением артериального давления.

У женщин индекс массы тела составил в среднем 26, что соответствует избыточному весу (маркер метаболических изменений), а у мужчин от 30 и выше – что является признаком ожирения (тучности). Малоподвижный образ жизни отмечало 65% мужчин и 16% женщин. Осложняющими течение хронической артериальной недостаточности являются диабет и диабетическая ангиопатия, которые были выявлены у 5% мужчин и 2% женщин.

При обследовании пациентов были применены физикальные, лабораторные и инструментальные методы. При инструментальном методе всем больным выполняли ультразвуковую доплерографию артерий нижних конечностей и по показаниям компьютерную ангиографию. Также были проведены общеклинические лабораторные исследования. В качестве показателей состояния липидного обмена были выбраны концентрации общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности, или α-холестерина (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), а также индекса атерогенности по Климову (ИА). Расчет ИА производился по формуле: ХС – ХС ЛПВП / ХС ЛПВП.

Определение общего гомоцистеина производили методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на приборе Arhitect i2000 фирмы Abbot, который является модульной системой с хемилюминесцентной технологией Chemiflex.

Оценка степени гомоцистеинемии трактовалась следующим образом: умеренная гипергомоцистеинемия диагностировалась в том случае, если уровень гомоцистеина в крови был в пределах 15–30 мкмоль/л, промежуточная – от 30 до 100 мкмоль/л, а более 100 мкмоль/л – тяжелая.

Полученные результаты обрабатывались с помощью стандартных статистических программ Microsoft Office Excel 2007. Для всех показателей определяли средние значения (M), а также стандартное отклонение (s). Для оценки степени достоверности различий между группами использовали простой критерий Стьюдента (t). Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализируя полученные данные показателей липидного обмена у больных ОАСНК было отмечено увеличение показателя общего холестерина в 1 группе больных ($6,34 \pm 0,72$), и достоверное снижение показателя с увеличением давности заболевания ($5,40 \pm 0,72$). Снижение показателя общего холестерина в группе больных с большей давностью заболевания, возможно, связано с длительным приемом препаратов группы статины. ЛПНП достоверно возрастали во 2 и 3 группах больных ($3,76 \pm 0,52$ и $4,48 \pm 1,81$ соответственно). По-видимому, изменения в показателях общего холестерина происходили преимущественно за счет ЛПНП. ЛПВП значимо отличались от показателей контроля в 1 и во 2 группах ($1,83 \pm 0,45$ и $1,72 \pm 0,31$ соответственно). Достоверное увеличение триглицеридов отмечалось во 2 и 3 группах больных ($1,71 \pm 0,37$ и $2,03 \pm 0,39$ соответственно). Таким образом, наиболее высокие показатели индекса атерогенности регистрировались во 2 и 3 группах пациентов ОАСНК ($3,19 \pm 0,87$ и $4,42 \pm 0,68$ соответственно). При этом реципрокное соотношение (высокий уровень триглицеридов и сниженный ЛПВП), наблюдалось только в 3 группе больных. По-видимому, при длительности заболевания активация нейроэндокринной системы стимулирует липолиз, что приводит к повышению в крови и клеточных мембранах уровня триглицеридов, жирных кислот и холестерина. Вышеуказанная тенденция к преобладанию атерогенного сдвига в 3 группе и, напротив, нормализация антиатерогенных фракций в 1 группе больных подтвердилась при анализе средних значений индекса атерогенности.

Концентрация общего гомоцистеина плазмы крови закономерно и достоверно возрастает в группах больных по мере увеличения длительности артериальной ишемии. Показатель гомоцистеина у пациентов 1-й группы был увеличен на 49%, во 2-й группе на 124%, в 3-й группе – на 180%. Полученные результаты представлены ниже (табл. 1).

Таблица 1

Показатели липидного обмена и общего гомоцистеина в зависимости от длительности артериальной ишемии

Показатели	Контроль	1 группа	2 группа	3 группа
Общий холестерин, ммоль/л	4,21 ± 0,18	6,34 ± 0,72*	6,32 ± 0,81*	5,40 ± 0,72*
ЛПНП, ммоль/л	2,64 ± 0,17	3,02 ± 0,27	3,76 ± 0,52*	4,48 ± 1,81*
ЛПВП, ммоль/л	1,16 ± 0,11	1,83 ± 0,45*	1,72 ± 0,31*	1,03 ± 0,36
Триглицериды	0,88 ± 0,08	1,47 ± 0,54	1,71 ± 0,37*	2,03 ± 0,39*
Индекс атерогенности	2,74 ± 0,34	2,36 ± 0,55	3,19 ± 0,87*	4,42 ± 0,68*
Общий гомоцистеин, мкмоль/л	8,34 ± 1,23	12,5 ± 2,66*	18,7 ± 2,13*	23,4 ± 3,23*

Примечание. *Достоверность различий по сравнению с контролем при $p \leq 0,05$.

При оценке степени гомоцистеинемии у всех пациентов с давностью заболевания до 10 лет отмечена умеренная степень гипергомоцистеинемии. При давности заболевания более 10 лет в 86,6% случаев зарегистрирована умеренная степень гипергомоцистеинемии и в 13,4% – промежуточная степень (табл. 2).

Таблица 2

Степени гомоцистеинемии в зависимости от длительности артериальной ишемии

Степени гипергомоцистеинемии	1 группа	2 группа	3 группа
Умеренная 15–30 мкмоль/л	100%	100%	86,6%
Промежуточная 30–100 мкмоль/л	0%	0%	13,4%
Тяжелая более 100 мкмоль/л	0%	0%	0%

При давности заболевания 5 лет и менее в липидном профиле пациентов регистрируется дислипидемия с повышением показателя общего холестерина и фракции ЛПВП. Повышение показателей во всех фракциях липопротеидов отмечается у пациентов ОАСНК с данностью заболевания от 5 до 10 лет. У больных с длительным течением заболевания установлено статистически значимое увеличение концентрации проатерогенных липидов – ЛПНП и триглицеридов, с повышением индекса атерогенности; низкий уровень антиатерогенного холестерина – ЛПВП. Нарушения липидного обмена у больных ОАСНК прогрессируют прямо пропорционально тяжести ишемии нижних конечностей и более выражены у больных с длительностью заболевания более 10 лет.

У всех обследованных нами пациентов выявлена гомоцистеинемия, которая достоверно возрастала в зависимости от длительности артериальной ишемии. У пациентов с давностью заболевания более 10 лет в 13,4% случаев регистрировалась промежуточная степень гомоцистеинемии. Надо заметить, что очень важно выявлять отклонения по содержанию общего гомоцистеина в плазме крови человека как можно раньше, так как его повышение на 5 мкмоль/л приводит к повышению риска тромбозов, аналогично повышению уровня холестерина на 0,5 ммоль/л.

Список литературы

1. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы // Клиническая медицина. – 2001. – № 6. – С. 7–14.

2. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Гипергомоцистеинемия: фактор риска сосудистых осложнений сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50. – С. 24–29.

3. Кошкин В.М. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 4. – С. 72–75.

4. Лагутчев В.В., Щупакова А.Н. Особенности холестеринового профиля сыворотки крови у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в сочетании с клинической манифестацией атеросклероза мозговых, коронарных и мезентериальных артерий // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2010. – Т. 9 № 3. – С. 35.

5. Подрезенко Е.С., Дунаевская С.С. Особенности показателей липидного профиля у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // Врач-аспирант. – 2014. – № 5(66). – С. 96–100.

6. Суковатых Б.С., Князев В.В. Прогнозирование развития критической ишемии у больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // Хирургия. – 2008. – № 3. – С. 45–49.

7. Grundy S.M., Cleeman, Merz C.N. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 227–239.

References

1. Muhin N.A., Moiseev S.V., Fomin V.V. Gipergomocisteinemija kak faktor riska razvitija zabolevanij serdechno-sosudistoj sistemy // Klinicheskaja medicina. 2001. no. 6. pp. 7–14.

2. Bondar' I.A., Klimontov V.V. Gipergomocisteinemija: faktor riska sosudistyh oslozhnenij saharnogo diabeta // Problemy jendokrinologii. 2004. T. 50. pp. 24–29.

3. Koshkin V.M. Obliterirujushhij ateroskleroz nizhnih konechnostej // Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2005. no. 4. pp. 72–75.

4. Lagutchev V.V., Shhupakova A.N. Osobennosti holesterinovogo profilja syvorotki krovi u pacientov s obliterirujushhim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej v sochetanii s klinicheskoj manifestaciej ateroskleroza mozgovyh, koronarnyh i mezenterial'nyh arterij // Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2010. T. 9 no. 3. pp. 35.

5. Podrezenko E.S., Dunaevskaja S.S. Osobennosti pokazatelej lipidnogo profilja u bol'nyh obliterirujushhim aterosklerozom sosudov nizhnih konechnostej // Vrach-aspirant. 2014. no. 5(66). pp. 96–100.

6. Sukovatyh B.S., Knjazev V.V. Prognozirovanie razvitija kriticheskoj ishemii u bol'nyh hronicheskimi obliterirujushhimi zabolevanijami arterij nizhnih konechnostej // Hirurgija. 2008. no. 3. pp. 45–49.

7. Grundy S.M., Cleeman, Merz C.N. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines // Circulation. 2004. Vol. 110. pp. 227–239.

Рецензенты:

Якимов С.В., д.м.н., профессор кафедры «Общая хирургия им. проф. М.И. Гульмана», КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск;

Маркелова Н.М., д.м.н., доцент кафедры «Общая хирургия им. проф. М.И. Гульмана», КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 18.11.2014.

УДК 616.381-002.1:616-099

ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ – КРИТЕРИИ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ

Власов А.П., Тимошкин С.П., Абрамова С.В., Власов П.А., Шибитов В.А., Полозова Э.И.

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

В работе на основе изучения в динамике уровня токсических продуктов и оценки взаимосвязи локальных (кишечник) и организменных гомеостатических расстройств определены критерии энтеральной недостаточности при остром перитоните. Исследования показали, что сравнительная оценка уровня токсических продуктов в плазме крови общего и органного (оттекающего от кишечника) кровотока в ближайшие сроки послеоперационного периода позволяет точно определить «вклад» кишечной недостаточности в насыщение организма токсическими продуктами. Оценка эндогенной интоксикации в оттекающей от кишечника крови фактически по всему спектру токсических продуктов (гидрофильной природы (по уровню молекул средней массы), гидрофобной и амфифильной природы (по насыщенности лигандов молекул альбумина токсинами)) позволяет наиболее полно и адекватно определить выраженность кишечной недостаточности. Существенное повышение или сохранение высокой мезентерико-кавальной разницы уровня токсических продуктов свидетельствует о неэффективной терапии острого перитонита и сохранении энтеральной недостаточности.

Ключевые слова: перитонит, эндогенная интоксикация, энтеральная недостаточность

ENDOGENOUS INTOXICATION – CRITERIA ENTERAL INSUFFICIENCY AT ACUTE PERITONITIS

Vlasov A.P., Timoshkin S.P., Abramova S.V., Vlasov P.A., Shibitov V.A., Polozova E.I.

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

In this paper, based on the study of the dynamics of the level of toxic products and assess the relationship of local (intestine) and organismal homeostasis disorders defined criteria enteric disease in acute peritonitis. Studies have shown that a comparative evaluation of the level of toxic substances in the blood plasma and total body (flowing from the intestine) blood flow in the near term postoperative accurately determine the «contribution» of intestinal failure in the saturation of the body with toxic products. Assessment of endogenous intoxication in the blood flowing from the intestine actually across the spectrum of toxic products (hydrophilic nature (in terms of average molecular weight), hydrophobic and amphiphilic nature (saturation ligand molecules albumin toxins)) can more fully and adequately determine the severity of intestinal failure. Substantial increase or retention of high – caval mezenteriko difference level of toxic products indicates inefficient treatment of acute peritonitis and maintaining enteral insufficiency.

Keywords: peritonitis, endogenous intoxication, enteral failure

Несмотря на прогресс и успехи современной хирургии, перитонит остается хирургической, общеклинической и общепатологической проблемой, актуальность которой не имеет тенденции к снижению [2, 7, 9]. Известно, что средние показатели летальности при остром перитоните сохраняются на уровне 20–30 %, а при наиболее тяжелых его формах достигают 40–50 % [2, 6, 8].

Ведущим синдромом, определяющим течение и прогрессирование гнойно-септических заболеваний, является эндогенная интоксикация, которая имеет место у 85 % больных данной патологией [3]. По современным представлениям главной причиной синдрома эндогенной интоксикации при абдоминальном инфицировании, является острая энтеральная недостаточность, приводящая к развитию системного воспаления, абдоминальному сепсису и полиорганной недостаточности. В настоящее время синдрому острой энтеральной недостаточности в современной отечественной и зарубежной литературе уделяется достаточно большое внимание. Определены формы и фазность течения этого синдрома; доказаны основные патогенетические механизмы его развития на основании инструментальных, морфологических, клинико-лабораторных методов исследования. В доступной литературе нет четкого выделения основных патогенетических маркеров синдрома острой энтеральной недостаточности при распространенном перитоните, позволяющих выделять степень тяжести течения этого симптомокомплекса [4]. Для хирургии чрезвычайно важной является оценка степени выраженности энтеральной недостаточности, поскольку на ее основе можно не только установить характер воспалительного процесса в брюшной полости, но и вовремя корригировать терапию.

Известные способы оценки степени выраженности энтеральной недостаточно-

сти при остром воспалительном процессе в брюшной полости заключаются в определении нарушений микроциркуляции в стенке кишки с помощью лазерной доплеровской флоуметрии [1]. Способ позволяет повысить точность диагностики стадий энтеральной недостаточности распространенного перитонита.

Следует отметить, что данный аналог имеет ряд недостатков. Во-первых, определение данных стадий происходит только лишь на основе нарушений микроциркуляции со стороны серозно-мышечной оболочки, что является неполным, поскольку функциональный статус кишечника (в том числе биологический барьер) в основном определен функциональным состоянием слизистой оболочки. Во-вторых, одним из важнейших проявлений энтеральной недостаточности является нарушение барьерной функции кишечника, что проявляется прорывом токсических продуктов в кровоток. Данный способ это не оценивает.

Наиболее адекватно оценивает энтеральную недостаточность у больных перитонитом способ, в котором в плазме крови, а также перитонеальном экссудате, кишечном содержимом определяют концентрацию эндотоксина грамотрицательной микрофлоры при помощи ЛАЛ-теста [5].

Недостатком данного способа является возможность получения ложноположительных результатов в виде повышения содержания эндотоксина грамотрицательной микрофлоры при других воспалительных процессах, при которых этиологическим фактором может быть указанная микрофлора. Способ также не отражает весь пейзаж токсических продуктов, образующихся при кишечной недостаточности и отражающих степень выраженности нарушения барьерной функции кишечника. Недостатком способа является необходимость исследования трех сред: плазмы крови, перитонеального экссудата и кишечного содержимого.

Цель работы – на основе оценки взаимосвязи локальных (кишечник) и организменных гомеостатических расстройств определить выраженность энтеральной недостаточности при остром перитоните.

Поставленная цель достигается тем, что при остром перитоните в раннем послеоперационном периоде исследуют венозную кровь локального кровотока (брыжеечные вены) и венозную кровь на организменном уровне (краниальная полая вена), определяя в них уровень гидрофильных (молекул средней массы) и гидрофобных (по альбумину) токсических продуктов. Это обусловлено тем, что при перитоните, как указано выше, большое внимание уделяется развитию эндогенной интоксикации, которая может приводить к полиорганной недостаточности и смерти больного. Своевременная диагностика и, что более важно, установление роли кишечной недостаточности в интоксикационном процессе при остром перитоните весьма значимы для назначения адекватной терапии по ее быстрой и адекватной коррекции. Результаты такого рода исследований могут оценивать и ее эффективность в динамике лечения и своевременного назначения повторных операций.

Материалы и методы исследования

Проведены опыты на 36 взрослых беспородных половозрелых собаках, которым под тиопентал-натриевым наркозом (0,04 г/кг массы) моделировали перитонит путем введения в брюшную полость 20% каловой взвеси из расчета 0,5 мл/кг массы животного. Через 12 ч (1 группа), 24 ч (2 группа) или 48 ч (3 группа) выполняли лапаротомию, санацию брюшной полости, шов лапаротомной раны. В контрольные сроки (1, 2 и 3 суток) животным выполняли релапаротомию, забор крови общего (из краниальной полой вены) и локального (из брыжеечных вен) кровотока. В послеоперационном периоде животным проводилась антибактериальная (внутримышечные инъекции 2 раза в сутки раствора гентамицина из расчета 0,8 мг/кг массы тела) и инфузионная (внутривенные введения 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного) терапия.

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

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

Исследования проведены в соответствии с этическими требованиями к работе с экспериментальными животными («Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1987 г.), Федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г., «Об утверждении правил лабораторной практики» (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267) и одобрены локальным этическим комитетом.

Полученные цифровые экспериментальные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Вычисления и построение диаграмм, отражающих динамику изученных показателей, совершали с поддержкой программы Microsoft Excel XP. Применен текстовый процессор Microsoft Word XP.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование показало, что в первой группе через 12 ч после моделирования у животных возникал диффузный серозный перитонит. Ранний послеоперационный период после санации брюшной полости протекал гладко. Летальных исходов не было. При релапаротомии выявлена быстрая регрессия воспалительного процесса брюшной полости. Результаты динамики показателей эндогенной интоксикации представлены в табл. 1. Как видно из данных таблицы, при серозном перитоните имеет место развитие синдрома эндогенной интоксикации, наиболее выраженного при моделировании перитонита и на первые сутки эксперимента, что подтверждается ростом уровня МСМ в общем и локальном кровотоке на 84–114 % ($p < 0,05$), снижением уровня общей и эффективной концентрации альбумина на 13–64 % ($p < 0,05$), резерва связывания альбумина на 39–60 % ($p < 0,05$) и существенным увеличением индекса токсичности в 2,9–5,5 раз по сравнению с нормой. В последующий период наблюдения (2, 3 сутки) отмечена динамика, отражающая постепенное снижение выраженности эндотоксикоза, однако показатели сохранялись отличными от нормальных значений. Нами также выявлено, что показатели локального кровотока изменялись более существенно, чем показатели общего кровотока на всех этапах динамического наблюдения.

Таблица 1

Показатели эндогенной интоксикации при серозном перитоните (M ± m)

Показатель	Кровоток	Норма	Модель перитонита	Этапы послеоперационного наблюдения		
				1 сутки	2 сутки	3 сутки
Молекулы средней массы $_{(\lambda = 254\ нм)}$ усл. ед.	ОК	0,38 ± 0,02	0,73 ± 0,02*	*0,81 ± 0,01**	0,73 ± 0,01*	0,59 ± 0,01
	ЛК	**0,43 ± 0,01**	**0,79 ± 0,01***	***0,92 ± 0,02****	**0,79 ± 0,01***	**0,65 ± 0,01**
Молекулы средней массы $_{(\lambda = 280\ нм)}$ усл. ед.	ОК	0,35 ± 0,01	0,67 ± 0,02*	*0,73 ± 0,01**	0,63 ± 0,01*	0,43 ± 0,01*
	ЛК	0,39 ± 0,02	**0,74 ± 0,01***	***0,81 ± 0,01****	**0,70 ± 0,01***	**0,52 ± 0,01***
Общая концентрация альбумина, г/л	ОК	39,75 ± 0,48	34,52 ± 0,43*	33,42 ± 0,37*	32,18 ± 0,39*	37,48 ± 0,35*
	ЛК	38,30 ± 0,62	**31,07 ± 0,29***	*33,12 ± 0,46**	**34,09 ± 0,52***	37,12 ± 0,38
Эффективная концентрация альбумина, г/л	ОК	27,36 ± 0,45	14,68 ± 0,31*	*12,17 ± 0,34**	15,09 ± 0,52*	21,03 ± 0,37*
	ЛК	26,95 ± 0,58	**12,05 ± 0,19***	***9,72 ± 0,45****	**11,34 ± 0,36***	**16,27 ± 0,49***
Резерв связывания альбумина, усл. ед.	ОК	0,69 ± 0,01	0,42 ± 0,01*	*0,36 ± 0,01**	0,47 ± 0,01*	0,56 ± 0,01*
	ЛК	**0,73 ± 0,01**	0,39 ± 0,01*	***0,29 ± 0,01****	**0,33 ± 0,01***	**0,44 ± 0,01***
Индекс токсичности, усл. ед.	ОК	0,46 ± 0,01	1,35 ± 0,01*	*1,75 ± 0,02**	1,13 ± 0,01*	0,78 ± 0,01*
	ЛК	0,44 ± 0,01	**1,58 ± 0,02***	***2,41 ± 0,05****	**2,01 ± 0,04***	**1,28 ± 0,03***

Примечание. Здесь и далее: ОК – общий и ЛК – локальный кровоток; * – достоверность по отношению к норме при $p < 0,05$; жирный шрифт – достоверность разницы между данными общего и локального кровотока при $p < 0,05$; курсив – достоверность разницы между данными этапа модели перитонита и этапа 1 сутки после операции при $p < 0,05$.

Во второй группе через 24 ч после моделирования у животных возникал распространенный серозно-гнойный перитонит. Ранний послеоперационный период после санации брюшной полости протекал поразному. При релапаротомии у 9 животных выявлена регрессия воспалительного процесса брюшной полости, у 3 животных – сохранение или прогрессирование острого перитонита; 2 животных в последующем погибли от прогрессирующего перитонита. Результаты динамики показателей эндогенной интоксикации представлены в табл. 2. Отмечено, что степень выраженности явлений эндогенной интоксикации у животных данной группы была более существенной по сравнению с первой группой и имела сходную динамику в виде наиболее значимого роста показателей эндотоксикоза при моделировании перитонита и на первые сутки эксперимента. Рост уровня МСМ составил при этом 91–113 % ($p < 0,05$), индекса токсичности – 193–448 % ($p < 0,05$) при снижении ОКА на 13–19 % ($p < 0,05$), ЭКА – на 46–64 % ($p < 0,05$), РСА – на 39–60 % ($p < 0,05$). На 2-е и 3-и сутки экспе-

римента наблюдалось снижение уровня токсических продуктов в общем и локальном кровотоке, но так же, как и в первой группе, они не достигали нормальных значений.

Таблица 2

Показатели эндогенной интоксикации при серозно-гнойном перитоните (M ± m)

Показатель	Кровоток	Норма	Модель перитонита	Этапы послеоперационного наблюдения		
				1 сутки	2 сутки	3 сутки
Молекулы средней массы $_{(\lambda = 254\ нм)}$ усл. ед.	ОК	0,38 ± 0,02	0,77 ± 0,03*	*0,84 ± 0,02**	0,76 ± 0,02*	0,64 ± 0,01*
	ЛК	**0,43 ± 0,01**	0,83 ± 0,02*	***0,96 ± 0,03****	**0,84 ± 0,02***	**0,69 ± 0,02***
Молекулы средней массы $_{(\lambda = 280\ нм)}$ усл. ед.	ОК	0,35 ± 0,01	0,70 ± 0,02*	*0,77 ± 0,02**	0,68 ± 0,01*	0,47 ± 0,01*
	ЛК	0,39 ± 0,02	**0,79 ± 0,02***	***0,85 ± 0,01****	**0,75 ± 0,01***	**0,58 ± 0,01***
Общая концентрация альбумина, г/л	ОК	39,75 ± 0,48	32,73 ± 0,39*	*31,05 ± 0,34**	30,12 ± 0,33*	35,07 ± 0,42*
	ЛК	38,30 ± 0,62	**29,92 ± 0,25***	30,72 ± 0,45*	30,98 ± 0,41*	33,68 ± 0,52*
Эффективная концентрация альбумина, г/л	ОК	27,36 ± 0,45	12,31 ± 0,27*	*10,72 ± 0,29**	13,68 ± 0,45*	19,30 ± 0,34*
	ЛК	26,95 ± 0,58	**10,03 ± 0,15***	***8,12 ± 0,35****	**9,24 ± 0,31***	**14,33 ± 0,42***
Резерв связывания альбумина, усл. ед.	ОК	0,69 ± 0,01	0,37 ± 0,01*	0,34 ± 0,01*	0,45 ± 0,01*	0,55 ± 0,01*
	ЛК	**0,73 ± 0,01**	**0,33 ± 0,01***	***0,26 ± 0,01****	**0,30 ± 0,01***	**0,43 ± 0,01***
Индекс токсичности, усл. ед.	ОК	0,46 ± 0,01	1,66 ± 0,03*	*1,89 ± 0,02**	1,20 ± 0,02*	0,82 ± 0,01*
	ЛК	0,44 ± 0,01	**1,98 ± 0,05***	***2,78 ± 0,05****	**2,35 ± 0,04***	**1,36 ± 0,02***

Таблица 3

Показатели эндогенной интоксикации при гнойно-фибринозном перитоните (M ± m)

Показатель	Кровоток	Норма	Модель перитонита	Этапы послеоперационного наблюдения		
				1 сутки	2 сутки	3 сутки
Молекулы средней массы $_{(\lambda = 254\ нм)}$ усл. ед.	ОК	0,38 ± 0,02	0,85 ± 0,05*	0,91 ± 0,02*	0,95 ± 0,02*	0,97 ± 0,02*
	ЛК	**0,43 ± 0,01**	0,94 ± 0,03*	**1,02 ± 0,03***	**1,07 ± 0,04***	**1,12 ± 0,05***
Молекулы средней массы $_{(\lambda = 280\ нм)}$ усл. ед.	ОК	0,35 ± 0,01	0,78 ± 0,02*	0,85 ± 0,04*	0,92 ± 0,03*	0,99 ± 0,05*
	ЛК	0,39 ± 0,02	**0,87 ± 0,03***	0,95 ± 0,05*	0,98 ± 0,04*	1,07 ± 0,03*
Общая концентрация альбумина, г/л	ОК	39,75 ± 0,48	30,52 ± 0,35*	*28,03 ± 0,29**	26,15 ± 0,31*	24,53 ± 0,40*
	ЛК	38,30 ± 0,62	**28,19 ± 0,21***	***25,89 ± 0,27****	**24,08 ± 0,19***	**22,84 ± 0,23***
Эффективная концентрация альбумина, г/л	ОК	27,36 ± 0,45	10,15 ± 0,18*	*8,36 ± 0,14**	7,52 ± 0,20*	6,13 ± 0,17*
	ЛК	26,95 ± 0,58	**7,89 ± 0,13***	***6,55 ± 0,28****	**6,03 ± 0,24***	**5,27 ± 0,18***
Резерв связывания альбумина, усл. ед.	ОК	0,69 ± 0,01	0,33 ± 0,01*	*0,30 ± 0,01**	0,29 ± 0,01*	0,25 ± 0,01*
	ЛК	**0,73 ± 0,01**	**0,28 ± 0,01***	***0,25 ± 0,01****	**0,23 ± 0,01***	**0,20 ± 0,01***
Индекс токсичности, усл. ед.	ОК	0,46 ± 0,01	2,01 ± 0,05*	*2,35 ± 0,03**	2,48 ± 0,07*	3,00 ± 0,06*
	ЛК	0,44 ± 0,01	**2,57 ± 0,04***	***2,95 ± 0,06****	**2,99 ± 0,05***	**3,33 ± 0,08***

Результаты исследования в третьей группе показали, что через 48 ч после моделирования у животных возникал распространенный гнойно-фибринозный перитонит. Отмечены выраженные воспалительные явления со стороны кишечника. Ранний послеоперационный период после санации брюшной полости протекал тяжело. При релапаротомии у 8 животных выявлено прогрессирование воспалительного процесса брюшной полости, у 4 животных – сохранение или уменьшение воспалительного процесса; 6 животных в последующем погибли от прогрессирующего перитонита. Результаты динамики показателей эндогенной интоксикации представлены в табл. 3. Как видно из данных табл. 3, показатели эндогенной интоксикации при гнойно-фибринозном

перитоните отличались тенденцией к росту с 1-х по 3-и сутки динамического наблюдения, свидетельствуя о прогрессировании заболевания. Уровень МСМ возрастал на 119–146 % ($p < 0,05$), ИТ – на 337–657 % ($p < 0,05$) при достоверном снижении ОКА, ЭКА и РСА.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований, с одной стороны, подтвердили развитие кишечной недостаточности при остром перитоните и об этом в первую очередь свидетельствует сравнительно больший уровень токсических продуктов гидрофильной и гидрофобной природы в оттекающей от кишечника крови, по сравнению с организменным уровнем. С другой стороны, получены доказательства, что течение (прогрессирование) воспалительного процесса сопряжено с кишечной недостаточностью, которую впервые удалось определить количественно.

Выводы

1. Сравнительная оценка уровня токсических продуктов в плазме крови общего и органного (оттекающего от кишечника) кровотока в ближайшие сроки послеоперационного периода позволяет точно определить «вклад» кишечной недостаточности в насыщение организма токсическими продуктами.

2. Оценка эндогенной интоксикации в оттекающей от кишечника крови фактически по всему спектру токсических продуктов (гидрофильной природы (по уровню молекул средней массы), гидрофобной и амфифильной природы (по насыщенности лигандов молекул альбумина токсинами)) позволяет наиболее полно и адекватно определить выраженность кишечной недостаточности.

3. Существенное повышение или сохранение высокой мезентерико-кавальной разницы уровня токсических продуктов свидетельствует о неэффективной терапии острого перитонита и сохранении энтеральной недостаточности.

Список литературы

1. Жидовинов А.А., Алешин Д.А., Чукарев С.В., Коробова А.А. Способ ранней диагностики стадии энтеральной недостаточности распространенного перитонита у детей // Патент на изобретение: заявка № 2006116447 (018773).

2. Завада Н.В., Гаин Ю.М., Леонович С.И. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции. – Минск.: ООО Юнипресс, 2001. – 249 с.

3. Купцова М.Ф., Васильков В.Г., Бегунов В.А., Чернова Т.В. Интенсивная терапия гнойно-септических заболеваний // Материалы четвертого Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. – М., 1994. – С. 203–204.

4. Лузин В.В. Хирургические аспекты синдрома энтеральной недостаточности: автореф. дис. …канд. мед. наук. – Саратов, 1997. – 22 с.

5. Миронов А.В. Синдром кишечной недостаточности при распространенном перитоните: диагностика и методы энтеральной коррекции: автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2011. – 15 с.

6. Пятаев Н.А., Котлов И.С., Бояринов Г.А., Кузин В.В. Диагностическое и прогностическое значение различных маркеров эндогенной интоксикации при перитоните // Эфферентная терапия. – 2002. – Т.8. – № 2. – С. 49–52.

7. Чернов В.Н. Перитонит, абдоминальный сепсис – общие причины. Патогенетическое лечение. – Материалы V Российского научного форума «Хирургия 2004». – М., 2004. – С. 250–254.

8. Cheatham M.L. Intra-abdominalbypertension and abdominal compartment syndrome. – New Horiz. – 1999. – № 7. – P. 96–115.

9. Reinhart K., Meisner M. Diagnosis of sepsis: Novel and Conventional Parameters. Advances in Sepsis. – 2001. – Vol. 1 (2). – P. 42–51.

References

1. Zhidovinov A.A., Aleshin D.A., Chukarev S.V., Korobova A.A. *Sposob rannej diagnostiki stadii jenteral'noj nedostatochnosti rasprostranennogo peritonita u detej* // Patent na izobretenie: zajavka no. 2006116447 (018773).

2. Zavada N.V., Gain Ju.M., Leonovich S.I. *Immunnyj status pri peritonite i puti ego patogeneticheskoj korrekcii*. Minsk.: OOO Junipress, 2001. 249 p.

3. Kupcova M.F., Vasil'kov V.G., Begunov V.A., Chernova T.V. *Intensivnaja terapija gnojno-septicheskih zabolevanij* // Materialy chetvertogo Vserossijskogo sezda anesteziologov i reanimatologov. Moskva. 1994. pp. 203–204.

4. Luzin V.V. *Hirurgicheskie aspekty sindroma jenteral'noj nedostatochnosti*: Avtoref. diss. …kand. med. nauk. Saratov, 1997. 22 p.

5. Mironov A.V. *Sindrom kishechnoj nedostatochnosti pri rasprostranennom peritonite: diagnostika i metody jenteral'noj korrekcii*. Avtoref. diss. … kand. med. nauk. M., 2011. 15 pp.

6. Pjataev N.A., Kotlov I.S., Bojarinov G.A., Kuzin V.V. *Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie razlichnyh markerov jendogennoj intoksikacii pri peritonite* // Jefferentnaja terapija. 2002. T.8. no. 2. pp. 49–52.

7. Chernov V.N. *Peritonit, abdominal'nyj sepsis obshhie prichiny. Patogeneticheskoe lechenie*. Materialy V Rossijskogo nauchnogo foruma «Hirurgija 2004». M., 2004. pp. 250–254.

8. Cheatham M.L. *Intra-abdominalbypertension and abdominal compartment syndrome*. New Horiz. 1999. no. 7. pp. 96–115.

9. Reinhart K., Meisner M. *Diagnosis of sepsis: Novel and Conventional Parameters. Advances in Sepsis*. 2001. Vol. 1 (2). pp. 42–51.

Рецензенты:

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

Саушев И.В., д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 02.12.2014.

УДК 616.714-001:616.831-053.2/.5

СОЧЕТАННАЯ ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВАЯ ТРАВМА У ДЕТЕЙ КАК ФАКТОР НАРУШЕНИЯ НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Волков Е.В., Карпов С.М., Гандылян К.С., Гольтяпина И.А., Караков К.Г., Апагуни А.Э.

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, e-mail: karpov25@rambler.ru

Проведенное клинико-нейрофизиологическое обследование 61 ребенка после СЧЛТ в комбинации с ушибом головного мозга легкой степени позволило выявить преобладание в клинической картине наличия рассеянной церебральной микросимптоматики и общемозговых проявлений. Электроэнцефалографическое исследование (в остром периоде, спустя 3–6 месяцев и в отдаленном периоде – спустя год и более) позволило уточнить, что на протяжении всего восстановительного периода после СЧЛТ отмечались диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга с вовлечением преимущественно стволовых и диэнцефальных структур. Проведенное ВЗП исследование уточнило, что разные периоды СЧЛТ характеризуются нарушением нейродинамических процессов в виде удлинения латентного периода и изменения показателей амплитуды волны N1-P2. Данный факт расценен нами как наличие длительного процесса демиелинизации, происходящего после травмы и аксональных нарушений. Полученные результаты позволяют объективизировать патофизиологические процессы, происходящие в ЦНС, как в остром, так и в отдаленном периоде СЧЛТ у детей. Результаты исследования могут быть использованы в решении клинико-диагностических задач, возникающих при уточнении нейрофизиологического состояния головного мозга у детей после перенесенной сочетанной черепно-лицевой травмы.

Ключевые слова: сочетанная черепно-лицевая травма, нейротравма, ЭЭГ, вызванные потенциалы

COMBINED CRANIOFACIAL TRAUMA IN CHILDREN, AS A FACTOR IN BREACH NEURODYNAMIC PROCESSES BRAIN

Volkov E.V., Karpov S.M., Gandylyan K.S., Goltyapina I.A., Karakov K.G., Apaguni A.E.

Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: karpov25@rambler.ru

A study of clinical and neurophysiological examination of 61 children after SCHLT in combination with brain contusion mild revealed the predominance of the clinical picture of the presence of diffuse cerebral mikrosimptomatiki and general cerebral manifestations. Electroencephalographic study (in the acute period, after 3–6 months, and in the long term – after a year or more) served to clarify that during the entire recovery period after SCHLT observed diffuse changes brain activity involving mainly stem and diencephalic structures. CDW conducted a study clarified that the different periods SCHLT characterized as a violation of the neurodynamic processes lengthening of the latent period and the changes in the indices of the wave amplitude N1-P2. This fact is regarded by us as the presence of a long process of demyelination occurring after injury and axonal disorders. The results allow to objectify the pathophysiological processes in the CNS, both in acute and in the long term combined craniofacial trauma in children. The research results can be used in solving clinical diagnostic problems arising in the refinement of neurophysiological state of the brain in children after undergoing combined craniofacial trauma.

Keywords: concomitant craniofacial trauma, neurotrauma, EEG, evoked potentials

Сочетанная черепно-лицевая травма (СЧЛТ) занимает особое место среди детского нейротравматизма. По мнению ряда авторов [1, 2, 9, 10] только нейротравмы среди детей встречаются в 25–45% случаев. В отдаленном периоде независимо от тяжести перенесенной травмы у 40–60% больных отмечаются стойкие органические и функциональные расстройства нервной системы, которые могут приводить к стойкой инвалидизации [1, 9, 10]. В то же время диагностика неврологических нарушений при детской сочетанной черепно-лицевой травме всегда сложна. Следует принять во внимание, что диагностика нейротравмы при травме челюстно-лицевой области нередко не диагностируется, т.к. ведущую клиническую роль в этом случае играют проявления самой челюстно-лицевой травмы [6, 7, 11, 12] и ее субъективные проявления. В этой связи представляло интерес исследование клинико-нейрофизиологических показателей состояния головного мозга в остром и отдаленном периоде у детей, перенесших сочетанную черепно-лицевую травму.

Цель исследования: состояние клинико-неврологических нарушений и динамики нейрофизиологических показателей в остром и отдаленном периоде у детей, перенесших сочетанную черепно-лицевую травму, для улучшения последующей диагностики.

Материал и методы исследования

Под наблюдением отделения челюстно-лицевой хирургии в возрасте от 13–16 лет находились школьники (n = 61), перенесшие сочетанную черепно-лицевую травму в виде сотрясения головного мозга. Среди них – 49 мальчиков и 12 девочек, средний возраст которых составил 14,31 ± 3,7. В 36 % случаев СЧЛТ протекала без потери сознания у детей. Более половины всех травм (54 %) явились следствием уличных происшествий, из них дорожно-транспортные составили 33 %. В 18 % случаев ЧМТ явилась следствием спортивных травм. Представлено на рис. 1.

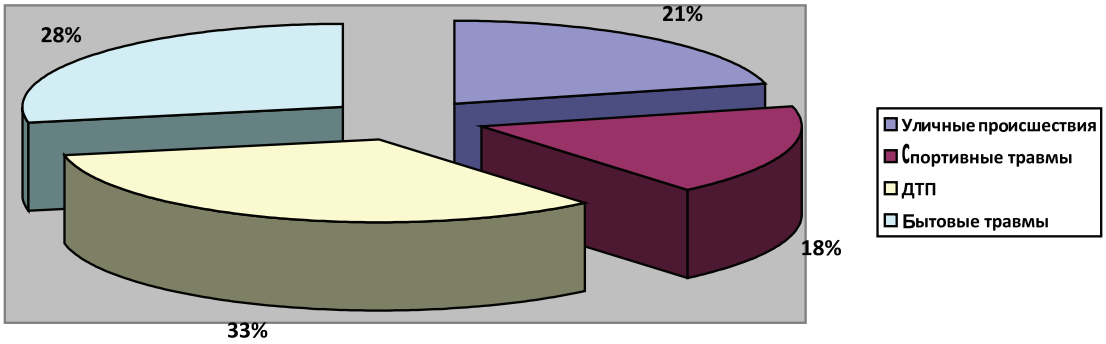


Рис. 1. Распределение пострадавших детей с сочетанной черепно-лицевой травмой по характеру травм (в %)

Проводилось подробное клиническое и нейрофизиологическое обследование с использованием электроэнцефалографии (ЭЭГ) в остром периоде СЧЛТ и в отдаленном периоде (более одного года после травмы) и метода вызванных зрительных потенциалов (ВЗП) на вспышку. Нейрофизиологическое исследование проводилось в первые 10 дней после травмы. Контрольную группу составили 25 практически здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу. Нейрофизиологическое исследование (ЭЭГ, ВЗП) проводилось на приборе «Нейро-Спектр-3М» производства фирмы «НейроСофт» с компьютерной обработкой.

ЭЭГ проводилось по стандартной методике [4, 5, 8]. Проводили визуальный и компьютерный анализ 8 монополярных отведений: Fp1, Fp2, C3, C4, T3, T4, O1, O2 по международной схеме «10–20 %», референт – электрод на мочке ипсилатерального уха. Эпоха анализа составляла 4 секунды при частоте дискретизации 250 в 1 с. Спектр плотности мощности в каждом отведении, нормированный на собственную мощность суммарной ЭЭГ, анализировали с шагом 0,125 ГЦ в интервале от 0,5 до 40 Гц. Заземляющий электрод устанавливался на лобный полюс – Fpz при импедансе не более 40 кОм. Определяли следующие частотные диапазоны ЭЭГ: δ – 0,5–3,5 Гц, θ – 4–7 Гц, α –8–13 Гц, β1 – 14–20 Гц, β2 – 21–35 Гц.

Вызванные зрительные потенциалы, позволяющие проследить проведение нервного импульса по зрительным волокнам (от ганглиозных клеток сетчатки, далее – зрительный нерв, через зрительный тракт и структуры среднего мозга и до коры мозга) и дать количественную оценку функционального состояния зрительного анализатора, проводились по стандартной методике [3, 13]. Активный электрод размещался над затылочной областью O2, O1 международной схемы «10–20 %» и заземляющий электрод на лбу (в точке Fpz). Ипсилатеральные ушные электроды A2 и A1, Fz. Импеданс под электродами составлял не более 10 кОм. Стимуляция проводилась с помощью вспышки поочередно с закрытыми глазами в положении сидя. Эпоха анализа – 500 мс. Число усреднений – около 70, но в зависимости от уровня сигнала, подача стимулов могла прекращаться при 60. Оценивались поздние компоненты ответа, свыше 100 мс. При обозначении использовались последовательная нумерация для негативных N (N1, N2 и т.д.) и позитивных P (P1, P2 и т.д.) пиков. Проводился анализ основного компонента P2 с латентным периодом – 100 мс (P100) и амплитудой N1–P2 – 10 мкВ [3]. Преимуществом вспышечного стимула у детей является меньшая зависимость компонентов ВП от рефрактерности и остроты зрения, что является важным при обследовании детей. Данная методика позволяет игнорировать остроту зрения и внимание ребенка при обследовании. При регистрации ЭЭГ и ВЗП учитывалось эмоциональное состояние ребенка, внимание и уровень бодрствования.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-неврологическое обследование детей с СЧЛТ позволило выделить следующие синдромы: вегетативная дистония, общемозговой синдром и синдром рассеянной церебральной микросимптоматики и их сочетание.

Общемозговой синдром был установлен у 31 (50,8 %) пострадавших. Данный синдром характеризовался жалобами на головную боль, чувством тошноты, реже рвоты, общим недомоганием, быстрой утомляемостью.

Синдром рассеянной церебральной микросимптоматики был вторым по выявляемости и диагностирован в 22 (36,1 %) случаях. В структуре данного синдрома наблюдались глазодвигательнные расстройства, легкая недостаточность VII и XII пар черепных нервов, негрубые вестибулярные и статоатактические расстройства. Эти

симптомы отличались умеренной стойкостью и регрессировали по ходу восстановительного периода.

Синдром вегетативной дистонии был диагностирован у 8 (13,3%) детей и характеризовался вегетативными нарушениями смешанного характера. Следует признать, что вегетативные проявления были выявлены практически у всех пострадавших детей, но в 13% случаях вегетативные проявления доминировали. Внешний вид больного до операции и после представлен на рис. 2 и 3.

Рис. 2. Внешний вид больного до операции после СЧЛТ

Рис. 3. Внешний вид больного после операции

Наиболее доступным методом оценки функционального состояния мозга как единой функциональной системы организма, является электроэнцефалограмма. ЭЭГ отражает суммарные изменения кровообращения, ликвородинамики и обменных процессов [3]. В нашей работе мы использовали наиболее частый метод оценки изменений ЭЭГ, а именно описательно-визуальный [4].

По данным ЭЭГ у всех больных с общемозговым синдромом в остром периоде СЧЛТ наблюдались изменения основных ритмов ЭЭГ с учетом возрастных особенностей. На ЭЭГ регистрировались диффузные нарушения корковой ритмики со снижением регулярности основного физиологического ритма. Межзональные различия имели выраженную тенденцию к сглаживанию с увеличением мощности β-диапазона частотного спектра. Патологические изменения проявлялись в виде неравномерности амплитуд и периодов альфа-волн, более выраженными нарушениями модуляции и пространственного распределения по амплитудным показателям, увеличение частоты ритма в 1,7 раза. Фотостимуляция вызывала десинхронизацию основных ритмов ЭЭГ, что в свою очередь указывало на повышение процессов активации коры.

Результаты ВЗП в остром периоде при общемозговом синдроме ($n = 19$) по наиболее постоянному показателю Р2 (Р100) позволили выявить достоверное ($p < 0,05$) увеличение латентного периода справа и слева в сравнении с контрольной группой (Р2 – 117,3 ± 2,65 мс слева; 119,3 ± 2,32 мс справа). Амплитудный анализ волны Р2 показал, что в остром периоде СЧЛТ усиление силы ответа слева и справа на предъявляемый стимул было достоверно ($p < 0,05$) выше контроля (соответственно – 10,7 ± 1,49 мкВ, контроль 5,3 ± 1,22 мкВ).

У больных с синдромом рассеянной церебральной микросимптоматики преобладала ЭЭГ с доминированием α- и β-активности с наслаивающейся медленноволновой активностью θ- и δ-диапазонов. Регистрировались спонтанные паттерны по мощности разных частотных диапазонов. В данной группе больных чаще были отмечены вспышки генерализованных билатерально-синхронных θ- и δ- волн. Данные вспышки возникали постоянно, усиливаясь при нагрузочных пробах (гипервентиляция), либо возникали периодически. Судя по литературным данным, данная патологическая активность тем регулярнее и симметричнее, чем ниже в стволе локализуется патологический фокус [4]. В этой группе результаты ВЗП ($n = 23$) были наиболее выраженными по основным показателям и достоверно ($p < 0,05$) отличались от таковых контрольной группы. Полученные результаты отражали наиболее выраженные изменения ЛП (Р2 – 122,4 ± 2,73 мс слева; 127,3 ± 3,8 мс справа) в сравнении с другими

синдромами. Данные ЭЭГ и ВЗП согласуются с клиническими проявлениями, которые сопоставимы при данном синдроме с учетом вовлеченных структур в патологический процесс.

Амплитуда волны Р2 в этой группе пострадавших детей показала, что в остром периоде имело место усиление силы ответа на предъявляемый стимул (9,0 ± 1,33 мкВ слева; 10,1 ± 1,03 мкВ справа; контроль – 5,3 ± 1,22 мкВ слева). Необходимо заметить, что при данном синдроме этот показатель был наиболее выраженным, что указывало на ирритацию коры и структур, формирующих ответ на предъявляемый стимул.

Измененные показатели ЭЭГ у больных детей с СЧЛТ этой группы регистрировались спустя 3 месяца после травмы в виде редких вспышек генерализованных билатерально-синхронных θ- и δ-волн, сглаженность зональных различий. У 4 больных состояние ритмики практически не изменилось в сравнении с острым периодом, что также сопоставлялось с клиническими данными, где предъявлялись жалобы на периодическое чувство тошноты при физических нагрузках, быструю утомляемость, нарушение сна и снижение концентрации внимания на занятиях.

При синдроме вегетативной дистонии изменения ЭЭГ не носили значимых изменений. В данной группе регистрировались легкие диффузные нарушения корковой ритмики со снижением регулярности основного физиологического ритма. Сглаженность межзональных различий прослеживалась у данных больных менее значительно. Регистрировались редкие паттерны медленно-волновой активности с усилением спектральной мощности, возникающие преимущественно при гипервентиляции. Фотостимуляциия в спектре низких частот не приводила к значимым изменениям ЭЭГ. Количественные характеристики по данным ВЗП (n = 16) при данном синдроме позволили выявить увеличение латентного периода в сравнении с контролем (Р2 – 110,1 ± 3,92 мс слева; 111,4 ± 2,39 мс справа). ЛП при этом синдроме изменялся незначительно и не носил достоверный характер.

Полученные при сочетанном визуальном и спектральном анализе данные позволили выделить несколько вариантов ЭЭГ, которые, по-видимому, можно рассматривать как корреляты разных фаз нейродинамической реакции головного мозга при СЧЛТ с нарушением внутричерепного гомеостаза, ликвородинамики и нейрофизиологических процессов.

В отдаленном периоде СЧЛТ преимущественно у детей с синдромом РЦМС и общемозговым синдромом развивалась патологически измененная биоэлектрическая активность головного мозга. Данные изменения были представлены в виде диффузно уплощенной ЭЭГ с нечетким и не стабильным α-ритмом. Наблюдались изменения, связанные с нарушением и сглаживанием зонального распределения. Как правило, это сочеталось с жалобами больных на быструю утомляемость, сонливость, снижение концентрации, что также свидетельствовало о неполноценности активирующих неспецифических срединных структур мозга с процессами десинхронизации, что согласуется с результатами других авторов [8].

Показатели ВЗП достоверно ($p < 0,05$) в 68 % случаев отличались от результатов контрольной группы. Наиболее значимыми изменениями в остром периоде СЧЛТ оказались показатели ЛП преимущественно поздних компонентов ВП у детей с синдромом рассеянной церебральной микросимптоматики.

В отдаленном периоде показатели ЛП ВЗП были изменены у 35 %, что указывало на стойкие и длительные посттравматические нарушения у детей после перенесенной СЧЛТ.

Анализ больных, состоявших на диспансерном неврологическом учете, позволил отметить, что более чем в 50 % случаев дети отмечали значительное улучшение и предъявляли жалобы различного характера лишь при изменении метеоусловий, физических или умственных нагрузках.

Заключение

Таким образом, проведенное клинико-нейрофизиологическое обследование детей после СЧЛТ с ушибом головного мозга легкой степени позволило выявить преобладание в клинической картине наличие рассеянной церебральной микросимптоматики и общемозговой симптоматики. Электроэнцефалографическое исследование (в остром периоде, спустя 3-6 месяцев и в отдаленном периоде – спустя год и более) позволило уточнить, что на протяжении всего восстановительного периода после СЧЛТ отмечались диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга с вовлечением преимущественно стволовых и диэнцефальных структур. Проведенное ВЗП исследование уточнило, что разные периоды СЧЛТ характеризуются нарушением нейродинамических процессов в виде удлинения латентного периода и изменения показателей амплитуды волны N1-P2. Данный факт расценен нами как наличие длительного процесса демиелинизации, происходящего после травмы и аксональных нарушений.

Полученные результаты позволяют объективизировать патофизиологические процессы, происходящие в ЦНС, как в остром, так и в отдаленном периоде СЧЛТ у детей. Результаты исследования могут быть использованы в решении клинико-диагностических задач, возникающих при уточнении нейрофизиологического состояния головного мозга у детей после перенесенной сочетанной черепно-лицевой травмы.

Список литературы

1. Бадалян Л.О. Неврологические аспекты закрытой черепно-мозговой травмы // Вестник. АМН СССР. – 1984. – № 12. – С. 12–16.

2. Воскресенская О.Н., Гусев Е.И., Шоломов И.И. Неврологические аспекты сотрясения головного мозга. – Саратов: Изд. Саратовского гос. мед. университета, 2003 – С. 172.

3. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – Таганрог: ТРТУ 1997.

4. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии – Таганрог: Изд-во Таганрогского РТУ. – 1996.

5. Иванов Л.Б. Прикладная компьютерная электроэнцефалография. – М.: АОЗТ «Антидор», 2000. – 256 с.

6. Карпов С.М., Гандылян К.С., Суюнова Д.Д., Елисеева Е.В., Христофорандо Д.Ю., Волков Е.В., Карпова Е.Н. Механизмы адаптации у больных с сочетанной черепно-лицевой травмой // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 3 (145). – С. 61–65.

7. Карпов С.М., Батурин В.А., Христофорандо Д.Ю., Шарипов Е.М., Абидокова Ф.А. Нейрофизиологическое и иммунологическое течение травмы челюстно-лицевой области при легкой черепно-мозговой травме.// Клиническая неврология. – 2011. – № 1. – С. 3–6.

8. Карпов С.М., Шарай Е.А. Электроэнцефалографические показатели у детей с разными формами закрытой черепно-мозговой травмы. Проблемы экспертизы в медицине. – 2008. – Т. 08. – № 29–1. – С. 15–17.

9. Карпов С.М., Мосиенко Е.М. Изучение вызванных потенциалов Р300 в разные периоды закрытой черепно-мозговой травмы у детей разных возрастных групп. Клиническая неврология. – 2008. – № 4. – С. 10–12.

10. Ульянченко М.И., Ходжаян А.Б., Апагуни А.Э., Карпов С.М., Назарова Е.О., Шишманиди А.К., Сергеев И.И., Власов А.Ю. Анализ дорожно-транспортного травматизма у жителей г. Ставрополя // Фундаментальные исследования. – 2013, – № 5(2). – С. 427–430.

11. Христофорандо Д.Ю., Карпов С.М., Батурин В.А., Гандылян К.С. Особенности течения сочетанной челюстно-лицевой травмы // Институт стоматологии. – 2013. – № 2 (59). – С. 59–61.

12. Izhaeva F., Sukhinin M., Eliseeva E., Suyunova D., Karpov S. Craniofacial trauma and its influence on the psychoneurotic status of the patient // European Science and Technology: Materials of the vii international research and practice conference 2014, April 23th – 24th, – Vol. I. Publishing office Vela Verlag Waldkraiburg – Munich – Germany 2014. – P. 561–563.

13. Karpov S.M., Gerasimova M.M. Evoked potential in diagnostic of craniocerbral trauma in children. European Journal of Neurology. 2006. Т. 13. С. 1343.

References

1. Badaljan L.O. Nevrologicheskie aspekty zakrytoj cherepno-mozgovoj travmy // Vestnik. AMN SSSR. 1984. no. 12. pp. 12–16.

2. Voskresenskaja O.N., Gusev E.I., Sholomov I.I. Nevrologicheskie aspekty sotrjasenija golovnogo mozga. Saratov: Izd. Saratovskogo gos. med. universiteta, 2003 pp. 172.

3. Gnezdickij V.V. Vyzvannye potencialy mozga v klinicheskoj praktike. Taganrog: TRTU 1997.

4. Zenkov L.R. Klinicheskaja jelektrojencefalografija s jelementami jepileptologii Taganrog: Izd-vo Taganrogskogo RTU. 1996.

5. Ivanov L.B. Prikladnaja komp'juternaja jelektrojencefalografija. M.: AOZT «Antidor», 2000. 256 p.

6. Karpov S.M., Gandyljan K.S., Sujunova D.D., Eliseeva E.V., Hristoforando D.Ju., Volkov E.V., Karpova E.N. Mehanizmy adaptacii u bol'nyh s sochetannoj cherepno-licevoj travmoj // Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2014. no. 3 (145). pp. 61–65.

7. Karpov S.M., Baturin V.A., Hristoforando D.Ju., Sharipov E.M., Abidokova F.A. Nejrofiziologicheskoe i immunologicheskoe techenie travmy cheljustno-licevoj oblasti pri legkoj cherepno-mozgovoj travme // Klinicheskaja nevrologija. 2011. no. 1, pp. 3–6.

8. Karpov S.M., Sharaj E.A. Jelektrojencefalograficheskie pokazateli u detej s raznymi formami zakrytoj cherepno-mozgovoj travmy. Problemy jekspertizy v medicine. 2008. T. 08. no. 29–1. pp. 15–17.

9. Karpov S.M., Mosienko E.M. Izuchenie vyzvannyh potencialov R300 v raznye periody zakrytoj cherepno-mozgovoj travmy u detej raznyh vozrastnyh grupp. Klinicheskaja nevrologija. 2008. no. 4. pp. 10–12.

10. Ul'janchenko M.I., Hodzhajan A.B., Apaguni A.Je., Karpov S.M., Nazarova E.O., Shishmanidi A.K., Sergeev I.I., Vlasov A.Ju. Analiz dorozhno-transportnogo travmatizma u zhitelej g. Stavropolja // Fundamental'nye issledovanija. 2013, no. 5(2). pp. 427–430.

11. Hristoforando D.Ju., Karpov S.M., Baturin V.A., Gandyljan K. S. Osobennosti techenija sochetannoj cheljustno-licevoj travmy // Institut stomatologii. 2013; no. 2 (59). pp. 59–61.

12. Izhaeva F., Sukhinin M., Eliseeva E., Suyunova D., Karpov S. Craniofacial trauma and its influence on the psychoneurotic status of the patient // European Science and Technology: Materials of the vii international research and practice conference 2014, April 23th 24th, Vol. I. Publishing office Vela Verlag Waldkraiburg Munich Germany 2014. pp. 561 563.

13. Karpov S.M., Gerasimova M.M. Evoked potential in diagnostic of craniocerbral trauma in children. European Journal of Neurology. 2006. T. 13. pp. 1343.

Рецензенты:

Христофорандо Д.Ю., д.м.н., доцент, заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии, Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь;

Долгова И.Н., д.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 02.12.2014.

УДК 616.317-018.73-07-08(021)

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Гажва С.И., Дятел А.В.

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, e-mail: lady.dyatel@mail.ru

Обозначена проблема достаточно высокой распространённости и интенсивности заболеваний слизистой оболочки красной каймы губ в стране, а также отсутствие достоверной информации о данной патологии у взрослого населения Нижегородской области. Целью настоящего исследования была оценка распространённости патологических состояний слизистой оболочки красной каймы губ у населения Нижегородской области по данным обращаемости. Представлены результаты эпидемиологического обследования пациентов с поражениями слизистой оболочки красной каймы губ, основанные на принципах доказательной медицины и законченности диагностики. Дана характеристика структуры заболеваемости слизистой оболочки красной каймы губ в зависимости от возраста и гендерных признаков. В настоящем исследовании принимали участие 700 человек, посетивших стоматологический кабинет в период с 2011 по 2013 годы. Результаты исследования показали, что изменения красной каймы губ выявлены у 266 пациентов (в 38% случаев), причём только в 4,29% случаев пациенты обращались непосредственно с жалобами на данную патологию. Эксфолиативный хейлит встречался наиболее часто (31,58% случаев), затем – метеорологический хейлит (23,68%), гландулярный хейлит (21,05%), лимфоэдематозный макрохейлит (12,41%), хроническая рецидивирующая трещина губы (6,02%), ангулярный хейлит (5,26%).

Ключевые слова: заболевания слизистой оболочки красной каймы губ, хейлиты, распространённость

PREVALENCE RATE OF THE DISEASE OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE RED PORTION AMONG ADULT POPULATION IN NIZHEGORODSKY REGION

Gazhva S.I., Dyatel A.V.

Nizhniy Novgorod State Medical Academy, Nizhniy Novgorod, e-mail: lady.dyatel@mail.ru

Quite a high prevalence rate of the disease of the mucous membrane of the red portion is indicated in the country, and also there is not any reliable information about this pathology among adult population in Nizhegorodsky region. The research objective is to access the prevalence rate of pathological condition of the mucous membrane of the red portion among adult population in Nizhegorodsky region according to the appealability data. There are presented the results of the epidemiological survey of the patients with the disease of the mucous membrane of the red portion, based on the principles of evidentiary medicine and completeness of diagnosis. It is described how the morbidity patterns of the mucous membrane of the red portion depend on the age and gender. Seven hundred people took part in this research; all of them visited the dental room in the period from 2011 to 2013. The research results have shown that changes of the red portion are identified in 266 patients (38% of the cases), and only in 4,29% of the cases the patients consulted the doctor complaining about this pathology. Cheilitis exfoliativa occurred more often (31,58% of the cases), then – meteorological cheilitis (23,68%), cheilitis glandularis (21,05%), lymphomatosis macrocheilitis (12,41%), chronic recurrent labial fissure (6,02%), angular cheilitis (5,26%).

Keywords: disease of the mucous membrane of the red portion, cheilitis, prevalence rate

Заболевания слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ в настоящее время являются важной проблемой современной стоматологии, так как их диагностика составляет значительные трудности, а лечение данной патологии не всегда является успешным. Не менее важен социальный аспект проблемы, так как поражение лица, в частности губ, неблагоприятно сказывается на качестве жизни пациентов [1, 3, 5].

Что касается распространённости среди взрослого населения заболеваний губ, то в доступной нам литературе они не совсем освещены, носят противоречивый характер и касаются в основном статистики у детей [4].

Эффективным методом исследования распространённости стоматологической заболеваемости среди населения, по данным ВОЗ является эпидемиологическое обследование. На территории Нижегородской области такое обследование последний раз было проведено в 2008 году. Однако полученные результаты не сформировали чёткую структуру стоматологической заболеваемости слизистой оболочки полости рта в зависимости от пола и возраста у населения, не сделан акцент на выявление заболеваний слизистой оболочки красной каймы губ. Это говорит об актуальности проведённого нами данного исследования [2].

Цель исследования – оценка распространённости заболеваний слизистой оболочки красной каймы губ у пациентов, посетивших врача-стоматолога в период

с 2011 по 2013 годы, и изучение их структуры в зависимости от пола и возраста.

Материалы и методы исследования

В результате исследования на базе кафедры стоматологии ФПКВ ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России было проведено эпидемиологическое обследование, согласно рекомендациям ВОЗ, 700 пациентов обоего пола в возрасте 21–75 лет, проживающих на территории Нижнего Новгорода и Нижегородской области и посетивших кафедру в период с октября 2011 года по ноябрь 2013 года. Согласно возрасту все пациенты были разделены на 4 группы:

1 группа – пациенты обоего пола в возрасте 21–34 лет – 152 человека;,

2 группа – пациенты обоего пола в возрасте 35–44 лет – 189 человек;

3 группа – пациенты обоего пола в возрасте 45–64 лет – 274 человека;

4 группа – пациенты обоего пола в возрасте 65–75 лет – 85 человек.

Все данные фиксировались в карте, специально разработанной для данного эпидемиологического обследования.

Все пациенты предварительно прошли анкетирование и опрос с целью выявления вредных привычек, таких как курение, употребление алкоголя, облизывание, покусывание губ, а также уточнения длительности существования привычки. Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, клинических данных и данных инструментальных исследований.

Комплексное клиническое обследование пациентов с поражениями слизистой оболочки красной каймы губ проходило по определённому алгоритму, который включал в себя:

1. Выявление жалоб, сбор анамнеза жизни, анамнеза болезни.
2. Осмотр слизистой оболочки полости рта, языка, губ по схеме ВОЗ (Pindborg).
3. Лабораторные исследования крови, ротовой жидкости.
4. Иммунологическое обследование.
5. Рентгенологическое обследование.
6. Фотодокументирование и его архивирование.

Проводилась визуальная оценка ротовой жидкости (количество, вязкость, пенистость); у лиц с ортопедическими и ортодонтическими конструкциями определялось наличие гальванических токов в полости рта. Все пациенты, имеющие общесоматическую патологию, были проконсультированы смежными специалистами: гастроэнтерологом, эндокринологом, иммунологом.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами было обследовано 700 человек в возрасте 21–74 лет, у 266 были выявлены заболевания слизистой оболочки красной каймы губ, у 120 женщин (45,11 %) и у 146 мужчин (54,98 %) соответственно. Результаты проведённого нами исследования свидетельствуют о высокой распространённости поражений слизистой оболочки красной каймы губ у взрослого населения Нижегородской области, структура которых определяется не только возрастом, но и гендерными признаками (таблица).

Распространённость заболеваний слизистой оболочки красной каймы губ у взрослого населения Нижегородской области

Заболевания слизистой оболочки красной каймы губ	21–34 (80)		35–44 (62)		45–64 (87)		65–74 (37)		Всего (%)
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	
Эксфолиативный хейлит	8	13	10	21	7	10	6	9	84 (31,58 %)
Метеорологический хейлит	20	11	5	3	10	6	4	4	63 (23,68 %)
Гландулярный хейлит	9	3	2	1	27	6	4	4	62 (23,31 %)
Лимфоэдематозный макрохейлит	3	3	6	7	5	8	1		56 (21,05 %)
Хроническая рецидивирующая трещина губы	4	2	2	1	2	2	2	1	33 (12,41 %)
Ангулярный хейлит	2	2	2	2	3	1	1	1	16 (6,02 %)
Всего	46	34	27	35	54	33	18	19	266 (38 %)

Следовательно, мы можем сделать вывод, что наиболее распространённой патологией, проявляющейся на слизистой оболочке красной каймы губ, является эксфолиативный хейлит – 31,58 % случаев (рис. 1).

Хотелось бы обратить внимание, что самая высокая распространённость заболеваний красной каймы губ наблюдается в возрасте от 45 до 64 лет и составляет 32,71 % (рис. 2).

Кроме того, нами была определена структура заболеваемости слизистой оболочки красной каймы губ в зависимости от возраста и гендерных признаков.

В данной возрастной группе чаще проявляются заболевания слизистой оболочки красной каймы губ у мужчин. При этом самым распространённым заболеванием в этой возрастной группе является метеорологический хейлит. Однако с возрастом структура заболеваемости значительно меняется.

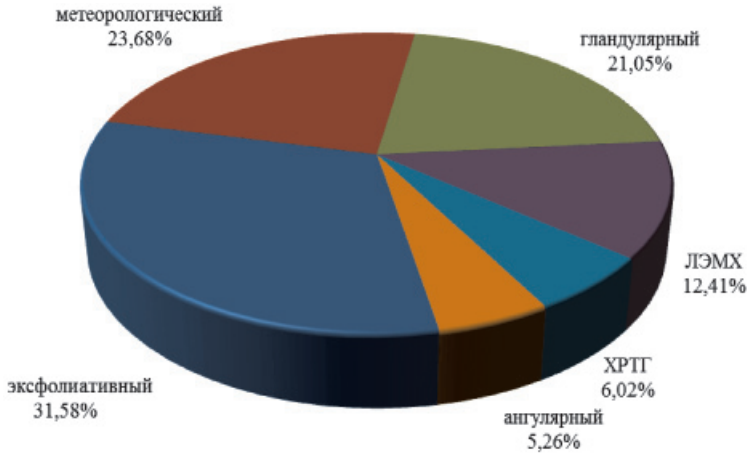


Рис. 1. Распространённость заболеваний слизистой оболочки красной каймы губ в Нижегородской области

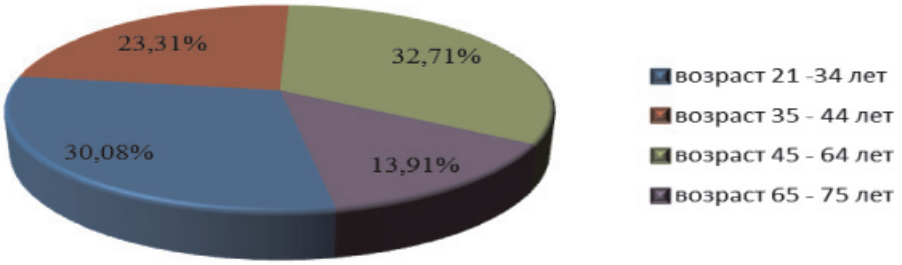


Рис. 2. Распространённость заболеваний слизистой оболочки красной каймы губ в зависимости от возраста

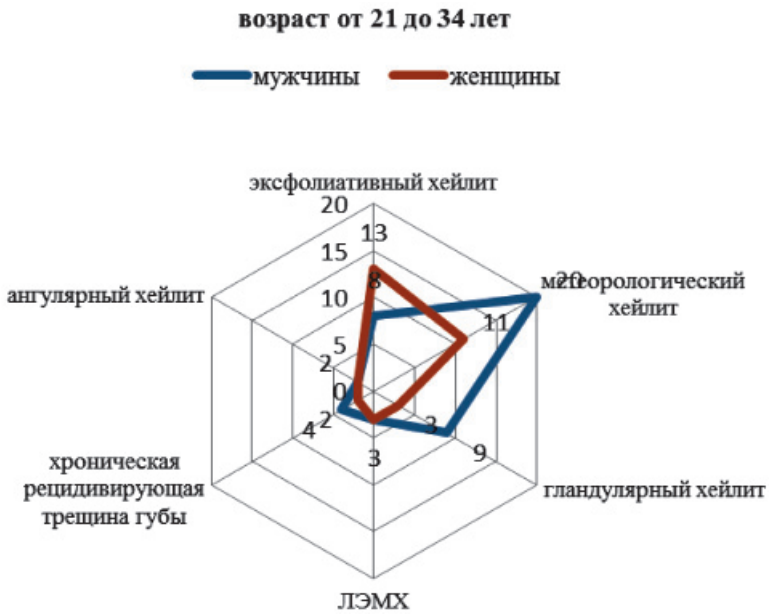


Рис. 3. Структура заболеваний слизистой оболочки красной каймы губ в возрастной группе от 21 до 34 лет

В этой возрастной группе самым распространённым заболеванием слизистой оболочки красной каймы губ является эксфолиативный хейлит, причём в данной возрастной группе чаще встречается у женщин.

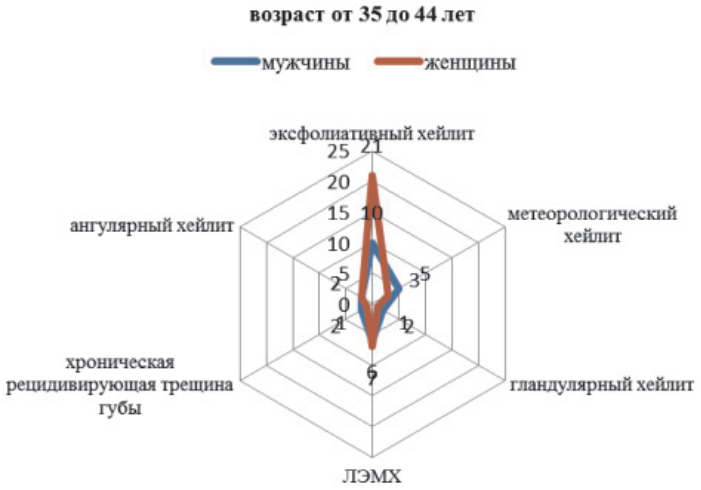


Рис. 4. Структура заболеваний слизистой оболочки красной каймы губ в возрастной группе от 35 до 44 лет

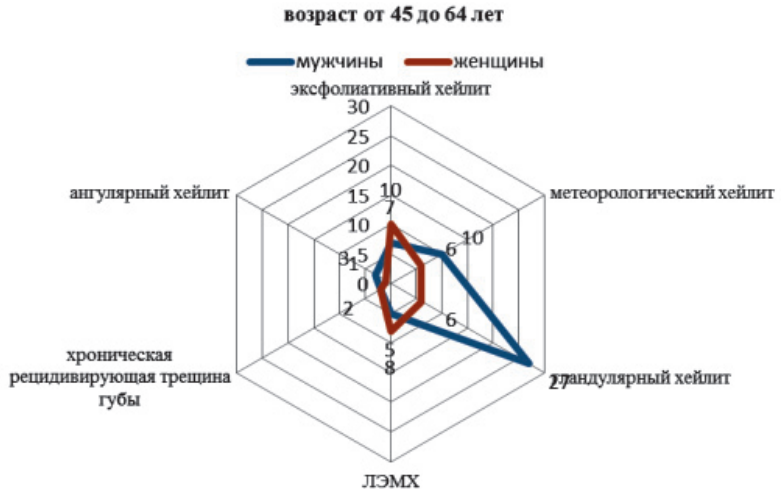


Рис. 5. Структура заболеваний слизистой оболочки красной каймы губ в возрастной группе от 45 до 64 лет

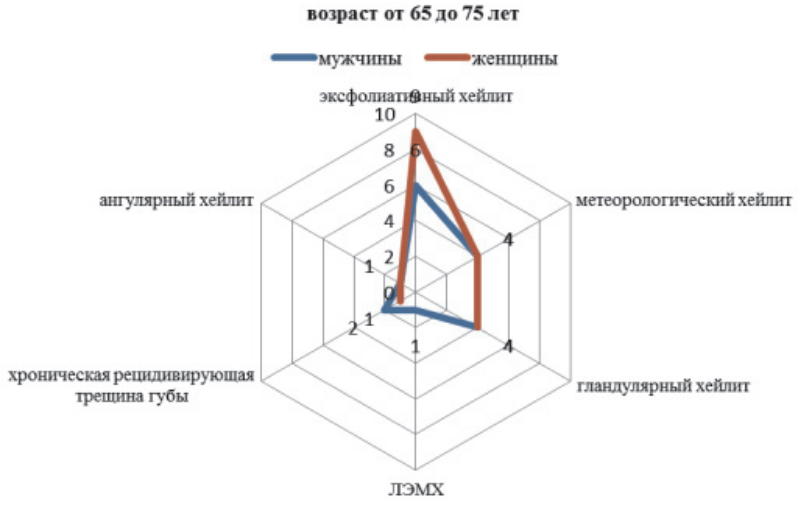


Рис. 6. Структура заболеваний слизистой оболочки красной каймы губ в возрастной группе от 65 до 75 лет

В представленной возрастной группе чаще всего болеют мужчины. Самым распространённым заболеванием является гландулярный хейлит.

В представленной возрастной группе чаще всего болеют женщины. Самое распространённое заболевание как у женщин, так и у мужчин данной возрастной группы – это эксфолиативный хейлит.

Заключение

Таким образом, проанализировав полученные результаты исследования, можно сделать вывод о достаточно высокой заболеваемости слизистой оболочки красной каймы губ у взрослого населения Нижнего Новгорода и Нижегородской области. В зависимости от возраста структура заболеваемости достаточно вариабельна и прослеживается чёткая её зависимость от гендерных признаков.

Список литературы

1. Брусенина Н.Д., Барер Г.М., Рыбалкина Е.А. Значение нейрососудистых нарушений в развитии хронических трещин губ. Обоснование лечения // Труды VII съезда Стоматологической Ассоциации России (Москва, 9–12 сентября 2002 г.). – М., 2002. – С. 261–263.

2. Гажва С.И. Распространённость и интенсивность основных стоматологических заболеваний у детей Владимирской области и их профилактика // XI Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. – СПб., 2006. – С. 33–34.

3. Максимова О.П. Секреты хейлита // Клиническая стоматология. – 2000. – № 2. – С. 45–48.

4. Недосеко В.Б., Анисимова И.В. Алгоритм обследования больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта и губ // Клиническая стоматология. – 2003. – № 2. – С. 32–34.

5. Торопова Н.П., Лепешкова Т.С., Теплова С.Н. Распространённость и клинические особенности хейлита у детей, больных атипическим дерматитом // В помощь практическому врачу. – 2010. – № 4. – С. 60–65.

References

1. Brusenina N.D., Barer G.M., Rybalkina E.A. *Trudy VII S'ezda Stomatologicheskoy Associatsii Rossii*. Moskva, 2002, pp. 261-263.

2. Gazhva S.I. *XI Mezhdunarodnaya konferentsiya chelyustno-litsevykh khirurgov i stomatologov*. Sankt-Peterburg, 2006, pp. 33–34.

3. Maksimova O.P. *Klinicheskaya stomatologiya*, 2000, no. 2, pp. 45–48.

4. Nedoseko V.B., Anisimova I.V. *Klinicheskaya stomatologiya*, 2003, no 2, pp. 32–34.

5. Toropova N.P., Lepeshkova T.S., Teplova S.N. *V pomosch' prakticheskomu vrachu*, 2010, no 4, pp. 60–65.

Рецензенты:

Казарина Л.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтической стоматологии, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород;

Косюга С.Ю., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой стоматологии детского возраста, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 28.11.2014.

УДК 618.177-089.888.11

КРИТЕРИИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИТРИФИКАЦИИ ЭМБРИОНОВ

Гайдуков С.Н., Боярский К.Ю., Фолькерт И.Г., Баласанян В.Г.

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: spb@gpma.ru

Замораживание эмбрионов, оставшихся после переноса в цикле овариальной стимуляции, позволяет уменьшить число пересаживаемых эмбрионов и уменьшить процент многоплодной беременности. В настоящее время наиболее перспективным методом замораживания является витрификация. В статье был проведен анализ клинических параметров, позволяющих получать эмбрионы, подходящие для замораживания на четвертый день. Сравнивались две группы по 100 пациенток с бесплодием в каждой. В первой группе в результате проведения процедуры ЭКО были эмбрионы, пригодные для замораживания методом витрификации. Во второй группе эмбрионов для замораживания не было. Пациентки в первой группе были моложе, у них наблюдался более высокий уровень АМГ, была меньшая продолжительность бесплодия, и было меньше предыдущих попыток ЭКО. Также было выяснено, что суммарная частота родов в протоколах с витрификацией эмбрионов на четвертый день в три раза превышает частоту родов в циклах, в которых не было эмбрионов, пригодных для замораживания.

Ключевые слова: ВРТ, витрификация на четвертые сутки развития, критерии клинической эффективности

CRITERIA THAT DETERMINE THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF VITRIFICATION OF EMBRYOS OF THE FOURTH DAY OF DEVELOPMENT

Gaydukov S.N., Boyarskiy K.Y., Folkert I.G., Balasanyan V.G.

Saint-Petersburg state pediatric medical University, Saint-Petersburg, e-mail: gaiducovsn@rambler.ru

The freezing of embryos remaining after transfer in a cycle of ovarian stimulation, allows reducing the number of transferred embryos and reducing the percentage of multiple pregnancies. Currently, the most promising method of freezing is vitrification. The article was the analysis of clinical parameters, which allow obtaining embryos suitable for freezing on the fourth day. We compared two groups of 100 patients with infertility in each. In the first group there were IVF embryos suitable for freezing by vitrification. In the second group there were not embryos for freezing. Patients in the first group were younger, they had higher levels of AMH, had a shorter duration of infertility, and had less previous IVF attempts. It was found that the total delivery rate in the protocols with vitrification of embryos on the fourth day, three times increases the frequency of births in cycles in which no embryos are suitable for freezing.

Keywords: ARTs, vitrification on the fourth day of development, criteria for clinical effectiveness

Разработка методик овариальной стимуляции, применяемых при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), привела к тому, что после переноса одного или двух эмбрионов, в большинстве циклов остаются так называемые «лишние» эмбрионы. Замораживание этих эмбрионов с целью подсадки их в последующих циклах является важнейшей задачей в современном лечении бесплодия. Этот подход позволяет уменьшить процент многоплодной беременности и увеличить суммарную частоту наступления беременности после проведения процедуры ВРТ. Необходимым условием для того, чтобы в циклах овариальной стимуляции имелись эмбрионы, достойные последующего замораживания, является наличие сохраненного овариального резерва [1].

Первое сообщение об успешной беременности и родах после размораживания и переноса пациентке ранее замороженных эмбрионов относится к 1984 году [3, 4]. Успеху данной процедуры способствовали разработка в 70-х годах XX века технологии замораживания и размораживания эмбрионов млекопитающих разных видов [2].

Существуют два подхода к замораживанию человеческих предимплантационных эмбрионов: медленное и быстрое замораживание (витрификация). Методика медленного замораживания эмбрионов была разработана в 80-х годах прошлого столетия и позволила получить первые стабильные клинические результаты. Однако частота наступления беременности при использовании этой методики относительно низкая. Основной проблемой при медленном замораживании биологических объектов является высокая частота образования кристаллов льда при расширении воды при температуре ниже нуля. Альтернативой медленному замораживанию может служить витрификация биологических объектов. Теоретической базой для этой процедуры были исследования, которые показали, что при очень

быстром замораживании воды образование кристаллов льда не происходит, соответственно, вода не расширяется и находится в состоянии, схожем со стеклом. Такой процесс называется витрификацией. В настоящее время метод витрификации успешно используется как для замораживания ооцитов, так и для эмбрионов, находящихся на разных стадиях развития. Витрификация эмбрионов на четвертый день развития, что соответствует стадии морулы, относительно редко используется для замораживания эмбрионов, в том числе и методом витрификации. В 2002 году австрийские исследователи сообщили о 22 циклах, в которых были размерожены эмбрионы, подвергнутые витрификации на стадии морулы. Из 55 эмбрионов 54 пережили размораживание, 30 эмбрионов у 18 пациенток были перенесены в полость матки, из которых у 5 пациенток наступила беременность (27,8 %), во всех случаях закончившаяся родами. Частота имплантации составила 20 % [9]. Португальские исследователи изучали частоту выживания эмбрионов после витрификации на стадии морулы. Выяснилось, что частота выживания составила 73 %, что было сравнимо с выживанием после размораживания эмбрионов на стадии бластоцисты [10]. Также в работе австрийских исследователей было показано, что витрификация человеческих эмбрионов на стадии морул, при использовании более высоких концентраций криопротекторов, таких как этиленгликоль и ДМСО, приводит к более высокой частоте наступления беременности по сравнению с более низкими концентрациями [11]. Также в литературе имеется сообщение о повторной заморозке эмбрионов на стадии морулы [12]. Следует отметить, что витрификация эмбрионов на четвертые сутки имеет ряд важных преимуществ. Во-первых, на этой стадии еще не формируется полость эмбриона (бластоцель) и нет необходимости проведения специальных манипуляций для уменьшения этой полости, и процесс витрификации проходит проще. Во-вторых, есть возможность культивировать размороженные эмбрионы в течение суток до стадии бластоцисты, что позволяет выбирать более качественные эмбрионы для переноса.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены данные 100 последовательных циклов ЭКО/ИКСИ, в которых было проведено замораживание оставшихся после переноса эмбрионов и 100 последовательных циклов, в которых таких эмбрионов не было. Также были исследованы исходы переносов размороженных эмбрионов. Все циклы ЭКО/ИКСИ были проведены в период с мая 2011 года по сентябрь 2012 года в клинике репродукции «Генезис», Санкт-Петербург. Циклы с переносом размороженных эмбрионов были проведены с июля 2011 года по август 2013 года. Из исследования были исключены пациенты, у которых использовались донорские яйцеклетки или сперматозоиды, а также пациенты, участвующие в программе суррогатного материнства. Овариальная стимуляция осуществлялась по стандартному длинному протоколу с использованием агонистов ЛГ-РГ или по протоколу с антагонистами. Препараты, содержащие ФСГ, были использованы как рекомбинантного, так и мочевого происхождения. Оплодотворение и культивирование эмбрионов было осуществлено с помощью сред компании «Ориджио», Дания. Витрификацию эмбрионов осуществляли на четвертые сутки развития с использованием растворов, содержащих следующие криопротекторы: этиленгликоль, фиколл, сахароза, трегалоза (ЗАО «Протеинсинтез», Россия). После размораживания эмбрионы помещались в те же среды, в которых они культивировались, и перенос в полость матки пациенток осуществлялся через сутки. Во всех случаях было перенесено по два эмбриона. При математической обработке числовых данных был использован t-Стьюдент тест, для дихотомических данных χ-квадрат тест. Уровень статистической значимости был принят $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Показаниями для применения процедуры ЭКО/ИКСИ в обеих группах пациенток служили мужской фактор, трубный фактор, эндометриоз, ановуляция, необъяснимое бесплодие, а также сочетание приведенных причин. В обеих группах распределение причин статистически не различалось, за исключением наличия эндометриоза. В группе, где были получены эмбрионы годные для замораживания, у 6 пациенток (6 %) был диагностирован эндометриоз, тогда как в группе без замораживания эмбрионов таких пациенток было 23 (23 %), различия между группами статистически достоверные ($P = 0,001$).

При анализе клинических параметров пациентов выяснилось, что статистически различались возраст пациенток в обеих исследованных группах, уровень АМГ, продолжительность бесплодия и число предыдущих попыток ЭКО/ИКСИ (табл. 1). В то же время возраст пациентов и показатели спермограммы не различались в обеих группах.

При назначении овариальной стимуляции в обеих группах различалась статистически средняя суммарная доза ФСГ, среднее число полученных яйцеклеток, эмбрионов на третий день развития, а также частота развивающейся беременности после 12 недель в циклах, в которых проводилась овариальная стимуляция (табл. 2).

После того как были завершены переносы эмбрионов в циклах со стимуляцией и оценено количество сообщенных родов, у пациенток с оставшимися эмбрионами

и у которых беременность не наступила, в течение последующих двух лет, были проведены протоколы с переносом размороженных эмбрионов. Суммарная частота сообщенных родов в обеих группах показана в табл. 3.

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов в обеих группах

Клинический параметр	Группа с замороженными эмбрионами	Группа без замороженных эмбрионов	P
Возраст пациенток, годы	32,8 ± 0,4	36,2 ± 0,5	< 0,0001
АМГ, нг/мл	3,2 ± 0,3	1,2 + 0,1	< 0,0001
Продолжительность бесплодия, годы	5,2 ± 0,3	7,3 ± 0,4	< 0,0001
Число предыдущих попыток	0,7 ± 0,1	1,1 ± 0,2	0,02

Таблица 2

Показатели овариальной стимуляции и частота наступления беременности в обеих группах

Клинический параметр	Группа с замороженными эмбрионами	Группа без замороженных эмбрионов	P
Суммарная доза ФСГ, мЕд	2215 ± 67	3155 ± 88	< 0,0001
Число полученных яйцеклеток	12,8 ± 0,6	6,6 ± 0,5	< 0,0001
Число эмбрионов на третий день развития	8,1 ± 0,3	2,9 ± 0,2	< 0,0001
Частота развивающейся беременности после 12 недель	41 %	19 %	0,001

Таблица 3

Суммарная частота сообщенных родов в исследованных группах

Суммарная частота родов	Группа с криоконсервацией эмбрионов	Группа без криоконсервации эмбрионов	P
Перенос в цикле стимуляции	33 %	16 %	0,008
Первый перенос размороженных эмбрионов	43 %	–	–
Второй перенос размороженных эмбрионов	48 %	–	–
Итого	48 %	16 %	0,0001

Наличие эмбрионов, оставшихся после переноса в цикле овариальной стимуляции, является важным критерием прогноза успешных родов при проведении процедуры ВРТ. Пациентки с замороженными эмбрионами были более молодого возраста, у них был выше АМГ, меньшая продолжительность бесплодия и меньше предшествующих попыток ВРТ. С клинической точки зрения в этой группе реже встречался эндометриоз, и при овариальной стимуляции требовалась меньшая суммарная доза препаратов ФСГ. В то же время число полученных яйцеклеток и эмбрионов было больше. Частота наступления беременности и родов была выше в цикле овариальной стимуляции. Более того, в группе с замораживанием эмбрионов дальнейшее использования размороженных эмбрионов приводило к увеличению суммарной частоты родов и после двух переносов она достигала 48 %, что в три раза превышало частоту родов у пациенток без замороженных эмбрионов. Все это говорит о высокой клинической эффективности витрификации эмбрионов на четвертый день развития.

Список литературы

1. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чинчаладзе А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины (обзор литературы) // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – т. 58, № 2. –С. 59–67.

2. Белоус А.М., Грищенко В.И. Криобиология. – Киев: Наукова Думка. – 1994. – 431 с.

3. Trounson A., Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo // Nature. – 1983 Oct 20–26. – № 305(5936). – P. 707–9.

4. Zeilmaker G.H., Alberda A.T., van Gent I., Rijkmans C.M., Drogendijk A.C.Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos // FertilSteril. – 1984 Aug. – № 42(2). – P. 293–6.

5. Lornage J., Boulieu D., Mathieu C., Guerin J.F., Pinatel M.C., James R., Alvarado C. Transfers of frozen-thawed human embryos in cycles stimulated by HMG // HumReprod. – 1990 Jan. – № 5(1). – P. 60–5.

6. Karlström P.O., Bergh T., Forsberg A.S., Sandkvist U., Wikland M. Prognostic factors for the success rate of embryo freezing // HumReprod. – 1997 Jun. – № 12(6). – P. 1263–6.

7. Mandelbaum J., Belaïsch-Allart J., Junca A.M., Antoine J.M., Plachot M., Alvarez S., Alnot M.O., Salat-Baroux J. Cryopreservation in human assisted reproduction is now routine for embryos but remains a research procedure for oocytes // HumReprod. – 1998 Jun. – № 13 Suppl 3. – P. 161–74.

8. AbdelHafez F.F., Desai N., Abou-Setta A.M., Falcone T., Goldfarb J. Slow freezing, vitrification and ultra-rapid freezing of human embryos: a systematic review and meta-analysis // Reprod Biomed Online. – 2010 Feb. – № 20(2). – P. 209–22.

9. Vanderzwalmen P., Bertin G., Debauche Ch., Standaert V., van Roosendaal E., Vandervorst M., Bollen N., Zech H., Mukaida T., Takahashi K., Schoysman R. Births after vitrification at morula and blastocyst stages: effect of artificial reduction of the blastocoelic cavity before vitrification // Hum Reprod. – 2002 Mar. – № 17(3). – P. 744–51.

10. Cremades N., Sousa M., Silva J., Viana P., Sousa S., Oliveira C., Teixeira da Silva J., Barros A. Experimentalvitrification of human compacted morulae and early blastocysts using fine diameter plastic micropipettes // HumReprod. – 2004 Feb. – № 19(2). – P. 300–5.

11. Vanderzwalmen P., Ebner T., Zech N. One decade of experience with vitrification of human embryos in straws, hemi-straws, and high security vitrification straws, In book, Vitrification in Assisted Reproduction, First Edition, 2007, Eds by Tucker. – M., Liebermann J., Informa Healthcare UK Ltd., London. – 320 p.

12. Yokota Y., Yokota H., Yokota M., Sato S., Araki Y.. Birth of healthy twins from in vitro development of human refrozen embryos // FertilSteril. – 2001 Nov. – № 76(5). – P. 1063–5.

References

1. Boyarskiy KU, Gaidukov, S.N., Chinchaladze AS Determinants of ovarian reserve women (literature review)., the Journal of obstetrics and female diseases (Russian), 2009. vol. 58, No. 2, pp. 59–67.

2. Belous A.M., V.I. Grischenko Cryobiology. Kiev: NaukovaDumka. 1994. 431 p.

3. Trounson A., Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. Nature. 1983 Oct 20–26; 305(5936): 707–9.

4. Zeilmaker G.H., Alberda A.T., van Gent I., Rijkmans C.M., Drogendijk A.C. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. FertilSteril. 1984 Aug; 42(2): 293–6.

5. Lornage J., Boulieu D., Mathieu C., Guerin J.F., Pinatel M.C., James R., Alvarado C. Transfers of frozen-thawed human embryos in cycles stimulated by HMG..HumReprod. 1990 Jan; 5(1): 60–5.

6. Karlström P.O., Bergh T., Forsberg A.S., Sandkvist U., Wikland M. Prognostic factors for the success rate of embryo freezing. HumReprod. 1997 Jun; 12(6): 1263–6.

7. Mandelbaum J., Belaïsch-Allart J., Junca A.M., Antoine J.M., Plachot M., Alvarez S., Alnot M.O., Salat-Baroux J. Cryopreservation in human assisted reproduction is now routine for embryos but remains a research procedure for oocytes. HumReprod. 1998 Jun;13 Suppl 3: 161–74.

8. AbdelHafez F.F., Desai N., Abou-Setta A.M., Falcone T., Goldfarb J. Slow freezing, vitrification and ultra-rapid freezing of human embryos: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2010 Feb; 20(2): 209–22.

9. Vanderzwalmen P., Bertin G., Debauche Ch., Standaert V., van Roosendaal E., Vandervorst M., Bollen N., Zech H., Mukaida T., Takahashi K., Schoysman R. Births after vitrification at morula and blastocyst stages: effect of artificial reduction of the blastocoelic cavity before vitrification. Hum Reprod. 2002 Mar; 17(3): 744–51.

10. Cremades N., Sousa M., Silva J., Viana P., Sousa S., Oliveira C., Teixeira da Silva J., Barros A. Experimentalvitrification of human compacted morulae and early blastocysts using fine diameter plastic micropipettes. HumReprod. 2004 Feb; 19(2): 300–5.

11. Vanderzwalmen P., Ebner T., Zech N. One decade of experience with vitrification of human embryos in straws, hemi-straws, and high security vitrification straws, In book, Vitrification in Assisted Reproduction, First Edition, 2007, Eds by Tucker M., Liebermann J., Informa Healthcare UK Ltd., London, 320 p.

12. Yokota Y., Yokota H., Yokota M., Sato S., Araki Y. Birth of healthy twins from in vitro development of human refrozen embryos. FertilSteril. 2001 Nov; 76(5): 1063–5.

Рецензенты:

Гуркин Ю.А., д.м.н., профессор кафедры детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО, ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, г. Санкт-Петербург;

Костюшов Е.В., д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ ЛО «Сертоловская городская больница», г. Сертолово.

Работа поступила в редакцию 25.11.2014.

УДК 378.661:616.31

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ ВРАЧЕЙ-СТОМАТОЛОГОВ

Головченко С.Г., Денисенко Л.Н., Федотова Ю.М.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, e-mail: freemansem@gmail.com

Стратегия Министерства здравоохранения РФ сегодня ориентирована на подготовку квалифицированных профессионалов. Профессиональные знания, опыт, нравственные качества медицинских работников, умение работать в команде в существенной степени определяют развитие современной стоматологии. Достижение результатов образования, заданных федеральными муниципальными образовательными стандартами, возможно посредством модульной организации обучения. Принцип модульности дает возможность обновлять профессиональную образовательную программу и учитывать особенности развития данного региона, требований работодателей. Модульные программы, построенные на различных компетенциях, необходимых для профессионального, социального, коммуникативного роста выпускников, рассматриваются как компетентностный подход в профессиональном образовании современных студентов. Система медицинского образования сегодня подразумевает активное использование симуляционного обучения, внедрение обучающих моделей, основанных на личностно-ориентированных, проблемно-деятельностных, модульных, контекстных, игровых и информационно-компьютерных технологиях, и позволяет совершенствовать профессиональную подготовку врачей-стоматологов.

Ключевые слова: компетенции, симуляционное обучение

IMPROVEMENT OF EDUCATIONAL TECHNOLOGIES OF VOCATIONAL TRAINING OF DENTISTS

Golovchenko S.G., Denisenko L.N., Fedotova Y.M.

GBOU VPO «Volgograd State Medical University», Volgograd, e-mail: freemansem@gmail.com

Strategy of Ministry of Health of the Russian Federation is focused on training of the qualified professionals today. Professional knowledge, experience, moral qualities of health workers, ability to work in team in essential degree is defined by development of modern stomatology. Achievement of the results of education set by federal municipal educational standards is possible by means of the modular organization of training. The principle of a modularity gives the chance to update a professional educational program and to consider features of development of this region, requirements of employers. The modular programs constructed on various competences of graduates, necessary for professional, social, communicative growth, are considered as competence-based approach in professional education of modern students. The system of medical education means active use of simulyatsionny training, introduction of the training models based on personal the focused, problem and activity, modular, contextual, game and information and computer technologies today and allows to improve vocational training of dentists.

Keywords: competences, simulyatsionny training

Стратегия Министерства здравоохранения РФ сегодня ориентирована на подготовку квалифицированных профессионалов. Профессиональные знания, опыт, нравственные качества медицинских работников, умение работать в команде в существенной степени определяет развитие современной стоматологии. Достижение результатов образования, заданных федеральными муниципальными образовательными стандартами, возможно посредством модульной организации обучения. Принцип модульности дает возможность обновлять профессиональную образовательную программу и учитывать особенности развития данного региона, требований работодателей. Модульные программы, построенные на различных компетенциях, необходимых для профессионального, социального, коммуникативного роста выпускников, рассматриваются как компетентностный подход в профессиональном образовании современных студентов. Система медицинского образования сегодня подразумевает активное использование симуляционного обучения, внедрение обучающих моделей, основанных на личностно ориентированных, проблемно-деятельностных, модульных, контекстных, игровых и информационно-компьютерных технологиях, и позволяет совершенствовать профессиональную подготовку врачей-стоматологов.

Уровень стоматологии сегодня в большой степени связан с профессиональными знаниями, опытом, нравственными качествами медицинских работников, а также умением работать в команде. Это показывает, в какой мере реализуются достижения современной стоматологии [2, 3].

Подготовке кадров в данное время уделяется значительное внимание, что отображено в стратегии Министерства здравоохранения

РФ [7]. Выпускники медицинских университетов сегодня обязаны овладеть как профессиональными, так и социальными, экономическими, коммуникативными компетенциями, компетенциями в сфере информационных и коммуникационных технологий, сопровождающими почти все виды деятельности [7, 9].

Судебные процессы с медицинскими работниками в роли ответчиков не редкость сегодня. При этом жалобы очень часто возникают не на качество медицинской помощи, а на плохое отношение и формализм медиков. Непростые ситуации при оказании стоматологической помощи связаны с повышенной ответственностью за здоровье пациентов, множеством вариантов решения поставленных задач, а соответственно, и большим объемом информации, поступающей к медицинскому персоналу. Оказание стоматологической помощи редко заключается в выполнении отдельных простых манипуляций, не требующих привлечения комплексного подхода разными специалистами.

Следствием этого является необходимость создания принципиально новых форм обучения. Не является исключением и подготовка врачей-стоматологов, так как современный врач – это специалист, адаптированный к многофункциональной профессиональной деятельности [3, 8].

В настоящее время в систему медицинского образования активно внедряется симуляционное обучение, при котором обучаемый выполняет действия в обстановке, моделирующей реальную, с использованием специальных средств [1, 4, 6]. На протяжении всего обучения студентами стоматологического факультета, а также интернами и ординаторами ведется отработка и закрепление мануальных навыков по разделам кариесология, эндодонтия, пародонтология, неотложная помощь на стоматологическом приеме, обучение методикам удаления зубов, амбулаторных хирургических операций, проведения клинических этапов изготовления несъемных и съемных зубных протезов, знакомство с новейшими технологиями в стоматологии, в том числе имплантацией с последующим протезированием.

Однако применение только таких образовательных технологий ведет к достаточно узкой специализации будущих стоматологов, их обучение все чаще обходят стороной такие привычные нам компетентностные методы, как работа с пациентами в клинике стоматологии, работа в единой команде с другими врачами и другим медицинским персоналом в целом [1, 5]. Забывается такой важный постулат, что хороший врач – это не только профессионализм, энциклопедические знания и совершенное владение техникой медицинских манипуляций, но и умение общаться как с пациентом, так и с коллегами для скорейшего достижения необходимого результата. Взаимоотношения врача и пациента – это сложная наука, которой не уделяется должного внимания. Врач должен научиться и уметь использовать не просто знания, а свое тонкое психологическое чутье, и здесь необходима постоянная работа сознания. Успех в лечении возможен при сочетании доверительных человеческих отношений и научных достижений. А для этого технически оснащенный врач должен не только лечить, но и уметь разговаривать со своим пациентом, а этому необходимо учиться.

Цель работы: анализ возможностей оптимизации образовательных технологий профессиональной подготовки врача-стоматолога с добавлением в программу обучения компетентностно-ориентированных занятий, направленных на обучение общению с пациентами и окружающим медицинским персоналом.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были студенты стоматологического факультета Волгоградского медицинского университета. Проводилась оценка качества обучения на основе рейтинга успеваемости студентов и результатов экзаменов. Также был проведен анализ отзывов руководителей медицинских учреждений о профессионализме молодых врачей-стоматологов, недавно окончивших ВолгГМУ.

Результаты исследования и их обсуждение

При построении профессиональных образовательных программ по специальности «Стоматология» сотрудники ВолгГМУ стремятся совместно с другими кафедрами вуза разрабатывать методы обучения, заложенные в образовательном стандарте, и осуществлять его, применяя академические свободы.

Основным механизмом, призванным обеспечить обучающегося необходимыми профессиональными, социальными, коммуникативными и другими компетенциями, рассматривается компетентностный подход в профессиональном образовании, его ориентация на формирование ключевых компетенций выпускника.

Симуляционное обучение, которое в настоящее время активно внедряется в систему медицинского образования ВолгГМУ, – это учебный процесс, при котором обучаемый выполняет действия в обстановке, моделирующей реальную, с использованием специальных средств [4, 6]. На протяжении всего обучения студентами-стоматологами ведется отработка и закрепление мануаль-

ных навыков по различным разделам стоматологии, однако при этом теряется другая важная деталь образования, это общение и комплексный подход к проблеме с учетом не только своего мнения, но и мнения коллег и самого пациента.

Задачи компетентностно-ориентированного подхода в образовании врача-стоматолога не должны сводиться только к слепому выполнению конкретных манипуляций. Все более уходящий из повседневной практики студенческий клинический прием должны заменить новые образовательные технологии. Ролевые игры, интерактивные семинары, работа на одном фантоме-тренажере сразу нескольких студентов, временно исполняющих обязанности врачей различных специальностей. Изготовление ортопедических конструкций на фантомах совместно со студентами медицинских колледжей (зуботехническое отделение). При этом студенту приходится взаимодействовать со своими коллегами, тем самым отрабатывая навыки работы в команде.

Другой важнейшей технологией в образовании врача-стоматолога является производственная практика. По мнению некоторых скептиков, с появлением симуляционных технологий роль производственной практики со временем утрачивается, однако использование в обучении фантомов хоть и эффективно, но не может полностью заменить всего разнообразия ситуаций, встречающихся в клинике. Действительно, в соответствии с федеральным образовательным стандартом нового поколения, проходя производственную практику, студент является всего лишь помощником врача-стоматолога. Однако в свете последних лет, когда на практических занятиях студенты практически перестали принимать пациентов, роль производственной практики стала сводиться как раз не к отработке практических навыков, а именно к обучению правилам общения в стоматологической поликлинике. В данном случае нет необходимости моделировать ситуации межличностного взаимодействия при оказании стоматологической помощи пациентам. Атмосфера аудиторий не максимально приближена к реальной, какую мы пытаемся создать в симуляционном центре, она и есть настоящая, со всей спецификой работы врача-стоматолога.

Заключение

Результатом анализа компетентностно-ориентированного подхода в обучении стала оценка, которая позволяет выявить причины эффективной и неэффективной деятельности врачей-стоматологов путем последовательного разбора каждого действия или бездействия как команды в целом, так и отдельного ее участника, и формирования плана дальнейшего обучения. Наиболее трудными для усвоения навыками работы в команде являются навык лидерства, непрерывного контроля за ситуацией, готовности прийти на помощь остальным членам команды, эффективной адаптации к новым сложившимся условиям и навык командного подхода к достижению целей.

Все это подчеркнуло необходимость систематической совместной работы студентов. Работа в команде позволяет значительно повысить производительность труда и его качество. Совместное принятие решений, моделирование ситуаций и дальнейшее внедрение результатов, принятых командой, приводит к профилактике возможных рисков. Длительная совместная работа позволяет членам команды узнать «сильные и слабые» стороны каждого, отработать до автоматизма последовательность действий, понимать друг друга «без слов», причем обучение должно быть построено таким образом, чтобы успех стоматологической помощи не зависел от постоянства команды, что позволяет адаптироваться к реальности трудовой деятельности.

Выводы

Таким образом, по результатам анализа компетентностно-ориентированного подхода в обучении врача-стоматолога можно сделать следующие выводы:

1. Преобразования в профессиональном образовательном пространстве делают необходимым при подготовке врачей-стоматологов внедрение обучающих моделей, основанных на личностно-ориентированных, проблемно-деятельностных, модульных, контекстных, игровых и информационно-компьютерных технологиях.

2. Наиболее оптимальной формой для обучения практическим навыкам являются занятия в междисциплинарных симуляционных или фантомных центрах при стоматологических факультетах вузов, однако эти занятия должны также сопровождаться взаимодействием студентов, представляющих разные стоматологические специальности. Для качественного симуляционного обучения необходимы не только фантомы, но и совместные занятия со студентами, скажем, медицинских колледжей для одновременной выработки навыков работы в команде.

3. Эффективная работа в команде позволяет сократить число врачебных ошибок, улучшить качество оказания стоматологической помощи, а также повысить удовлетворенность пациентов стоматологической

помощью и удовлетворенность медицинского персонала качеством выполняемой лечебной работы.

4. Важнейшей образовательной технологией остается производственная практика, которой должно уделяться еще большее внимание ввиду отсутствия или недостаточности других общений с пациентами.

Список литературы

1. Бадрак Е.Ю., Михальченко Д.В., Михальченко А.В., Порошин А.В. Место производственной практики в механизме формирования профессиональных компетенций у студентов стоматологического факультета // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7–1. – С. 24–26.

2. Мажаренко В.А., Михальченко Д.В. Основные тенденции профессионализации в современной отечественной стоматологии // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – Т. 26. – № 2. – С. 46–48.

3. Михальченко Д.В., Засядкина Е.В. Этические риски во взаимоотношениях врача стоматолога и пациента // Биоэтика. – 2011. – Т. 2. – № 8. – С. 42–43.

4. Михальченко Д.В., Михальченко А.В., Порошин А.В. Роль симуляционного обучения в системе подготовки врача-стоматолога на примере фантомного центра Волгоградского медицинского университета // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3–1. – С. 126–128.

5. Михальченко Д.В., Михальченко А.В., Порошин А.В. Модифицированная методика оценки адаптации к ортопедическим стоматологическим конструкциям // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3–2. – С. 342–345.

6. Михальченко В.Ф., Михальченко Д.В., Порошин А.В. Роль фантомного центра в формировании практических навыков студентов стоматологического факультета // Современные проблемы науки и образования. № 4 (приложение № 1). – 2009. – С. 116–118.

7. Олейникова О.Н., Муравьева А.А., Коновалова Ю.В., Сартакова Е.В. Разработка модульных программ, построенных на компетенциях. – М., Альфа-М, 2005.

8. Фирсова И.В., Михальченко Д.В., Малюков А.В. Комплаентность пациента в стоматологической практике // Социология медицины. – 2009. – № 1. – С. 20–22.

9. Шубина Л.Б., Грибков Д.Н., Аверьянов В.А., Жирнов В.А. Анализ функционирования центров моделирования в системе подготовки медицинских кадров // Виртуальные технологии в медицине. – 2012. – № 2. – С. 7–12.

References

1. Badrak E.Y., Mihalchenko D.V., Mihalchenko A.V., Poroshin A.V Modification of the assessment of adaptation orthopaedic dental designs // Basic research. 2013. no. 7 (part 1). pp. 24–26.

2. Mazharenko V.A., Mikhalchenko D.V. The main tendencies of professionalizing in modern domestic stomatology. / Medical bulletin of the North Caucasus. 2012. T. 26. no. 2. pp. 46–48.

3. Mikhalchenko D.V., Zasyadkin E.V. Ethical risks in relationship of the dentist and patient // Bioethics. 2011. T. 2. no. 8. pp. 42–43.

4. Mikhalchenko D.V., Mikhalchenko A.V., Poroshin A.V. Rol of simulyatsionny training in system of training of the dentist on the example of the phantom center of the Volgograd medical university // Basic researches. – 2013. – no. 3–1. – pp. 126–128.

5. Mikhalchenko V.F., Mikhalchenko D.V., Poroshin A.V. Rol of the phantom center in formation of practical skills of students of stomatologic faculty // Modern problems of science and education. – 2009. – no. 4 (appendix no. 1). – pp. 116–118.

6. Mikhalchenko V.F., Mikhalchenko D.V., Poroshin A.V. Rol of the phantom center in formation of practical skills of students of stomatologic faculty // Modern problems of science and education. – 2009. – no. 4 (appendix no. 1). – pp. 116–118.

7. Oleynikova O. N., Muravyev A.A., Konovalova Yu.V., Sartakova E.V. Development of the modular programs constructed on competences. M.: the Alpha-M, 2005.

8. Firsova I.V., Mikhalchenko D. V., Malyukov A.V. Komplayentnost of the patient in a stomatologic praktike // medicine Sociology. 2009. no. 1. pp. 20–22.

9. Choubina L.B., Fungi D.N., Averyanov V.A., V.A. Millstone. The analysis of functioning of the centers of modeling in system of preparation of medical shots // Virtual technologies in medicine. no. 2. 2012. pp. 7–12.

Рецензенты:

Фирсова И.В., д.м.н., зав. кафедрой терапевтической стоматологии ВолгГМУ, Стоматологическая поликлиника ВолгГМУ, г. Волгоград;

Данилина Т.Ф., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Стоматологическая поликлиника ВолгГМУ, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 28.11.2014.

УДК 616.155.392 – 036.11 – 085.277.3] – 07 : 616.37 – 008.1

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

Голубева О.В., Хлынова О.В.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: rector@psma.ru

Проведено проспективное случай-контроль исследование на модели полихимиотерапии (ПХТ) острого миелобластного и острого лимфобластного лейкозов. Произведен анализ и установлены особенности изменения функционального статуса поджелудочной железы у больных острыми гемобластозами до и после программной полихимиотерапии. Острая панкреатотоксичность у больных острым лейкозом зафиксирована в 4,1% случаев (n = 49). Функциональная недостаточность поджелудочной железы по результатам исследования сывороточных панкреатических ферментов амилазы и липазы, выявлена в 2 этапа исследования соответственно в 23:31% (p = 0,04) и 43:57% случаев (p = 0,03). Анализ уровня С-пептида до и после ПХТ установил повышение показателя соответственно в 41 и 51% случаев (p = 0,15). Исследование уровня эластазы-1 в кале выявило статистически значимое снижение уровня показателя с 0 до 18% случаев (p = 0,001) у больных после цитостатической терапии. Разница изменений в основных показателях копрограммы установлена как статистически незначимая. Полученные результаты диктуют необходимость обязательного мониторинга за состоянием поджелудочной железы как до начала цитостатической терапии, так и в динамике после ее завершения. Обоснованной является разработка методик коррекции возникающих изменений.

Ключевые слова: острый лейкоз, полихимиотерапия, дисфункция поджелудочной железы

PANCREAS DISFUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE HEMOBLASTOSIS UNDERGOING POLYCHEMOTHERAPY

Golubeva O.V., Khlynova O.V.

Perm State Medical Academy n.a. E.A. Wagner, Perm, e-mail: rector@psma.ru

We have done the analysis and revealed the distinctive features of the changes in the functional status of the pancreas in patients with acute hemoblastosis, undergoing program polychemotherapy (PCT). A prospective case-control study has been carried out, based on the PCT model of acute myeloblastic and lymphoblastic leukemia. The study tested acute pancreatic toxicity in patients with acute leukemia has been recorded in 4,1% of cases (n = 49). Following a 2-stage research, serum pancreatic enzymes (amylase and lipase) analysis has shown pancreatic failure in 23 (31%, p = 0,004) and 43 (57%, p = 0,03) cases respectively. C-peptide level analysis prior to and after PCT has shown its increase in 41 and 51% of cases (p = 0,15). Fecal elastase-1 level analysis has revealed its statistically significant decrease from 0 to 18% of cases in patients after cytostatic treatment. The difference in variations of the major parameters of the microscopic analysis of a stool sample has proven to be statistically insignificant. The findings demonstrate necessity of stringent monitoring over pancreatic status both prior to cytostatic treatment and over time after its completion. Moreover, developing correction techniques for the emerging variations is thought to be substantiated.

Keywords: acute leukemia, polychemotherapy, pancreas disfunction

Химиотерапия (ХТ) в современной онкогематологии является ключевым компонентом лечения. Длительность терапии, большой риск различных осложнений и, как следствие, необходимость изменения схемы или прекращения лечения сохраняют актуальность проблемы оптимизации сопроводительной терапии у больных острыми гемобластозами.

Известно, что наиболее чувствительными к действию цитостатических препаратов являются молодые, быстро делящиеся ткани. К их числу относят эпителий желудочно-кишечного тракта и экзокринных желез, в том числе поджелудочной железы (ПЖ) [4].

Несмотря на это, проблеме цитостатического поражения ПЖ в литературе посвящены отдельные случаи, носящие преимущественно описательный характер [1, 9]. Нет единого мнения по вопросу ведущего механизма острой панкреатотоксичности в результате проведения ХТ. Более того, практически отсутствует информация о функциональных расстройствах *pancreas* у данной категории больных. Единственное крупное исследование, посвященное проблеме острой и отсроченной токсичности на фоне цитостатической терапии определило частоту острой панкреатотоксичности в 9,1%, а развитие хронического панкреатита (ХП) в 20,6% случаев [4]. Вместе с тем, вне зависимости от ведущего механизма, та или иная степень ферментной недостаточности требует адекватной коррекции, в том числе с помощью ферментной терапии [7].

Более того, существует необходимость дифференциальной диагностики диарейного синдрома на фоне ПХТ как проявления нейтропенического энтероколита, антибиотико-ассоциированной диареи или синдрома кишечной диспепсии в рамках синдрома мальабсорбции. Необходимо также учитывать тесную патогенетическую взаимосвязь между синдромом мальабсорбции и дисбиозом кишечника как предиктора различных инфекционных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Цель исследования – изучить частоту острой панкреатотоксичности и функциональное состояние ПЖ у больных острыми гемобластозами до и на фоне проведения стандартной ПХТ.

Материал и методы исследования

Всего обследовано 40 пациентов с ОМЛ (средний возраст 46,2 ± 2,2 года) и 9 пациентов с ОЛЛ (средний возраст 43 ± 4,9 года), возрастной диапазон обследуемых – 18–60 лет. Наряду с традиционной оценкой объективного статуса ПЖ проведен анализ анамнеза (перенесенные острые заболевания и хирургические вмешательства на органах брюшной полости, наличие ХП, сахарного диабета). Все больные получали лечение по стандартным протоколам программного лечения ОЛ (протокол 01.10 при ОМЛ, протокол OLL-2009 при ОЛЛ).

Острая панкреатотоксичность оценивалась по следующим критериям:

– типичный для поражения ПЖ болевой абдоминальный синдром;

– повышение активности амилазы и/ или липазы в сыворотке крови более двух норм (кинетический метод, биохимический автоматический анализатор «Cobas Integra 400 Plus», реактивы фирмы «Roche», Швейцария).

Нарушения в функциональном статусе *pancreas* оценивались по следующим критериям:

– клинические признаки экзокринной недостаточности (метеоризм, диарейный синдром);

– изменение концентрации сывороточных панкреатических ферментов (амилазы, липазы);

– изменения показателей полостного пищеварения по данным копроцитограммы и фекальной эластазы-1 в качестве оценки внешнесекреторной функции (твердофазный иммуноферментный анализ, тест-система фирмы «Bioserv Diagnostics», Германия);

– изменение уровня С-пептида в качестве оценки инкреторной функции (хемилюминесцентный иммуноанализ, анализатор ELECSYS 2010, фирма «Roche»).

Для статистической оценки анализа данных использовали программы БИОСТАТ 4.03 и Statistica 6.1 for Windows (StatSoft, USA).

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование показало, что из 49 больных с острыми гемобластозами у 29 % (14/49) в качестве сопутствующей патологии был ХП. Клиническая форма ХП была преимущественно в виде болевого рецидивирующего варианта (8 человек), 6 пациентов имели безболевую форму заболевания с минимальными экзокринными нарушениями. При этом величина частоты выявленной патологии *pancreas* не зависела от типа или фенотипического варианта ОЛ. Диагноз сахарный диабет 2 типа на момент обследования при поступлении имели 16 % (8/49) больных.

Оценка острой панкреатотоксичности

Абдоминальный болевой синдром у больных ОЛ в момент постановки диагноза (до начала ПХТ) отмечался у 6 % больных (3/49), после проведенной ПХТ (в период индуцированной гипоплазии кроветворения) у 41 % больных (20/49). Из них у 6 человек (30 %) боли носили легкий характер, у 10 (50 %) умеренный, у 4 (20 %) имел место выраженный болевой синдром. Диарейный синдром констатирован со следующей частотой: до ПХТ в 8 % случаев (4/49), после ПХТ в 33 % случаев (16/49). Причем у 4 из них (25 %) диарейный синдром носил выраженный характер (до 5 раз в сутки и более).

Повышение активности панкреатических ферментов – амилазы и/ или липазы более чем в 2 раза у больных ОЛ в стадии развернутых клинико-гематологических проявлений до ПХТ не отмечено. В одном случае ОЛЛ зафиксировано некратное превышение уровня верхней границы нормы (2 %). После проведенной ПХТ значимая гиперферментемия имела место в 2 случаях из 49 (4,1 %) у больного ОЛЛ и ОМЛ (ни у одного из них диагноз ХП ранее не был установлен). Только у больного ОМЛ повышение сывороточной амилазы составило более двух норм и сопровождалось превышением нормативного уровня липазы.

В отношении показателей уровня липазы имеет место схожая тенденция. Так, превышение уровня фермента как до ПХТ, так и после зафиксировано в 2 случаях (4,1 %). Однако стоит отметить, что превышение уровня до ПХТ было некратным в обоих случаях, в то время как после ПХТ превышение нормативного уровня было 2- и 3-кратным соответственно.

Оценка функционального статуса *pancreas*

Поджелудочная железа вырабатывает ряд ферментов, участвующих в пищеварении. В их числе липаза, амилаза, эластаза-1 и др. [8]. До настоящего времени нет единого мнения о значении определения каждого из этих показателей для оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы. По мнению большинства исследователей наиболее информативным в этом отноше-

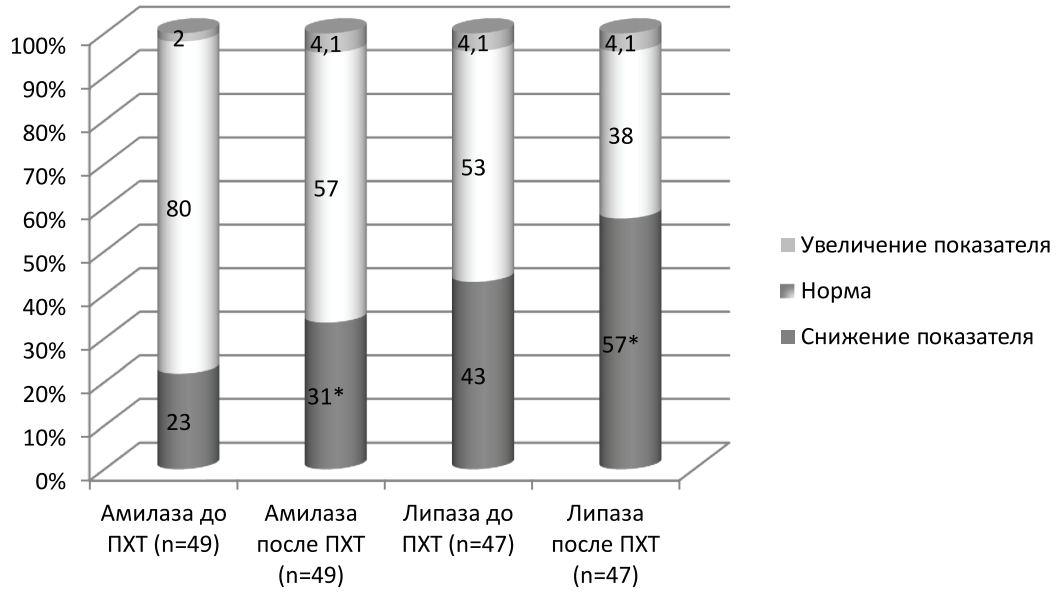
нии является определение концентрации эластазы-1 в кале, так как это единственный фермент, который не подвергается деградации в пищеварительном тракте [2]. Вместе с тем в соответствии с результатами ряда других исследований нет прямой зависимости между уровнем эластазы-1 и степенью поражения поджелудочной железы [3].

Несмотря на то, что исследование сывороточных ферментов традиционно используется для диагностики обострения хронического панкреатита, определение их уровня в моче и сыворотке можно использовать в качестве альтернативных методов оценки внешнесекреторной функции железы [5]. По результатам проводимого нами исследования четко прослеживается тенденция к снижению показателей сывороточных панкреатических ферментов ниже норматива на обоих этапах исследования.

Так, снижение уровня амилазы крови отмечено у 23% (11/49) от общего числа больных до ПХТ и у 31% (19/49) в период индуцированной гипоплазии кроветворения (p = 0,04).

Аналогичная тенденция констатирована по отношению к уровню сывороточной липазы. Так, снижение уровня панкреатической липазы до и после ПХТ зафиксировано в 43% (21/47) и 57% (28/47) случаев соответственно (p = 0,03).

Подробный анализ распределения уровней панкреатических ферментов представлен на рисунке.



*Распределение уровней панкреатических сывороточных ферментов в разные этапы ведения больных острыми лейкозами. Примечание. *Различия между группами статистически достоверны (p < 0,05)*

Оценка инкреторной функции поджелудочной железы

Снижение показателя С-пептида ниже нормативного уровня за все исследование зафиксировано только в 1 случае (у больного ОМЛ после ПХТ), притом сопровождалось снижением уровня сывороточных ферментов на обоих этапах исследования, а уровень С-пептида до ПХТ имел максимальное значение из всей выборки (4,93 ед./л).

Результаты анализа уровня С-пептида у больных ОЛ в развернутую стадию заболевания и в период индуцированной гипоплазии кроветворения представлены в табл. 1.

Концентрация эластазы-1 в кале у обследованных больных (медиана и интерквартильный размах) до лечения составила 501,00 (от 408,00 до 548,0 мкг э/г), соответственно после лечения 428,00 (от 281,00 до 504,00 мкг э/г). Динамика уровня эластазы-1 представлена в табл. 2.

Копрологическое исследование не теряет своей актуальности, являясь доступным методом оценки нарушения кишечного пищеварения [6]. При анализе результатов копрограммы мы учитывали показатели, которые преимущественно отражают внешнесекреторную недостаточность *pancreas* (табл. 3).

Таблица 1

Результаты анализа уровня С-пептида у больных острыми лейкозами (в процентах)

Этап исследования	Характер изменения уровня С-пептида		
	Снижение уровня	Превышение уровня	Нормальный уровень
До ПХТ (n = 49)	0	41*	29
После ПХТ (n = 49)	1	51*	23

Примечание. *p = 0,15.

Таблица 2

Динамика уровня эластазы-1 у больных острыми гемобластозами (в процентах)

Этап исследования	Характер изменения уровня эластазы-1		
	Снижение уровня	Превышение уровня	Нормальный уровень
До ПХТ (n = 49)	0	8	92
После ПХТ (n = 49)	18*	0	82

Примечание. *p = 0,001.

Таблица 3

Копрологическая картина у больных острыми гемобластозами

Признак	Частота встречаемости признака (в процентах)	
	До ПХТ (n = 47)	После ПХТ (n = 47)
Переваренные мышечные волокна	89,4	97,9
Нейтральный жир	36,2	51,1
Крахмал	59,6	66
Жирные кислоты	74,5*	91,5*
Мыла	66	68,1

Примечание. * p < 0,05.

Проявления, характеризующие экзокринную недостаточность, такие как креаторея, стеаторея, амилорея, зарегистрированы с большей частотой у второй группы (после программной ПХТ), однако различия на данном этапе исследования не являются статистически достоверными. Исключение составляет динамика содержания жирных кислот, характеризующая нарушение процессов переваривания пищевых ингредиентов. Вместе с тем результаты анализа уровня эластазы-1 свидетельствуют о более выраженных нарушениях данной функции ПЖ у второй группы больных. Однако существуют данные об отсутствии прямой взаимосвязи между степенью креато- и стеатореи и уровнем эластазы-1 в кале [10], что свидетельствует о взаимной дополняемости эластазного и копрологического тестов [2].

Выводы

1. Для оценки острой панкреатотоксичности лекарственной терапии у больных с острыми гемобластозами должно учитываться двукратное превышение уровня нормального значения панкреатических ферментов.

2. В ходе исследования установлен феномен снижения уровня сывороточных панкреатических ферментов (амилазы, липазы), достоверно более выраженный в период индуцированной гипоплазии кроветворения (после ПХТ). Полученные результаты допускают использование лабораторного метода в качестве альтернативного для оценки функционального статуса *pancreas*.

3. Исследование инкреторной функции с помощью анализа уровня С-пептида на данном этапе установило значительную частоту превышения показателя в оба этапа исследования (41 и 51%, p = 0,15), в том числе в группе с ранее неустановленным диагнозом сахарного диабета.

4. Исследование динамики уровня эластазы-1 в кале у больных с острыми лейкозами выявило статистически значимое снижение показателя на втором этапе исследования, что позволяет считать данный метод предпочтительным по сравнению с анализом копрограммы. Однако данные методики следует рассматривать как взаимодополняющие, так как они отражают разные стороны процесса переваривания.

5. Полученные результаты диктуют необходимость мониторинга состояния поджелудочной железы в разные этапы ведения больных с острыми гемобластозами и проведения соответствующих профилактических и лечебно-терапевтических мер при выявлении нарушений.

Список литературы

1. Гриднев А.Е, Богун Л.В. Лекарственный панкреатит // Ліки Украины, pro GASTRO. – 2011. – № 7. – С. 56–60.

2. Губергриц Н.Б., Голубева О.А. Лабораторная диагностика заболеваний поджелудочной железы // Мистецтво лікування. – 2006. – № 6. – С. 84–94.

3. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М. Холестаз и панкреатическая недостаточность: как повлиять на причину и следствие // Consilium medicum. – 2009. – № 8. – С. 21–27.

4. Казюлин А.Н., Бяхов М.Ю., Королева И.А., Козлов С.В., Кучерявый Ю.А. Ранняя и поздняя панкреатоксичность при неоадъювантной и адъювантной химиотерапии Her-негативного рака молочной железы: ретроспективное мультицентровое исследование // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2008. – № 1. – С. 11–16.

5. Кучерявый Ю.А. Пациент с хроническим панкреатитом: ошибки ведения, возможные причины и пути решения // Consilium medicum. – 2011. – № 1. – С. 65–68.

6. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: проблемы и решения: руков. для врачей. – 3-е изд. – М.: 2004. – 234 с.

7. Маев И.В., Самсонов А.А., Кочетов С.А., Павлеева Е.Е. Дифференцированная ферментная терапия синдрома диспепсии // Фарматека. – 2013. – № 2. – С. 28–35.

8. Сереброва С.Ю. Хронический панкреатит: современный подход к диагностике и лечению // Рус. Мед. Журн. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 30.

9. Badalov N., Baradarian R., Iswara L.J., Sleinberg W., Tenner S. Drug-indused acute pancreatitis: an avidense-based review // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – № 5. – P. 648–661.

10. Lieb J., Fosmark C. Review article: pain and chronic pancreatitis // Aliment. Pharm. Ther. – 2009. – Vol.2. № 9. – P. 706–719.

References

1. Gridnev A.E., Bogun L.V., *Liki Ukrainy, pro GASTRO*, 2011, no. 7, pp. 56–60.

2. Gubergrits N.B., Golubeva O.A., *Mistetstvo likuvaniya*, 2006, no. 6, pp. 84–94.

3. Gubergrits N.B., Lukashevich G.M., *Consilium medicum*, 2009, no. 8, pp. 21–27.

4. Kazyulin A.N., Byakhov M.Yu., Koroleva I.A., Kozlov S.V., Kucheryavyy Y.A., *Klinich. perspektivy gastroenterologii, gepatologii*, 2008, no. 1, pp. 11–16.

5. Kucheryavyy Yu.A. *Consilium medicum*, 2011, no. 1, pp. 65–68.

6. Korovina N.A., Zakharova I.N., Malova N.E., *Ekzokrinnaya nedostatochnost› podzheludochnoy zhelezy: problemy i resheniya: rukov. dlya vrachey. – 3-e izd*. (Exocrine pancreatic insufficiency: problems and solutions. 3th ed.). Moscow, 2004. 234 p.

7. Maev I.V., Samsonov A.A., Kochetov S.A., Pavleeva E.E., *Farmateka,* 2013, no. 2, pp. 28–35.

8. Serebrova S.Yu., *Rus. Med. Zhurn.*, 2008, Vol.10, no. 1, p. 30.

9. Badalov N., Baradarian R., Iswara L.J., Sleinberg W., Tenner S., Clin. *Gastroenterol. Hepatol.,* 2007, no. 5, p. 648–661.

10. Lieb J., Fosmark C., *Aliment. Pharm. Ther*., 2009, Vol. 2, no. 9, pp. 706–719.

Рецензенты:

Желобов В.Г., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь;

Смирнова Е.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 18.11.2014.

УДК 616.314.18-002.4:615.262.1

ВЛИЯНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ГЕМОДИНАМИКУ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Демина К.Ю., Гришилова Е.Н., Бражникова А.Н., Гаража С.Н., Батчаева Д.Д., Готлиб А.О., Гаража Н.Н., Хачатуров С.С.

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Ставрополь, e-mail: postmaster@stgmu.ru

Целью работы было изучение влияния фотодинамической терапии на гемодинамику в тканях пародонта при лечении хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести. Для фотодинамической терапии использовали комплекс FotoSan (Дания), в котором светодиод генерирует свет с длиной волны 625–635 нм. Исследование гемодинамики проводили методом лазерной допплеровской флоуметрии, применив лазерный анализатор капиллярного кровотока ЛАКК-М (ООО НПП «Лазма», РФ). Подтверждено, что лазерная допплеровская флоуметрия является информативным методом исследования микрогемодинамики в пародонте, позволяющим проводить достоверную и объективную диагностику динамики заболеваний пародонта. Лечение пародонтита легкой степени тяжести с использованием фотодинамической терапии, опосредованно, через антимикробное действие улучшает микроциркуляцию в тканях пародонта. Это подтверждает основные патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования заболеваний пародонта: микробный фактор и нарушение микрогемоциркуляции в тканях пародонта.

Ключевые слова: пародонтит, фотодинамическая терапия, гемодинамика

INFLUENCE PHOTODYNAMIC THERAPY ON HEMODYNAMICS IN PERIODONTAL TISSUES IN CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

Demina K.Y., Grishilova E.N., Brazhnikova A.N., Garazha S.N., Batchaeva D.D., Gotlib A.O., Garazha N.N., Khachaturov S.S.

Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: postmaster@stgmu.ru

The aim was to study the effect of photodynamic therapy on hemodynamics in periodontal tissues in the treatment of chronic generalized periodontitis mild. For photodynamic therapy using a complex FotoSan (Denmark) in which the LED generates light with wavelength 625–635 nm. Hemodynamic study was performed by laser Doppler flowmetry, using a laser analyzer of capillary blood flow LAK-M (NPP «Lazma», Russia). Confirmed that the laser Doppler flowmetry is a valuable method to study microhemodynamics periodontium, which allow the accurate and objective diagnosis of the dynamics of periodontal disease. Treatment of periodontitis mild using photodynamic therapy, indirectly, through antimicrobial action improves microcirculation in periodontal tissues. This confirms the main pathogenetic mechanisms of onset and progression of periodontal disease: microbial factor and disturbance of microcirculation in periodontal tissues.

Keywords: periodontal disease, photodynamic therapy, hemodynamics

Данные эпидемиологического обследования, проводимого в последние годы, доказывают тенденцию роста числа воспалительных заболеваний пародонта среди населения России. Повышение эффективности консервативного лечения воспалительных заболеваний пародонта является одной из актуальных медико-социальных проблем, а также важной и сложной задачей стоматологии [1, 2, 5].

Выбор лекарственных препаратов для лечения пародонтита обширен, но эти средства имеют побочные эффекты, не влияют на все звенья патогенеза заболевания, приводят к непродолжительной ремиссии. Предлагаемые исследователями способы увеличить эффективность традиционной медикаментозной терапии с помощью поиска новых средств, комбинации различных препаратов или же увеличения их дозировки не позволяют добиться желаемого эффекта. Поэтому в современной стоматологии все большее значение приобретают немедикаментозные методы лечения, включающие воздействие физических факторов [3, 4, 6].

К таким методам лечения можно отнести стремительно развивающуюся в стоматологии фотодинамическую терапию (ФДТ), которая включает два компонента – фотосенсибилизатор и свет. В качестве фотосенсибилизатора используется краситель, повышающий чувствительность мягких тканей к свету. Данное явление основано на свойстве тканей накапливать и удерживать красители, имеющие макроциклическую химическую структуру, такие как порфирины, фталоцианины, хлорины, фотодитазин,

толуидиновый синий, 0,01% метиленовый синий, радахлорин [7, 8].

Основная суть ФДТ заключается в том, что биологические объекты, к которым можно отнести воспалительные ткани, микроорганизмы, раковые клетки, вирусы, накапливают фотосенсибилизатор после его введения. Затем под воздействием энергии лазерного воздействия в предварительно сенсибилизированных тканях инициализируется каскад окислительно-восстановительных реакций с выделением синглетной (активной) и триплетных (долгоживущих) форм кислорода и свободных радикалов (биоокислителей), которые в свою очередь повреждают и разрушают опухолевые клетки, микробы, при этом образуется фотокоагуляционная пленка [9].

Исследования в клинике и лаборатории свидетельствуют о высокой бактерицидной активности фотодинамической терапии с наиболее выраженной бактерицидной активностью при использовании таких красителей, как толуидиновый синий, метиленовый синий. По многим вышеперечисленным параметрам свои аналоги превосходит комплекс «Fotosan», в котором светодиод генерирует свет с длиной волны 625–635 нм. В данном диапазоне находится пик поглощения световой энергии толуидиновым синим, на основе которого создан фотосенситайзер «Fotosan» [7, 9].

Современные представления об этиопатогенезе воспалительных заболеваний пародонта позволяют выделить два основополагающих фактора в возникновении и прогрессировании этих заболеваний: микробный и сосудистый. Влияние ФДТ на микроциркуляцию в тканях пародонта изучено недостаточно, что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования – изучить влияние фотодинамической терапии на гемодинамику в тканях пародонта при лечении генерализованного пародонтита легкой степени тяжести.

Материал и методы исследования

Для достижения поставленной цели было проведено комплексное стоматологическое обследование и лечение с использованием ФДТ 60 пациентов обоего пола с диагнозом хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести (ХГПЛСТ), которые составили основную группу.

Нозологическую форму заболевания пародонта определяли по классификации заболеваний пародонта, принятой на заседании Президиума секции пародонтологии Стоматологической ассоциации России (2001) и на основе МКБ-10 (ВОЗ, 1997).

Критериями отбора пациентов являлись: добровольное согласие на лечение и участие в исследовании, отсутствие выраженной соматической патологии и аллергических заболеваний, пародонтит легкой степени тяжести, возраст от 19 до 49 лет. ФДТ применяли по следующей схеме: три сеанса по 30 секунд в области каждого зуба с патологией пародонта, интервал межу сеансами ФДТ – три дня. Для проведения ФДТ использовали комплекс «FotoSan» (Дания), в котором светодиод генерирует свет с длиной волны 625–635 нм.

Определение функционального состояния и структурных изменений микроциркуляторного русла пародонта проводилось до лечения, через 1, 6 и 12 месяцев после лечения методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-М (ООО НПП «Лазма», РФ). Применение метода лазерной допплеровской флоуметрии расширило возможности функциональной диагностики. Данный метод позволил оценить состояние микроциркуляции исследуемой области, уточнить динамику патологического процесса в пародонте, провести контроль эффективности лечебных мероприятий. При анализе ЛДФ-грамм проводили детальную интерпретацию показателей флоуметрии с учетом клинико-рентгенологических данных.

Состояние кровотока оценивали по показателю микроциркуляции М, измеряемого в перфузионных единицах. Определяли среднеквадратичное отклонение σ (статистически значимые колебания скорости эритроцитов), измеряемое в перфузионных единицах (ПЕ). Рассчитывали коэффициент вариации K_V, характеризующий вазомоторную активность микрососудов:

$$K_V = \sigma/M \cdot 100\,\%.$$

Помимо расчета статистических характеристик потока эритроцитов в тканях анализировали ритмические изменения этого потока. В результате спектрального разложения ЛДФ-граммы на гармонические составляющие колебаний тканевого кровотока появляется возможность дифференцирования различных ритмических составляющих флаксмоций, что важно для диагностики нарушений модуляции кровотока. Каждая ритмическая компонента при спектральном анализе ЛДФ-граммы характеризуется двумя параметрами: частотой – F и амплитудой – A.

Для возможно более полной характеристики микроциркуляции в тканях пародонта регистрация ЛДФ-граммы проводилась в 6 участках: в области фронтальных участков и жевательных зубов верхней и нижней челюстей. Датчик прибора устанавливали на границе прикрепленной десны и переходной складки, обеспечивая контакт дистальной части зонда с поверхностью десны. Регистрацию показателей в каждом участке десны осуществляли в течение 60 секунд.

Все полученные данные в исследованиях были статистически обработаны с помощью пакета программ Statistika 5,0 и «Microsoft Excel». Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

При ХГПЛСТ до лечения анализ статистических характеристик ЛДФ-грамм показал, что параметр микроциркуляции (ПМ) был снижен на 8,4% по сравнению с нормой и составил 54,26 ± 4,42 перф. ед ($p > 0,05$). Значения σ, отражающего флюктуации потока эритроцитов в микрососудах,

также уменьшились на 21 % ($p < 0,05$), что свидетельствовало о падении активности кровотока в микроциркуляторном русле тканей десны. Коэффициент вариации (Kv), характеризующий вазомоторную активность микрососудов, был понижен на 13 %.

По данным амплитудно-частотного анализа ЛДФ-грамм наблюдалось снижение амплитуд низкочастотных, высокочастотных и пульсовых колебаний. Амплитуда низкочастотных колебаний была снижена на 25 % ($p < 0,01$), высокочастотных ритмов на 7 % ($p > 0,05$), пульсовых колебаний – на 16,3 % ($p < 0,05$) .

Интегральная характеристика амплитудно-частотного анализа ЛДФ-грамм, индекс флаксмоций снизился на 18 % по сравнению с нормой. Это свидетельствовало о том, что соотношение ритмических составляющих в амплитудно-частотном спектре ЛДФ-граммы при пародонтите легкой степени снижалось по сравнению с нормой.

Таким образом, при ХГПЛСТ механизмы активной модуляции тканевого кровотока в системе микроциркуляции снижаются за счет падения уровня вазомоций. Миогенная активность микрососудов также падает. В качестве компенсаторной реакции наблюдается возрастание нейрогенного компонента в регуляции микрососудов и повышение их тонуса. Подавление механизмов активной модуляции тканевого кровотока сопровождается снижением роли пассивной модуляции, в основном за счет пульсовых ритмических составляющих, тогда как высокочастотные ритмы практически не изменяются, что в конечном итоге приводит к усилению застойных явлений в венулярном звене микроциркуляции пародонта.

После проведенного лечения ХГПЛСТ ФДТ через месяц показатели микроциркуляции значительно улучшились: M – 58,48 перф. ед., σ – 16,96 перф. ед., KV – 29,01 %, ALF – 17,21 перф. ед., AHF – 8,82 перф. ед., ACF – 4,25 перф. ед., ИФМ – 1,32 ($p > 0,05$).

Анализ данных ЛДФ через полгода показал снижение основных показателей микроциркуляции по сравнению с данными исследования, проводимого через месяц после лечения: M – 69,9 перф. ед., σ – 61,03 перф. ед., K_V – 17,7 %, ALF – 12,55 перф. ед., AHF – 9,33 перф. ед., ACF – 4,03 перф. ед., ИФМ – 0,94.

Проведенный анализ ЛДФ-грамм исследуемых больных ВЗП через год после лечения выявил у большинства больных улучшение состояния микроциркуляторного русла пародонта.

По результатам показателей ЛДФ за год отмечалась выраженная положительная динамика амплитудно-частотных характеристик, которая выявила рост уровня вазомоций ALF до 41 %, что указывает на усиление активной модуляции тканевого кровотока.

В результате лечения воспалительных заболеваний пародонта различными лекарственными средствами была получена положительная динамика, однако следует отметить наилучшие клинико-функциональные показатели в группе, где местная терапия проводилась с использованием иммобилизированного фторида олова.

Анализ динамики клинических показателей у больных ВЗП в отдаленные сроки позволил установить, что включение в комплексное лечение аппликационной сорбции и иммобилизованных препаратов пролонгированного действия способствует повышению клинической эффективности врачебных манипуляций.

Выводы

1. Лазерная допплеровская флуометрия является чувствительным методом исследования капиллярного кровотока в пародонте, что позволяет при ее применении проводить раннюю диагностику заболеваний пародонта и достоверно оценивать эффективность проводимого лечения.

2. Лечение пародонтита легкой степени тяжести с использованием фотодинамической терапии улучшает микроциркуляцию в тканях пародонта и создает условия для проявления большей эффективности медикаментозных средств иных механизмов действия.

Список литературы

1. Внуков И.Е. Влияние конструкции металлокерамических зубных протезов на состояние пародонта опорных зубов / И.Е. Внуков, С.Н. Гаража // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2007. – № 3. – С. 71–74.

2. Гаража Н.Н. Цитоэнзимохимическая оценка применения препарата «Галавит» в терапии хронического генерализованного пародонтита / Н.Н. Гаража, Ю.Н. Майборода, Т.В. Маркина // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 4. – С. 21–24.

3. Гаража С.Н. Влияние лечения пародонтита иммобилизованными противовоспалительными препаратами на гемодинамику в тканях пародонта / С.Н. Гаража, Е.Н. Гришилова, Т.М. Хацаева, К.Ю. Демина, Д.Д. Батчаева, З.З. Моргоева // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 281.

4. Гаража С.Н. Лечение воспалительных заболеваний пародонта с использованием иммобилизованных препаратов / С.Н. Гаража, А.В. Зеленская, Е.Н. Гришилова, Д.Д. Батчаева, Т.М. Хацаева, З.З. Моргоева // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – С. 140.

5. Зорина О.А. Микробиоценоз пародонтального кармана и воспалительные заболевания пародонта / О.А. Зорина, А.И. Грудянов, Д.В. Ребриков // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 9–13.

6. Моргоева З.З. Применение иммобилизованного фторида олова в комплексном лечении хронического генерали-

зованного пародонтита легкой и средней степени тяжести / З.З. Моргоева, С.Н. Гаража, Е.Н. Гришилова, Н.Н. Гаража // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – С. 140.

7. Орехова Л.Ю. Роль фотодинамической терапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Л.Ю. Орехова, Е.С. Лобода // Пародонтология. – 2013. – № 2. – С. 46–52.

8. Рисованная О.Н Антибактериальное воздействие фотодинамической терапии на патогенную микрофлору полости рта / О.Н. Рисованная, С.И. Рисованный, Д.А. Доменюк // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6. – С. 155–158.

9. Странадко Е.Ф. Фотодинамическое воздействие на патогенные микроорганизмы (современное состояние проблемы антимикробной фотодинамической терапии) / Е.Ф. Странадко, И.Ю. Кулешов, Г.И. Караханов // Лазерная медицина. – 2010. – № 2. – С. 52–56.

References

1. Vnukov I.E. Influence of ceramic-metal construction of dentures on periodontal condition abutments / I.E. Vnukov, S.N. Garazha// Bulletin of the Volgograd State Medical University. 2007. no. 3. pp. 71–74.

2. Garazha N.N. Cytoenzymochemical estimation of «Galavit» efficiency in chronic generalized periodontitis / N.N. Garazha, Ju.N. Majboroda, T.V. Markina // Medical Bulletin Northern Kavkaza. 2011. no. 4. pp. 21–24.

3. Garazha S.N. Effect of treatment of periodontitis immobilized anti-inflammatory drugs on hemodynamics in periodontal tissues / S.N. Garazha, E.N. Grishilova, T.M. Hacaeva, K.J. Demina, D.D. Batchaeva, Z.Z. Morgoeva // Modern problems of science and education. 2013. no. 5. pp. 281.

4. Garazha S.N. Treatment of inflammatory periodontal diseases using immobilized preparations / S.N. Garazha, A.V. Zelenskaja, E.N. Grishilova, D.D. Batchaeva, T.M. Hacaeva, Z.Z. Morgoeva // Modern problems of science and education. 2013. no. 3. pp. 140.

5. Zorina O.A. Microbiocenosis periodontal pocket and inflammatory periodontal disease / O.A. Zorina, A.I. Grudyanov, D.V. Rebrikov // Urals medical journal. 2011. no. 3. pp. 9–13.

6. Morgoeva Z.Z. The use of immobilized tin fluoride in the treatment of chronic generalized periodontitis mild to moderate severity / Z.Z. Morgoeva, S.N. Garazha, E.N. Grishilova, N.N. Garazha // Modern problems of science and education. 2014. no. 1. pp. 140.

7. Orehova L.Ju. The role of photodynamic therapy in treatment of inflammatory periodontal diseases / L.Ju. Orehova, E.S. Loboda // Parodontologiya. 2013. no. 2. pp. 46–52.

8. Risovannaja O.N Antibacterial effect of photodynamic therapy on pathogenic microflora of the oral cavity / O.N. Risovannaja, S.I. Risovannyj, D.A. Domenjuk// Kuban Research Medical vestnik. 2013. no. 6. pp. 155–158.

9. Stranadko E.F. The photodynamic effect on pathogens (the current state of antimicrobial photodynamic therapy) / E.F. Stranadko, I.Ju. Kuleshov, G.I. Karahanov // Laser medicine. 2010. no. 2. pp. 52–56.

Рецензенты:

Долгалев А.А., д.м.н., профессор кафедры ортопедической стоматологии, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь;

Доменюк Д.А., д.м.н., доцент кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 02.12.2014.

УДК 616-092.9; 612.084; 612.018.2

ВОДОВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПОЧЕК К АНТИДИУРЕТИЧЕСКОМУ ГОРМОНУ У КРЫС С АУТОИММУННЫМ НЕФРИТОМ

[1]Джиоев И.Г., [2]Клочков Д.А., [1]Кабоева Б.Н., [1,3]Батагова Ф.Э.

[1]Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, e-mail: inal44@mail.ru;
[2]Филиал № 3 ФГКУ «1602 Военно-клинический госпиталь», Владикавказ;
[3]Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и Правительства Республики Северная Осетия – Алания, Владикавказ

Изучение чувствительности канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону при аутоиммунном нефрите проводили на 36 крысах линии Вистар, создавая модель однократным введением в подмышечные и паховые области и внутрибрюшинно по 0,2 мл гомогената коркового вещества почки с полным адъювантом Фрейнда. Исследования проводили через две недели, один и два месяца. Морфологически в почках наблюдалась неравномерность сосудистой сети, разнокалиберность клубочков с лимфо- и лейкоцитарными инфильтратами, участки кровоизлияний, дистрофические изменения канальцев и скопления белковых масс в полости трубочек. В течение первого месяца после иммунизации отмечалась протеинурия, повышение водного диуреза за счет снижения канальцевой реабсорбции воды, несмотря на уменьшение скорости клубочковой фильтрации. Через два месяца протеинурия усилилась, появились гипопротеинемия и гиперкреатининемия, снизился диурез, клубочковая фильтрация и объемная скорость почечного кровотока, ослабла чувствительность канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону.

Ключевые слова: аутоиммунный нефрит, полный адъювант Фрейнда, водовыделительная функция почек, протеинурия, антидиуретический гормон, десмопрессин

WATER SECRETORY FUNCTION OF KIDNEYS AND SENSITIVITY OF KIDNEYS TO THE ANTIDIURETIC HORMONE AT RATS WITH AUTOIMMUNE NEPHRITE

[1]Dzhioev I.G., [2]Klochkov D.A., [1]Kaboeva B.N., [1,3]Batagova F.E.

[1]North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, e-mail: inal44@mail.ru;
[2]Branch № 3 of Federal public commercial institution «1602 Military and clinical hospital», Vladikavkaz;
[3]Institute of Biomedical Research of Vladikavkaz scientific center of the Russian Academy of Sciences and Government of the Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz

Studying of sensitivity of renal tubular apparatus to antidiuretic hormone with autoimmune nephritis was performed on 36 Wistar rats, creating a model of a single administration s/c in the axillary and inguinal region, and i.p. to 0,2 ml kidney cortex homogenate and Freund's complete adjuvant. Researches were carried out in two weeks, one and two months. Morphologically there were marked irregularity in the kidney vasculature, variegated with lymph and glomerular leukocytic infiltrates, areas of hemorrhage, dystrophic changes in the tubules and the accumulation of the protein mass in the cavity of tubules. During the first month after immunization proteinuria were marked, increase of water diuresis by reducing tubular reabsorption of water, despite the decrease of glomerular filtration rate. Two months later, increased proteinuria, emerged hypoproteinemia and hypercreatinemia, decreased urine output, glomerular filtration rate and renal blood flow volume rate, diminished sensitivity of renal tubular apparatus to antidiuretic hormone.

Keywords: autoimmune nephritis, complete Freund's adjuvant, dopamine, water secretory functions of kidneys, proteinuria, antidiuretic hormone, desmopressin

Актуальность настоящей работы обусловлена высокой частотой нефрологических заболеваний, которые в большинстве случаях протекают латентно и клинические проявления часто наблюдаются при уже запущенных случаях, что не позволяет практическому здравоохранению оказывать эффективную помощь. Заболевания почек, как правило, характеризуются тяжелым течением, развитием рецидивов и в 1,5% случаев, переходят в почечную недостаточность, при которой летальность достигает 50% [3, 5]. К тому же нефропатии вызывают дисбаланс в других системах, в частности сердечно-сосудистой и эндокринной, а поражения почек возникают при других заболеваниях (печени, сахарном диабете, тяжелых гестозах, коллагенозах и др.) и патологических состояниях (интоксикация, шок, синдром длительного сдавления) [2, 4]. По европейским эпидемиологическим данным, заболеваниями почек страдают около 10% населения, а в России до 16,5% [7], и в последние десятилетия отмечается значительное омоложение нефрологической патологии, что уже, помимо широкой распространенности, приобретает и социальную значимость. Поэтому науч-

но-исследовательские работы, способные вскрыть механизмы изменений работы почек и оказать помощь практическому здравоохранению при лечении почечных больных, остаются актуальными.

Целью настоящей работы являлось изучение водовыделительной функции почек и выяснение чувствительности канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону у крыс с экспериментальным аутоиммунным нефритом.

Материалы и методы исследований

Для решения поставленной цели на 24 половозрелых крысах линии Wistar возрастом 8-10 месяцев и весом в 180–220 г создавалась экспериментальная модель аутоиммунного нефрита [9], которую вызывали путём однократного введения крысам в пяти местах (п/к в подмышечные и паховые области, внутрибрюшинно) по 0,2 мл равнодолевой смеси гомогената коркового вещества почки (на 100,0 мг ткани 1,0 мл физраствора) с полным адъювантом Фрейнда (водно-жировая эмульсия, содержащая вазелиновое масло, ланолин, БЦЖ или мурамилдипептид и эмульгатор, способный к депонированию антигена, усиливая его захват фагоцитами и оказывая активирующее влияние на макрофаги и Т-клетки).

Для выяснения чувствительности канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону в условиях водного диуреза крысам в/м вводился десмопрессин – синтетический аналог вазопрессина (получен в результате дезаминирования цистеина и замещения L-аргинина на D-аргинин), обладающий выраженным и длительным антидиуретическим эффектом на дистальные извитые канальцы и собирательные трубочки. Доза десмопрессина для крыс (0,15 мкг/100 г) рассчитывалась в нашей лаборатории эмпирически с условием того, чтоб его антидиуретический эффект длился около одного часа [1].

На 12 интактных крысах изучали водовыделительную функцию почек, влияние десмопрессина и объемную скорость кровотока, для чего животным внутрибрюшинно вводили анестетик общего действия «Золетил» в дозе 0,1 мл/100 г, а затем из сердца отбирали кровь для исследований и почки для морфологии.

Опыты на крысах с аутоиммунным нефритом ставили через две недели после иммунизации, через месяц и в конце второго месяца и каждый раз после их завершения у шести крыс определяли скорость объемного кровотока, а затем брали кровь и почки. Поэтому через один месяц после иммунизации количество опытных крыс было 18, а в конце второго месяца – 12.

Водный диурез у крыс создавали внутрижелудочным введением водопроводной воды в объеме 5% веса. Мочу собирали в специальных клетках-воронках в течение трех часов отдельно за каждый. В собранной моче и плазме крови спектрофотометрически определяли содержание эндогенного креатинина (метод Поппера), общего белка (метод Лоури в моче и биуретовый в плазме крови) [6]. Расчетные показатели, по которым можно судить о функции почек, – диурез, скорость клубочковой фильтрации, объем канальцевой реабсорбции воды и степень протеинурии. Объемную скорость почечного кровотока определяли инвазивным способом с помощью ультразвукового флуометра Transonic HT 313 (США). О морфологической картине почек судили по результатам световой микроскопии (толщина срезов 7-8 мкм, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 600 раз). Полученные результаты статистически обрабатывались с применением параметрического метода сравнения средних величин, а степень достоверности оценивалась по t-критерию Стьюдента.

Все исследования проводили в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России № 708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики».

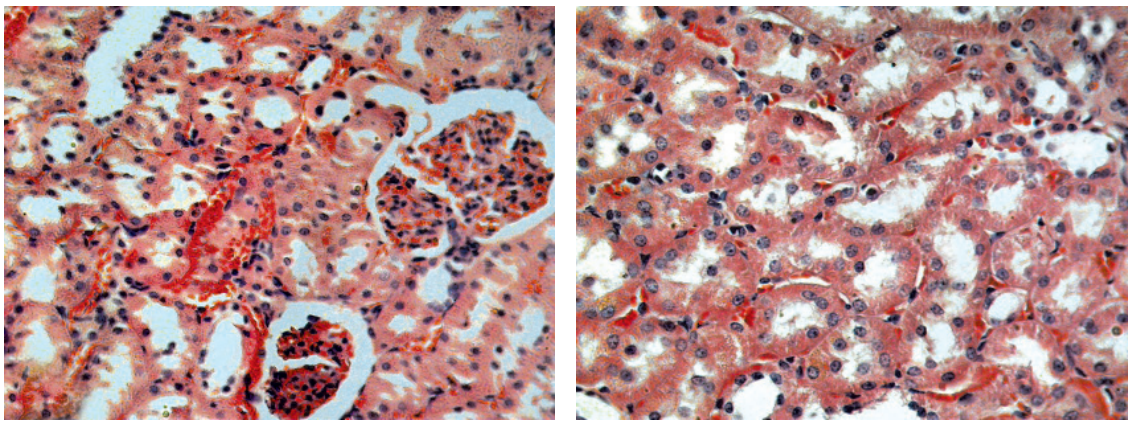
Результаты исследования и их обсуждение

Начнем описательную часть исследований с морфологической характеристики почек. Через две недели после введения гомогената с адъювантом Фрейнда отмечались расширение полости капсул и капиллярной сети, появление лимфо-и лейкоцитарных инфильтратов вокруг клубочков, частичный отёк стромы, дистрофические изменения и белковые отложения в отдельных канальцах. Мозговое вещество почек особо не менялось.

Через месяц после иммунизации можно было уже констатировать разнокалиберность клубочков – от резко увеличенных и полнокровных до мелких и сморщенных, а лимфо- и лейкоцитарные инфильтраты вокруг них уже были с явлениями облитерации капсул и редукции части капилляров, участки полнокровия и кровоизлияний. Канальцы дистрофически изменены с разрушением щёточной каёмки и десквамацией эпителия. В полости трубочек скопления рыхлых и уплотнённых белковых масс. В канальцах мозгового вещества имелась мелкая вакуольная дистрофия. Сосудистая сеть неравномерна – от сужения, до полнокровия (рисунок). В конце второго месяца отмеченные изменения у семи крыс приобрели более выраженное ухудшенное состояние с явлениями дистрофических изменений.

До выяснения чувствительности канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону при аутоиммунном нефрите, предварительно исследовали влияние десмопрессина у интактных крыс, введение которого после водной нагрузки вызвало за первый час полное отсутствие диуреза у восьми крыс из двенадцати, а у оставшихся четырех он был равен $0,49 \pm 0,06$ мл/час/100 г, то есть десмопрессин вызвал у 2/3 крыс полный антидиурез, а у других снизил его по сравнению с контролем в 3,28 раз. Это было обусловлено усилением обратного всасывания воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефронов. Скорость клубочковой фильтрации не менялась (табл. 1). Диурез оказался сниженным и на втором часе, а за третий час, наоборот,

повысился, но суммарный трехчасовой диурез оставался на 23,4 % меньше ($p < 0,02$). То есть у интактных крыс чувствительность части канальцевого аппарата почек, регулируемая вазопрессином, сохранена.



Морфология коркового и мозгового вещества почек крыс с аутоиммунным нефритом. Окраска азур-эозином. Увеличение в 600 раз

Таблица 1

Водный диурез, скорость клубочковой фильтрации и объем канальцевой реабсорбции у интактных крыс и после введения десмопрессина

Время	Стат. показатель	Диурез (мл/ч/100 г)	Клубочковая фильтрация (мл/ч/100 г)	Канальцевая реабсорбция (%)
		Интактные крысы		
1 час	M ± m	1,49 ± 0,12	16,35 ± 1,25	90,88 ± 0,46
2 час	M ± m	1,59 ± 0,11	18,06 ± 1,36	91,19 ± 0,53
3 час	M ± m	0,78 ± 0,06	12,75 ± 1,03	93,87 ± 0,39
За 3 часа	M ± m	3,86 ± 0,29	47,16 ± 3,64	91,98 ± 0,46
		Интактные крысы + Десмопрессин		
1 час	M ± m // p	0,49 ± 0,06 // < 0,001	15,82 ± 1,21 // *	96,90 ± 0,57 // < 0,001
2 час	M ± m // p	1,08 ± 0,07 // < 0,001	17,64 ± 1,94 // *	93,87 ± 0,49 // < 0,001
3 час	M ± m // p	1,39 ± 0,1 // < 0,001	14,52 ± 1,13 // *	90,43 ± 0,57 // < 0,001
За 3 часа	M ± m // p	2,96 ± 0,23 // < 0,02	47,98 ± 4,28 // *	93,77 ± 0,54 // < 0,02

Определение влияния десмопрессина на объемную скорость почечного кровотока выявило незначительное ее снижение (11,86 ± 0,65 мл/мин – интактные крысы, 10,16 ± 0,82 мл/мин – десмопрессин), что, скорее всего, было связано со способностью десмопрессина незначительно суживать сосуды и слабо увеличивать артериальное давление [8]. Не менялись в плазме крови содержания общего белка и креатинина (61,27 ± 2,46 г/л и 73,25 ± 2,63 мкмоль/л – интактные крысы, 60,05 ± 3,12 г/л и 71,87 ± 3,46 мкмоль/л – десмопрессин).

У крыс с аутоиммунным нефритом через две недели после иммунизации водный диурез статистически значимо повысился за каждый час (на 38,6 % за три часа), что было обусловлено снижением канальцевой реабсорбции воды ($p < 0,001$), несмотря на то, что одновременно уменьшалась и скорость клубочковой фильтрации (табл. 2). Угнетение первоначального этапа процесса мочеобразования, очевидно, связано с характерным для нефритов поражением клубочков [5], на что указывают и наши морфологические изменения (от полнокровных до мелких и сморщенных), а не выявленное незначительное (на 7,7 %) снижение объемной скорости кровотока. Одновременно усилилась протеинурия (на 61,1 %), а в плазме крови повысилось содержание креатинина (82,46 ± 3,21 мкмоль/л, $p < 0,05$) и незначительно снизился уровень общего белка (57,28 ± 2,68 г/л). Все

отмеченные изменения у крыс через месяц после иммунизации усилились. Это и повышение содержания креатинина в плазме крови (87,55 ± 4,34 мкмоль/л, $p < 0,01$), и протеинемия (52,74 ± 2,26 г/л, $p < 0,05$), и степень протеинурии, и полиурия, вызванная снижением обратного всасывания воды в канальцах почек, и продолжающее снижение скорости клубочковой фильтрации (табл. 2). Начала уменьшаться и объемная скорость почечного кровотока (9,52 ± 0,84 мл/мин).

Таблица 2

Водный диурез (мл/ч/100 г), скорость клубочковой фильтрации (мл/ч/100 г), объем канальцевой реабсорбции воды (%) и степень протеинурии (мкг/мл) у крыс с аутоиммунным нефритом

Условия опыта		Исследуемый показатель	Стат. показатель	1 час	2 час	3 час	За 3 часа
Интактные крысы		Диурез	M ± m	1,49 ± 0,12	1,59 ± 0,11	0,78 ± 0,06	3,86 ± 0,29
		Фильтрация	M ± m	16,35 ± 1,25	18,06 ± 1,36	12,75 ± 1,03	47,16 ± 3,64
		Реабсорбция	M ± m	90,88 ± 0,46	91,19 ± 0,53	93,87 ± 0,39	91,98 ± 0,46
		Протеинурия	M ± m	4,87 ± 0,39	4,31 ± 0,57	6,25 ± 0,56	5,14 ± 0,51
Аутоиммунный нефрит	Через 2 недели	Диурез	M ± m p	1,92 ± 0,16 < 0,02	2,35 ± 0,19 < 0,02	1,08 ± 0,07 < 0,05	5,35 ± 0,42 < 0,02
		Фильтрация	M ± m p	12,39 ± 1,17 < 0,05	13,86 ± 1,38 < 0,05	9,37 ± 0,92 < 0,02	35,62 ± 3,39 < 0,05
		Реабсорбция	M ± m p	84,52 ± 0,76 < 0,001	83,06 ± 0,84 < 0,001	91,37 ± 0,60 < 0,001	86,32 ± 0,73 < 0,001
		Протеинурия	M ± m p	7,64 ± 0,52 < 0,001	8,15 ± 0,62 < 0,001	9,05 ± 0,70 < 0,002	8,28 ± 0,61 < 0,001
	Через 1 месяц	Диурез	M ± m p	2,05 ± 0,15 < 0,01	2,13 ± 0,18 < 0,01	0,89 ± 0,06*	5,07 ± 0,39 < 0,02
		Фильтрация	M ± m p	11,43 ± 0,86 < 0,005	12,92 ± 1,02 < 0,01	10,21 ± 0,82*	34,56 ± 2,70 < 0,02
		Реабсорбция	M ± m p	82,06 ± 1,12 < 0,001	83,51 ± 1,34 < 0,001	91,28 ± 0,77 < 0,001	85,62 ± 1,07 < 0,001
		Протеинурия	M ± m p	16,41 ± 1,27 < 0,001	15,64 ± 1,09 < 0,001	18,15 ± 1,31 < 0,001	16,73 ± 1,22 < 0,001
	Через 2 месяца	Диурез	M ± m p	0,73 ± 0,12 < 0,001	0,95 ± 0,10 < 0,001	0,46 ± 0,04 < 0,001	2,14 ± 0,27 < 0,001
		Фильтрация	M ± m p	10,09 ± 0,95 < 0,001	10,57 ± 1,31 < 0,001	8,73 ± 0,92 < 0,05	29,39 ± 3,18 < 0,02
		Реабсорбция	M ± m	92,76 ± 0,96*	91,01 ± 0,76*	94,73 ± 0,88*	92,83 ± 0,86*
		Протеинурия	M ± m p	20,25 ± 1,76 < 0,001	18,64 ± 1,23 < 0,001	18,02 ± 1,46 < 0,001	18,97 ± 1,48 < 0,001

Примечание. * – отсутствие достоверных отличий.

К завершению экспериментов в конце второго месяца (табл. 2) уменьшились количество мочи, особенно за первый час (в 2 раза), скорость клубочковой фильтрации, объемная скорость кровотока (8,96 ± 0,72 мл/мин, $p < 0,02$), содержание общего белка в плазме крови (50,62 ± 1,88 г/л, $p < 0,02$) и одновременно повысились канальцевая реабсорбция воды, содержание креатинина в плазме крови (92,36 ± 5,12 мкмоль/л, $p < 0,02$) и протеинурия (в 3,7 раз).

Таким образом, введение крысам 1,0 мл смеси гомогената коркового вещества почек и полного адъюванта Фрейнда первоначально вызывает повышение водного диуреза за счет торможения канальцевой реабсорбции воды, а через два месяца – угнетение диуреза и объемной скорости почечного кровотока, протеинурию, снижение в плазме крови содержания общего белка и увеличение креатинина.

Выяснение чувствительности канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону при аутоиммунном нефрите у крыс показало, что введение десмопрессина не оказало влияния на содержание в плазме крови креатинина и общего

белка, а также на степень протеинурии. Что касается диуреза и основных процессов мочеобразования, то в первый месяц, когда отмечалось повышение диуреза, введение десмопрессина хоть и заблокировало выделение мочи, однако не столь выраженно, как у интактных крыс. И диурез в двухнедельных опытах отсутствовал у 10 крыс из 21, в конце первого месяца – у 10 из 18. При этом у крыс, у которых за первый час выделялась моча, ее количество по сравнению с интактными было статистически значимо ($p < 0,001$) больше и в двухнедельных ($0,83 \pm 0,05$ мл/ч/100 г), и в месячных ($1,06 \pm 0,08$ мл/ч/100 г) опытах. Расчет основных процессов мочеобразования показал, что скорость клубочковой фильтрации особо не менялась, а изменения диуреза были обусловлены канальцевой реабсорбцией воды ($93,08 \pm 0,87$% через две недели и $90,24 \pm 1,23$% через месяц), которая была большей, чем у крыс с аутоиммунным нефритом ($84,52 \pm 0,76$% через две недели и $82,06 \pm 1,12$% через месяц).

Спустя два месяца после иммунизации крыс эффект десмопрессина стал значительно слабее и если у 2/3 интактных крыс он вызвал полное отсутствие водного диуреза за первый час, а через один месяц – примерно у половины, то сейчас только у 1/4 крыс (у 9 крыс из 12). То есть к концу второго месяца после введения крысам смеси гомогената коркового вещества почек и полного адъюванта Фрейнда происходит ослабление чувствительности канальцевого аппарата к антидиуретическому гормону, что говорит о поражении не только клубочков, но и канальцев.

Список литературы

1. Джиоев И.Г., Хубулов И.Г., Ураков С.С., Еналдиева Д.А. Влияние хронической фторидной интоксикации на чувствительность почек к антидиуретическому гормону у крыс // Физиология и патология почек и водно-солевого обмена: материалы международной научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Н.Н. Прониной. – Владикавказ, 2012. – С. 93–98.

2. Зинкевич Ю.А., Глушко Н.А., Сафина Ю.А., Тюрин О.Д. Спектр и активность Ig-протеиназ мочи как маркер хронического пиелонефрита // Терапевтический архив. – 2004. – № 4. – С. 43–45.

3. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. Диагностика и лечение болезней почек. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 384 с.

4. Мухин Н.А., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия / под ред. И.Е. Тареевой // Нефрология. – М.: Медицина, 2000. – гл. 24. – С. 448–453.

5. Рябов С.И. Нефрология: рук. для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 672 с.

6. Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондоренко Б.Б. Диагностика болезней почек. – Л.: Медицина, 1979. – 256 с.

7. Федеральная служба государственной статистики Здравоохранение в России. – 2013.

8. Mannucc P.M. Desmopressin (DDAVP) in the Treatment of bleeding diaorders // Treatment of hemophilia. – 2012. – № 11. – P. 1–9

9. Pusey C.D., Holland M.J., Cashman S.J. Sinico R.A., Lloveras J.J., Evans D.J., Lockwood C.M. Experimental autoimmune glomerulonephritis induced by homologous and isologous glomerular basement membrane in Brown-Norway rats // Nephrol Dial Transplant. – 1991. – Vol.6, № 7. – P. 57–65.

References

1. Dzhioev I.G., Hubulov I.G., Urakov S.S., Enaldieva D.A. Vliyanie hronicheskoy ftoridnoy intoksikatsii na chuvstvitelnost pochek k antidiureticheskomu gormonu u kryis / Materialyi mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii «Fiziologiya i patologiya pochek i vodno-solevogo obmena», posvyaschennoy 100-letiyu so dnya rozhdeniya professora N.N. Proninoy. Vladikavkaz, 2012. pp. 93–98

2. Zinkevich, Yu.A. Glushko, N.A. Safina, Yu.A. Tyurin O.D. Spektr i aktivnost Ig-proteinaz mochi kak marker hronicheskogo pielonefrita // Terapevticheskiy arhiv. 2004. no 4. pp. 43–45.

3. Muhin N.A., Tareeva I.E., Shilov E.M. Diagnostika i lechenie bolezney pochek. M.: GEOTAR-MED, 2002. 384 p.

4. Muhin N.A., Shestakova M.V. Diabeticheskaya nefropatiya / Nefrologiya. Pod red. Tareevoy I.E. –M.: Meditsina, 2000. gl. 24. pp. 448–453.

5. Ryabov, S.I. Nefrologiya: ruk. dlya vrachey / S.I. Ryabov. – SPb.: SpetsLit, 2000. 672 p.

6. Ryabov S.I., Natochin Yu.V., Bondorenko B.B. Diagnostika bolezney pochek. L.: Meditsina, 1979. 256 p.

7. Federalnaya sluzhba gosudarstvennoy statistiki Zdravoohranenie v Rossii. 2013.

8. Mannucc P.M. Desmopressin (DDAVP) in the Treatment of bleeding diaorders // Treatment of hemophilia. 2012. no. 11. pp. 1–9

9. Pusey C.D., Holland M.J., Cashman S.J. Sinico R.A., Lloveras J.J., Evans D.J., Lockwood C.M. Experimental autoimmune glomerulonephritis induced by homologous and isologous glomerular basement membrane in Brown-Norway rats // Nephrol Dial Transplant. – 1991. – Vol. 6, no. 7. pp. 57–65.

Рецензенты:

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

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

Работа поступила в редакцию 02.12.2014.

УДК 615:611.127

ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В МИОКАРДЕ ПРИ РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ С ПОМОЩЬЮ 3-ОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА И 3-ОКСИПИРИДИНА АДИПИНАТА

[1]Замотаева М.Н., [1]Инчина В.И., [1]Дроздов И.А., [1]Кузьмичев Н.Д., [2]Кузнецов Ю.В.

[1]Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск, e-mail: zamy03@mail.ru;
[2]Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, e-mail: drk2001@mail.ru

На модели окклюзии-реперфузии коронарной артерии у крыс исследовано влияние цитопротекторов антиоксидантного типа действия из класса производных 3-оксипиридина на морфологические изменения в миокарде, связанные с реперфузионным синдромом. Доказано, что 3-оксипиридина адипинат в дозе 80 мг/кг и 3-оксипиридина сукцинат в дозе 50 мг/кг снижают выраженность воспалительной реакции в зоне реперфузии, что выражается в уменьшении лейкоцитарной инфильтрации миокарда, и достоверно уменьшают объем ишемизированного участка сердечной мышцы. Более выраженная кардиопротекторная активность при экспериментальном реперфузионном синдроме отмечается у 3-оксипиридина сукцината, что, вероятно, связано с антигипоксантным действием сукцината. Таким образом, проведенные исследования показали целесообразность применения производных 3-оксипиридина для коррекции реперфузионного повреждения миокарда.

Ключевые слова: окклюзия, реперфузионный синдром, инфаркт миокарда, 3-оксипиридин, антиоксиданты

THE POSSIBILITY OF CORRECTING OF THE STRUCTURAL CHANGES IN MYOCARDIUM CAUSED BY REPERFUSION DAMAGES WITH THE HELP OF SUCCINAT 3-OXIPIRIDINE AND ADIPINAT 3-OXIPIRIDINE

[1]Zamotaeva M.N., [1]Inchina V.I., [1]Drozdov I.A., [1]Kuzmichev N.D., [2]Kuznetsov Y.V.

[1]Mordovian N.P.Ogariov State University, Saransk, e-mail: zamy03@mail.ru;
[2]Biochemical Physics Emmanuel N.M. Institute Russian Academy of Sciences, Moscow, e-mail: drk2001@mail.ru

On the model of occlusion-reperfusion of coronary artery in rats it is investigated the influence of cytoprotectors antioxidant action type from class derivatives of 3-oxipiridine on the morphological myocardium changes, caused by reperfusion syndrome. It is found, that adipinat 3-oxipiridine in a doze of 80mg/kg and succinat 3-oxipiridine in a doze of 50mg/kg increase the severity of inflammatory response in the area of reperfusion, that is expressed in increase leukocyte infiltration of myocardium and increase volume of the area of ischemia heart muscle. More pronounced cardioprotective activity in experimental reperfusion syndrome is observed in succinat 3-oxipiridine, this is associated with antihypoxic effect of succinat. Thus, the experimental study shows that it is purposeful to use derivatives of 3-oxipiridine for the correction of reperfusion myocardium damages.

Keywords: occlusion, reperfusion syndrome, myocardial infarction, 3-oxipiridine, antioxidants

В основе современных принципов лечения острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST лежит реканализация остро обтурированной коронарной артерии различными путями (тромболизис, коронароангиопластика). Эффективной реканализации всегда сопутствует реперфузионный синдром, часто проявляющийся тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка [7], появлением фатальных аритмий, распространением зоны инфаркта миокарда и неблагоприятным прогнозом [10]. В основе данного синдрома лежит гибель определённой части клеток в процессе восстановления перфузии данной области левого желудочка. Происходит это в результате сложной цепочки патологических процессов, следствием которых является вхождение ионов Са++ и продуктов анаэробного гликолиза в ишемизированные клетки в связи с недостатком энергетических субстратов [3]. Этому процессу способствует также продукция свободных кислородных радикалов, активация нейтрофилов, отек эндотелия и миоцитов, потеря антиоксидантных энзимов и апоптоз кардиомиоцитов [11]. В данной связи целесообразным представляется исследование эффективности кардиопротекторов антиоксидантного типа действия при реперфузионном синдроме.

В наших исследованиях ранее была доказана кардиопротекторная активность 3-оксипиридина сукцината и 3-оксипиридина адипината при экспериментальной острой и хронической сердечной недостаточности у крыс [5, 6]. Поэтому перспективным представляется изучение эффективности этих соединений при реперфузионном повреждении миокарда.

Целью нашей работы явилось изучение влияния 3-оксипиридина адипината и 3-оксипиридина сукцината на морфологические изменения, возникающие при реперфузионном повреждении миокарда в эксперименте.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводились на 24 нелинейных белых крысах, содержащихся в стандартных условиях вивария. Предварительно наркотизированным уретаном (800 мг/кг внутрибрюшинно) животным проводилась трахеостомия и протезирование самостоятельного дыхания аппаратом искусственной вентиляции легких «Вита-1». После левосторонней торакотомии в четвертом межреберье слева рассекали перикард и обнажали сердце. Ориентируясь на медиальный край ушка левого предсердия слева и конус легочной артерии справа, определяли локализацию общего ствола левой коронарной артерии и отходящую от нее в сторону верхушки сердца – нисходящую ветвь левой коронарной артерии, под которую при помощи атравматической иглы подводили лигатуру. После этого свободные концы лигатуры проводили через окклюдер, который представлял собой полую полипропиленовую трубку длиной 3 см и внутренним диаметром 2 мм. Путем смещения трубки к сосуду добивались окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии, а в противоположном направлении – реперфузии. С целью поддержания окклюзии в течение 10 мин на противоположный от сердца конец трубки накладывали эластичный фиксатор, в котором в натянутом состоянии фиксировались свободные концы лигатуры. По истечении 10-минутной окклюзии сосуда эластичный фиксатор снимался, окклюдер удалялся, тем самым добиваясь реперфузии миокарда. В эксперимент включали контрольную серию (группа № 1) с вышеописанной моделью окклюзии-реперфузии миокарда и 2 серии с коррекцией изменений. В группе № 2 за 30 мин до наложения окклюдера животным внутрибрюшинно вводился 3-оксипиридина сукцинат в дозе 50 мг/кг, что составляет 10% от LD_{50} [4]. В группе № 3 за 30 мин до обратимой окклюзии сосуда внутрибрюшинно вводился 3-оксипиридина адипинат в дозе 80 мг/кг, что составляет 10% от LD_{50} [2].

По окончанию эксперимента проводили оценку размеров анатомической зоны риска и повреждения с помощью методики «двойного окрашивания» синим Эванса и трифенилтетразолием хлоридом (ТТС). Подсчет площадей зоны риска и зоны инфаркта проводили на оцифрованных снимках поперечных срезов сердец, на персональном компьютере, с помощью программы ImageJ 1.45s. Для гистологического исследования кусочки миокарда фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. На светооптическом уровне оценивали качественное состояние миокарда. Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета статистических программ «Excel» на персональном компьютере, расчеты достоверности различия средних арифметических велись с помощью t-критерия Стьюдента при 5% уровне значимости.

Результаты исследования и их обсуждение

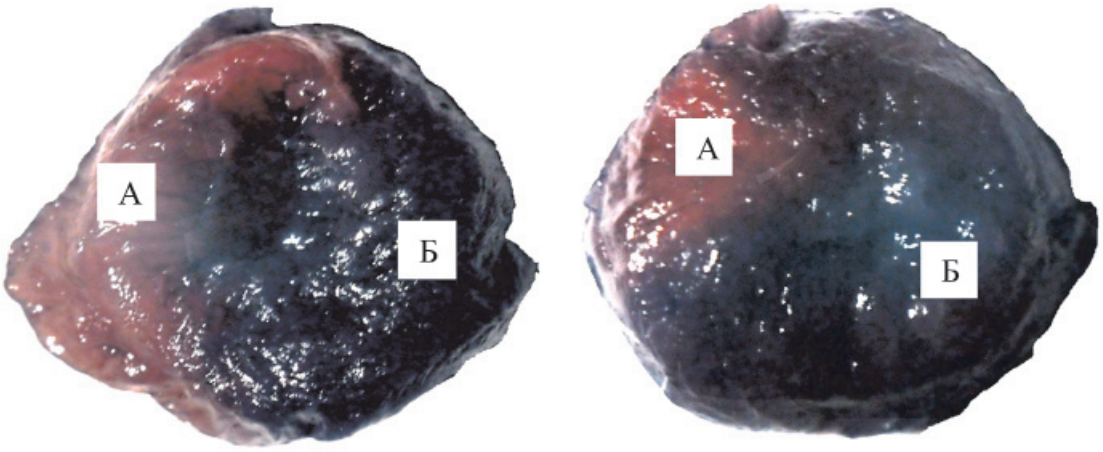
При микроскопическом исследовании миокарда в контрольной группе животных в области экспериментального повреждения отмечались изменения дисциркуляторного характера в виде неравномерного кровенаполнения сосудистых ветвей: полнокровие венозных сосудов и капилляров с их дистонией и периваскулярным отеком, на фоне малокровия артериол. Межмышечные и периваскулярные пространства выраженно расширены за счет явлений отека. Наблюдались обширные участки кровоизлияний и эритроцитарных экстравазатов. Поперечная исчерченность мышечных волокон нечеткая, с участками ее отсутствия. Наблюдались явления контрактурного повреждения кардиомиоцитов. В просвете кровеносных сосудов и в тканях миокарда, прилегающих к сосудистой сети, наблюдалась начинающаяся лейкоцитарная инфильтрация преимущественно нейтрофильного характера. Гистологические изменения в сердце у контрольных животных, выявленные нами, соответствуют данным литературных источников [1]. Все описанные изменения в морфологической картине миокарда при ишемии-реперфузии характеризуются восстановлением кровообращения в зоне ишемии, что ведет к ограничению зоны повреждения, а с другой стороны, к массивным кровоизлияниям в поврежденную ткань и воспалительной реакции.

При верифицировании зоны риска суправитальной окраской синим Эванса у животных на фоне экспериментальной ишемии-реперфузии объем зоны ишемии составил 49,02 ± 3,25% от общего объема сердца (рисунок, 1). При последующем окрашивании ТТС-негативные участки в пределах зоны риска не были обнаружены.

При ишемии-реперфузии на фоне введения 3-оксипиридина сукцината микроскопическая картина миокарда в области экспериментального повреждения была схожа с предыдущей группой животных. Сохранялись изменения дисциркуляторного характера, проявляющиеся полнокровием венозных сосудов и капилляров с их дистонией и периваскулярным отеком на фоне малокровия артериол. Поперечная исчерченность мышечных волокон нечеткая. Прослеживались участки контрактурного повреждения кардиомиоцитов. Интерстициальный отек зоны повреждения оставался выраженным. Сохранялись обширные участки кровоизлияний и эритроцитарных экстравазатов. Процессов лейкоцитарных инфильтраций отмечено не было.

При визуализации зоны риска суправитальной окраской синим Эванса у животных при экспериментальной ишемии-реперфузии на фоне введения 3-оксипиридина сукцината объем зоны ишемии составил 33,96 ± 3,58%

от общего объема сердца, что достоверно меньше на 30,72 % ($p_к < 0,005$) аналогичных показателей контрольной группы животных (рисунок, 2). ТТС-негативные участки также не выявлялись, что говорит об отсутствии некроза в очаге ишемии.



1 2

Зона ишемии миокарда при моделировании ишемии-реперфузии:
А – зона ишемии; Б – неповрежденный миокард. Окраска синим Эванса;
1 – контроль; 2 – коррекция

На фоне введения 3-оксипиридина адипината морфологически, в области экспериментального повреждения миокарда, отмечался выраженный интерстициальный отек ткани сердца, проявляющийся расширением межмышечных и периваскулярных пространств. Отмечалось полнокровие венозных сосудов и капилляров с их дистонией и периваскулярным отеком и малокровие артериол. Поперечная исчерченность мышечных волокон нечеткая. Наблюдались участки контрактурного повреждения кардиомиоцитов. Сохранялись обширные участки кровоизлияний и эритроцитарных экстравазатов, выраженность которых приближается к аналогичной других групп исследуемых животных. Процессов лейкоцитарных инфильтраций отмечено не было.

При окрашивании зоны риска суправитальной окраской синим Эванса у животных при экспериментальной ишемии-реперфузии на фоне введения 3-оксипиридина адипината объем зоны ишемии составил 38,32 ± 0,38 % от общего объема сердца, что достоверно меньше на 21,82 % ($p_к < 0,005$) аналогичных показателей контрольной группы животных.

Заключение

Таким образом, как 3-оксипиридина адипинат в дозе 80 мг/кг, так и 3-оксипиридина сукцинат в дозе 50 мг/кг уменьшают зону ишемии при моделировании окклюзии-реперфузии ветви левой коронарной артерии у крыс и уменьшают выраженность лейкоцитарной инфильтрации в очаге повреждения миокарда. В наших исследованиях выявлена большая эффективность 3-оксипиридина сукцината в дозе 50 мг/кг при коррекции реперфузионного синдрома в эксперименте. Такой результат связан с особенностями структуры данного соединения. Так, при остром повреждении миокарда на первый план выходит антигипоксантное и нейромедиаторное действие сукцината [8]. В отличие от большинства окисляющихся в митохондриях субстратов сукцинат поставляет свои восстановительные эквиваленты по более быстрому пути. Окисление сукцината идет с большей скоростью, благодаря чему мощность процесса ресинтеза АТФ выше, чем у других субстратов. Появление сукцината в кровотоке является для всех систем организма естественным сигналом дефицита кислорода. И этот сигнал запускает каскад адаптивных реакций как в районе собственно ишемического очага, так и на уровне нейроэндокринной системы целостного организма [9]. Тем самым сукцинат участвует в формировании срочных защитных механизмов от кислородной недостаточности [8]. В связи с этим перспективным представляется использование производных 3-оксипиридина, в пер-

вую очередь сукцинатсодержащих, для коррекции реперфузионного повреждения при реваскуляризации миокарда.

Список литературы

1. Влияние семакса на апоптотическую гибель кардиомиоцитов крыс при необратимой ишемии и ишемии-реперфузии / А.Г. Бердалин, С.А. Гаврилова, А.В. Голубева и др. // Российский медико-биологический вестник. – 2011. – № 2. – С. 1–6.

2. Возможности коррекции гибридными антиоксидантами морфофункциональных изменений при токсическом поражении печени / Н.В. Чаиркина, В.И. Инчина, Е.В. Семенова и др. // Морфологические ведомости. – 2007. – Т. 1. – № 1–2. – С. 232–236.

3. Диагностика и профилактика реперфузионного повреждения миокарда в условиях экспериментального инфаркта миокарда / Д.В. Руднев, В.В. Пичугин, Е.А. Конорев и др. // Кардиология. – 1988. – № 2. – С. 94–97.

4. Зорькина А.В. Фармакологическая коррекция пролонгированного иммобилизационного стресс-синдрома: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Купавна, 1997. – 42 с.

5. Исследование кардиопротекторных свойств 3-оксипиридина адипината при хронической сердечной недостаточности в эксперименте / М.Н. Замотаева, В.И. Инчина, И.Н. Чаиркин и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С. 62–66.

6. Кардиопротекторная эффективность 3-оксипиридина сукцината и 3-оксипиридина адипината при острой сердечной недостаточности в эксперименте / М.Н. Замотаева, В.И. Инчина, И.Н. Чаиркин и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. [Электронный ресурс]. URL: www.science-education.ru/116-12838.

7. Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. – М.: Медицина, 1994.

8. Лукьянова Л.Д. Перспективы энерготропной терапии митохондриальных дисфункций при патологиях, включающих гипоксическую компоненту // Медико-социальные аспекты здравоохранения и современной фармакологии. Часть1. – М., 2008. – С. 84–105.

9. Маевский Е.И. Сукцинат аммония – «альтернатива» антиоксидантам? / Е.И. Маевский, М.Л. Учитель, Е.В. Гришина // Биофизика. – 2010. – № 11. – С. 78–92.

10. Роль препаратов магния в профилактике синдрома «реперфузии» у больных ОИМ. / И.С. Святов, А.М. Шилов, Л.А. Максимова, и др. // ТОП-медицина. – 1999. № 3. – С. 29–30.

11. Repefusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes / R.A. Gottlieb, K.O. Burleson, R.A. Kloner et al. // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 94. – P. 1621–1628.

References

1. Berdalin A.G., Gavrilova S.A., Golubeva A.V. et al. *Rossiyskiy medico-biologicheskiy vestnik,,* 2011. no 2, pp. 1–6.

2. Chairkina N.V., Inchina V.I., Semenova E.V. et al. *Morphological newsletter,* 2007. Vol. 1, no 1–2, pp. 232–236.

3. Rudnev D.V., Pichugin V.V., Konorev E.A. et al. *Kardiologija,* 1988. no 2, pp. 94–97.

4. Zor'kina A.V. Farmakologicheskaja korrekcija prolongirovannogo immobilizacionnogo stress-sindroma. (Pharmacological correction of prolonged immobilization stress syndrome). Kupavna, 1997. 42 p.

5. Zamotaeva M.N., Inchina V.I., Chairkin I.N. et al. *Fundamental research,* 2013. no 3, pp. 62–66.

6. Zamotaeva M.N., Inchina V.I., Chairkin I.N. et al. *Modern problems of science and education,* 2014. no 2. available at: www.science-education.ru/116-12838.

7. Litvickij P.F., Sandrikov V.A., Demurov E.A. Adaptivnye i patogennye jeffekty reperfuzii i reoksigenacii miokarda. (Adaptive and pathogenic effects of reperfusion and reoxygenation of the myocardium.) Moscow, Medicina, 1994.

8. Luk'janova L.D. Mediko-social'nye aspekty zdravoohranenija i sovremennoj farmakologii. (Medical and social aspects of health and modern pharmacology). Moscow, 2008, pp. 84–105.

9. Maevskij E.I., Uchitel' M.L., Grishina E.V. *Biofizika,* 2010. no 11, pp. 78–92.

10. Svjatov I.S., Shilov A.M., Maksimova L.A. et al. *TOP-medicina,* 1999. no 3, pp. 29–30.

11. Gottlieb R.A., Burleson K.O., Kloner R.A. et al.. *J. Clin. Invest,* 1994. Vol. 94, pp. 1621–1628.

Рецензенты:

Блинов Д.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой организации здравоохранения, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск;

Сипров А.В., д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 02.12.2014.

УДК 612.29:611.145

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ДИАМЕТРА ВНУТРЕННЕЙ ЯРЕМНОЙ ВЕНЫ ЧЕЛОВЕКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗЫ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦИКЛА

[1]Касаткин А.А., [2]Нигматуллина А.Р., [2]Желудова И.И.

[1]ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск, e-mail: ant-kasatkin@yandex.ru;

[2]БУЗ УР «ГКБ № 9» МЗ УР, Ижевск

В ходе проведенного ультразвукового исследования состояния внутренних яремных вен здоровых добровольцев и пациентов отделения анестезиологии-реанимации в разные фазы дыхательного цикла было выявлено, что дыхательные движения, совершаемые грудной клеткой здорового и больного человека, сопровождаются изменением диаметра его внутренних яремных вен. Установлено, что респираторная экскурсия яремных вен во время выдоха сопровождается увеличением их диаметра, а во время вдоха – его уменьшением, вплоть до полного исчезновения просвета вены. Показано, что величина изменений диаметра вен при дыхании достоверно отличается у одного и того же человека с правой и левой стороны. Полученные результаты могут быть использованы в клинических условиях при выборе безопасного внутрисосудистого доступа пациенту во время оказания ему анестезиолого-реанимационной помощи.

Ключевые слова: ультразвуковая навигация, респираторная экскурсия вен

DYNAMICS OF CHANGE IN DIAMETER OF THE MAN'S INTERNAL JUGULAR VEIN DEPENDING ON THE PHASE OF THE RESPIRATORY CYCLE

[1]Kasatkin A.A., [1]Nigmatullina A.R., [2]Zheludova I.I.

[1]Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, **e**-*mail: ant-kasatkin@yandex.ru;*

[2]Izhevsk Clinical hospital №9, Izhevsk

During an ultrasound state of internal jugular veins of healthy volunteers and patients of the Department of Anesthesiology and Resuscitation in different phases of the respiratory cycle was found that respiratory movements committed human thorax, accompanied by changes in the diameter of its internal jugular veins. It is found that the respiratory excursion veins during exhalation accompanied by an increase in their diameter, and during inspiration – its decrease, until the complete disappearance of the lumen of the vein. It is shown that the magnitude of the changes in breathing vein diameter is significantly different in one and the same person at the right and left sides. The results obtained can be used in the selection of the intravascular access while providing patients with anesthetic and intensive care.

Keywords: ultrasound navigation, respiratory excursion veins

Сопровождение различных лечебно-диагностических манипуляций ультразвуковой визуализацией приобретает в настоящее время все большую популярность. При очевидной доступности и информативности данного метода ультразвуковая визуализация позволяет существенно повысить точность, эффективность и безопасность инвазивных медицинских вмешательств, в частности при оказании пациентам анестезиолого-реанимационной помощи [3, 8]. Результаты проведенных ранее исследований показали, что ультразвуковой мониторинг может обеспечить не только визуализацию различных анатомических образований, например сосудов и нервов, но и определять точное место для пункций и инъекций и контролировать продвижение инъектора к «нужному» месту [4, 6, 7].

В последнее время широкое распространение получили методы катетеризации подключичных и внутренних яремных вен под контролем УЗИ-мониторинга как у взрослых, так и у детей [2]. Убедительно показано, что проведение предварительного ультразвукового сканирования предполагаемых мест инъекций у детей позволило выявить не только особенности расположения артериальных и венозных сосудов, но также и изменения размеров вен во время вдоха и выдоха. Обнаружено, что во время вдоха у детей с гиповолемией внутренние яремные вены спадались на 50% и более, до полного смыкания стенок [1].

Выявленные изменения диаметра внутренних яремных вен, обусловленные дыхательной экскурсией грудной клетки пациентов, могут существенно оказывать влияние на результаты пункции и катетеризации вен не только у детей, но и у взрослых пациентов. Однако достоверных результатов ультразвуковых исследований, свидетельствующих об изменениях размеров внутренних яремных вен при дыхании у взрослого человека, в современной литературе представлено недостаточно [5]. В связи с этим

изучение зависимости состояния внутренних яремных вен взрослого человека от дыхательных движений его грудной клетки является актуальным.

Цель исследования – изучить динамику изменения диаметра внутренней яремной вены взрослого человека в зависимости от фазы дыхательного цикла.

Материал и методы исследования

Проведено ультразвуковое исследование состояния яремных вен 25 здоровых добровольцев и 15 пациентов, находившихся на лечении в отделении анестезиологии-реанимации БУЗ УР ГКБ № 9 МЗ УР г. Ижевска в 2013–2014 гг., у которых по показаниям была выполнена катетеризация центральных вен. Из исследования были исключены пациенты с наличием врожденных и приобретенных пороков клапанного аппарата сердца, тромбоэмболии легочной артерии, хронической сердечной недостаточности IIБ – III ст., а также беременные и пациенты с травмами шеи.

Всем исследуемым проводилось сканирование внутренних яремных вен (ВЯВ) в горизонтальном положении лежа на спине с помощью аппарата Alpinion E-CUBE 9 (Южная Корея) линейным датчиком 5–14 МГц. Ультразвуковое исследование внутренних яремных вен проводили по общим правилам [5], устанавливая датчик на шее исследуемого между ножками грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, последовательно, с обеих сторон. Измерение величины диаметра вены осуществляли в конце выдоха и на высоте вдоха исследуемого. Количественные данные представлены в виде M ± m, минимального – максимального значений.

План исследований был одобрен этическим комитетом Ижевской государственной медицинской академии на основании принципов, которые изложены во Всемирной Медицинской Декларации в Хельсинки.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование были включены 25 здоровых добровольцев (11 (44%) мужчин и 14 (56%) женщин, средний возраст добровольцев – 33,0 ± 2,4 года) и 15 пациентов, находившихся на лечении в отделении анестезиологии-реанимации (7 (46%) мужчин и 8 (54%) женщин, средний возраст пациентов – 60,6 ± 4,2 года).

Полученные результаты ультразвукового исследования взрослых здоровых добровольцев и пациентов показали, что диаметр внутренних яремных вен претерпевает изменения во времени, что обусловлено прежде всего дыхательными движениями грудной клетки исследуемого человека. Так, в группе здоровых добровольцев диапазон значений диаметра внутренней яремной вены находился в интервале от 4,1 до 17,1 мм, а в группе пациентов – от 0 (полное спадение вен) до 18,7 мм. Причем полное спадение вен было зафиксировано у пациентов с низким значением центрального венозного давления (менее 3 см вод.ст.). Количественные данные измерений диаметра внутренних яремных вен представлены в таблице.

Показатели значений диаметра внутренних яремных вен в разные фазы дыхательного цикла у взрослых добровольцев и пациентов

Здоровые добровольцы (n = 25)		Пациенты (n = 15)	
справа	слева	справа	слева
Среднее значение диаметра ВЯВ на вдохе, мм			
9,4 ± 0,6	8,4 ± 0,6	10,9 ± 1,0	9,4 ± 0,7
Среднее значение диаметра ВЯВ на выдохе, мм			
12,6 ± 0,6	11,2 ± 0,6	14,5 ± 0,9	12,9 ± 0,8
Средняя разница максимальных и минимальных значений диаметра ВЯВ, мм			
3,1 ± 0,3	2,8 ± 0,3	2,4 ± 0,5	2,3 ± 0,3
Среднее значение диаметр ВЯВ, мм			
11,0 ± 0,6	9,8 ± 0,6	12,7 ± 0,9	11,0 ± 0,7
Отношение средней разницы максимальных и минимальных значений диаметра ВЯВ к среднему значению диаметра ВЯВ, %			
28,2	28,6	18,9	20,9

Полученные данные в обеих группах свидетельствуют о том, что средний диаметр внутренних яремных вен с правой и левой сторон отличается. Обнаружено, что средние значения диаметра вен с правой стороны выше аналогичных показателей с левой стороны. Кроме того, показатели диаметра вен с обеих сторон могут изменяться более чем на 20%, в зависимости от фазы дыхательного цикла, как у здоровых добровольцев, так и у пациентов: при вдохе диаметр вен уменьшается, а при выдохе – увеличивается. В связи с этим происходящие изменения состояния внутренних яремных вен во время дыхания можно охарактеризовать как их респираторную экскурсию.

Таким образом, у взрослых людей респираторная экскурсия яремных вен во время выдоха характеризуется увеличением их диаметра, а во время вдоха – его уменьшением, вплоть до полного исчезновения просвета вены.

Полученные результаты могут быть использованы в клинических условиях при выборе безопасного внутрисосудистого доступа пациенту во время оказания ему анестезиолого-реанимационной помощи.

Список литературы

1. Быков М.В., Неретин А.А., Быков Д.Ф., Айзенберг В.Л. Ультразвуковой контроль при катетеризации центральных вен у детей // SonoAce-Ultrasound. – 2008. – № 17. – С. 42–47.

2. Заболотский Д.В., Малашенко Н.С., Ежевская А.А., Прусакова Ж.Б., Водопьянов К.А. Способ катетеризации внутренней яремной вены центральным доступом под ультразвуковой навигацией // Патент России № 2471516. 2013. Бюл. 1.

3. Касаткин А.А. Фармакоэкономическая оценка технологий регионарной анестезии. Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке // 2013. – Т.15. – № 12. – С. 12–16.

4. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. – 1-е изд. – М.: Реальное Время, 1999. – 288 с.

5. Поллард Б.А. Анестезиологические манипуляции под контролем УЗИ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 96с.

6. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Касаткин А.А. Повышение безопасности внутривенных инъекций // Военно-медицинский журнал. – 2013. – № 9. – С. 73–75.

7. Ураков А.Л., Касаткин А.А., Уракова Т.В. Ультразвуковая навигация как способ управления движением лекарств внутри живых тканей // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – № 4. – С. 61–65.

8. Kasatkin A.A., Reshetnikov A.P. Assessing the irritating effect of intravenous catheters by infrared thermography // Thermology International. – 2014. – 24(2). – P. 64–65.

References

1. Bykov M.V., Neretin A.A., Bykov D.F., Isenberg V.L. Ultrasonic testing with central venous catheterization in children. *SonoAce-Ultrasound*. 2008, no. 17. pp. 42–47.

2. Zabolotski DV, Malashenko NS, Ezhevsky AA Prusakova JB, KA Vodop'yanov The method of catheterization of the internal jugular vein central access under ultrasound navigation. Patent RU no. 2471516. 2013. Bul. 1.

3. Kasatkin AA Pharmacoeconomic evaluation techniques of regional anesthesia. Vestnik *Zdorove I obrazovanie v XXI veke*. 2013, no 12. pp. 12–16.

4. Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. *Ul'trazvukovaja angiologija* (Ultrasound angiology). Moscow, Real'noe Vremja, 1999. 288 p.

5. Pollard B.A. *Anesteziologicheskie manipuljacii pod kontrolem UZI* (Ultrasound Guidance for Vascular Access and Regional Anesthesia). Moscow, GEOTAR-Media, 2015. 96 p.

6. Urakov A.L., Urakova N.A., Kasatkin A.A. Improved safety of intravenous injections // *Voenno-meditsinskii zhurnal*. 2013, no 9. pp. 73–75.

7. Urakov A.L., Kasatkin A.A., Urakova T.V. Ultrasonic navigation as a way of drugs infiltration in living tissues. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika.* 2014, no 4. pp. 61–65.

8. Kasatkin A.A., Reshetnikov A.P. Assessing the irritating effect of intravenous catheters by infrared thermography // Thermology International. 2014. 24(2). pp. 64–65.

Рецензенты:

Вавилов А.Ю., д.м.н., доцент кафедры судебной медицины, ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Ижевск;

Варганов М.В., д.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии, ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Ижевск.

Работа поступила в редакцию 28.11.2014.

УДК 615.849.11:[159.9.019.4:616.891]]:57.084./(045)

КОРРИГИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ВОЛН ТЕРАГЕРЦЕВОГО ДИАПАЗОНА ЧАСТОТ ОКСИДА АЗОТА НА СТРЕСС-ЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У БЕЛЫХ КРЫС-САМЦОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Ногеров А.Р.

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», Саратов, e-mail: alim_07__@mail.ru

Проведена сравнительная характеристика воздействия электромагнитных волн оксида азота терагерцевого диапазона частот 150, 176–150, 664 ГГЦ на стресс-зависимые изменения в поведенческих реакциях белых крыс-самцов в состоянии гипокинетического стресса. Для исследования поведенческих реакций использовались различные тесты: «Открытое поле», «Темно-светлая камера», «Экстраполяционное избавление». Показано, что результатом ТГЧ-облучения является частичное или полное восстановление нарушений в поведенческих реакциях, вызванных гипокинетическим стрессом, у белых крыс-самцов. 15-минутное непрерывное воздействие электромагнитными терагерцевыми волнами вызвало лишь частичное восстановление таких показателей поведенческих реакций животных, как горизонтальная двигательная активность в тесте «Открытое поле», исследовательская активность в тесте «Темно-светлая камера», латентный период начала аверсивных реакций и число прыжков в тесте «Экстраполяционное избавление». 30-минутный режим облучения позволил добиться восстановления всех показателей поведенческих реакций.

Ключевые слова: поведенческие реакции, гипокинетический стресс, терагерцевые волны, оксид азота

THE CORRECTIVE INFLUENCE OF ELECTROMAGNETIC WAVES IN THE TERAHERTZ FREQUENCY RANGE OF NITRIC OXIDE IN STRESS-DEPENDENT CHANGES IN BEHAVIORAL RESPONSES IN WHITE RATS-MALES IN THE EXPERIMENT

Kirichuk V.F., Antipova O.N., Nogerov A.R.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovskiy, Saratov, e-mail: alim_07__@mail.ru

We have done the comparative analisis of influence of electromagnetic waves of nitric oxide terahertz frequency range 150, 176–150, 664 GHz on stress-dependent changes in the behavioral responses of white male rats in a state of hypokinetic stress. Several tests were used to investigate the behavioral responses: «Open field», «Dark-light camera» and «Extrapolatory deliverance». It is shown that THZ-radiation recovers deviations in the behavioral responses of white male rats caused by hypokinetic stress partially or completely. 15-minute continuous exposure of electromagnetic terahertz radiation caused only partial recovery of such indicators of animals behavioral responses like the horizontal locomotor activity in the test «Open field», the research activity in the test «Dark-light camera», the latent period of the beginning of aversive reactions and the number of hops in test «Extrapolatory deliverance». 30-minutes radiation mode allowed to achieve the complete recovery of all behavioral indications.

Keywords: behavioral responses, hypokinetic stress, terahertz waves, nitric oxide

Проблема стрессов приобрела первостепенное значение в жизни современного человека. В условиях современной жизни в связи с увеличением влияния технических средств на производстве и растущей урбанизацией на организм человека оказывают влияние новые факторы окружающей среды (шум, пыль, вибрация, излучение компьютерной техники и т.д.), которые, с точки зрения адаптационной теории Г. Селье, можно назвать стрессорами. Они способствуют возникновению адаптации человека к новым условиям среды. Однако чрезвычайные по силе и продолжительности стрессоры приводят к срыву адаптации, и действие таких адаптогенных гормонов и метаболитов, как глюкокортикоиды и катехоламины, становится отрицательным. В связи с этим актуальным вопросом современной биологии и медицины является изучение эмоционального поведения человека и животных в условиях стресса. Для оценки и измерения уровня тревожности у животных используются различные тесты-модели. В данных тестах животных помещают в незнакомую для них среду и анализируют их поведение.

В свою очередь, особое внимание уделяется проблеме влияния электромагнитных волн терагерцевого диапазона частот, в том числе частот молекулярного спектра излучения и поглощения (МСИП) оксида азота – 150,176–150,664 ГГц на биологические объекты [1]. Электромагнитные излучения терагерцевого диапазона достаточно широко вошли в медицинскую практику и показали свою эффективность в лечении широкого круга заболеваний, оказывая нормализующее (восстанавливающее) действие на основные механизмы развития общепатологических процессов,

лежащих в основе многочисленных заболеваний [2, 3, 4, 5].

Актуальность работы обусловлена поиском новых немедикаментозных методов коррекции стрессорных повреждений организма, вызванных гипокинезией, а именно поведенческих реакций, лежащих в основе нормальной его жизнедеятельности.

Цель исследования – выявление корригирующего влияния и сравнительный анализ различных временных режимов воздействия волн терагерцевого диапазона частот 150,176–150,664 ГГц оксида азота на стресс-зависимые изменения в поведенческих реакциях белых крыс-самцов в состоянии острого стресса.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на 110 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 [6]. Эксперимент проведен на 4 группах белых крыс-самцов. 1-я группа – контрольная (интактные крысы-самцы), включающая 25 особей; 2-я группа – сравнительная, включающая крыс-самцов, находящихся в состоянии гипокинетического стресса – 25 особей; 3-я, 4-я группы – опытные, которые были подвергнуты облучению волнами терагерцевого диапазона на частотах 150,176–150,664 ГГц МСИП оксида азота непрерывно в течение 15 и 30 минут соответственно. Для изучения поведенческих реакций были выбраны следующие тесты: «Открытое поле», «Темно-светлая камера», «Экстраполяционное избавление». Длительность теста «Открытое поле» составляла 5 минут, в котором регистрировали горизонтальную и вертикальную двигательную активность, число заглядываний в «норки» и обнюхивания отверстий. Также регистрировали число болюсов дефекации, частоту актов и суммарную продолжительность груминга (сек.), которые характеризуют неспецифическое поведение животных. При проведении теста «Темно-светлая камера» в течение 5 минут были использованы такие характеристики, как количество и длительность выглядываний, а также число и длительность выходов из темного отсека в светлый. Частота актов дефекаций, обнаруженных в темном отсеке, характеризовала уровень эмоционального стресса. 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-NO-Орбита», разработанным в Медико-технической ассоциации КВЧ (г. Москва) и ОАО ЦНИИИА (г. Саратов), на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц [7]**.** 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 $см^2$ 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 $см^2$ – 0,2 $мВт/см^2$. Длительность однократного облучения составляла 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 проведенных исследований выявлено, что в тесте «Открытое поле» наблюдается статистически достоверное снижение количества пересеченных квадратов, стоек, числа заглядываний в «норки» и обнюхивания отверстий ($p < 0,001$), а также статистически достоверное увеличение актов дефекаций ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (табл. 1), которая является показателем высокого уровня тревожности животных, подвергнутых гипокинетическому стрессу. Неспецифическим маркером стресс-реакции является повышение уровня дефекации. В тесте «Темно-светлая камера» наблюдается статистически достоверное снижение выглядывания и длительности выходов из темного отсека в светлый, а также число и длительность выходов из темного отсека в светлый у стрессированных животных, по сравнению с группой контроля (табл. 2). Следовательно, гипокинетический стресс вызывает выраженные изменения в поведенческих реакциях белых крыс. При анализе теста «Экстраполяционное избавление» выявлено, что в условиях гипокинетического стресса происходит статистически достоверное увеличение латентного периода начала аверсивных реакций и подныривания ($p < 0,001$). Также происходит статистически достоверное уменьшение числа прыжков в цилиндре ($p < 0,001$) (табл. 3).

Непрерывное облучение электромагнитными волнами ТГЧ диапазона на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц в течение 15 минут белых крыс-самцов, находящихся в состоянии гипокинетического стресса, оказывает положительное влияние на нарушенные гипокинетическим стрессом поведенческие реакции животных – отмечается их частичное восстановление. В тесте «Открытое поле» статистически достоверно увеличивается ($p < 0,001$) горизонтальная и вертикальная двигательная активность, что выражается в количестве пересеченных

квадратов и вертикальных стоек (табл. 1). Данный факт можно характеризовать как тенденцию к восстановлению нарушенной стрессом двигательной активности. В тесте «Темно-светлая камера» статистически достоверных отличий от группы контроля не обнаружено (табл. 2). В тесте «Экстраполяционное избавление» происходит статистически достоверное увеличение количества прыжков ($p < 0,001$) и статистически достоверное снижение периода подныривания ($p < 0,001$) (табл. 3). Следовательно, 15-минутный непрерывный режим облучения терагерцевыми волнами на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц является эффективным в отношении некоторых показателей поведенческих реакций, нарушенных гипокинетическим стрессом.

Таблица 1

Эффективность воздействия терагерцевых волн на частотах МСИП оксида азота – 150,176–150,664 ГГц на измененные гипокинетическим стрессом показатели поведенческих реакций белых крыс-самцов в методике «Открытое поле»

Группы / Показатели	Контроль (n = 25)	Гипокинетический стресс (n = 25)	Стрессор совместно с непрерывным облучением (n = 15)	
			15 минут	30 минут
Количество пересеченных квадратов (горизонтальная двигательная активность)	51,48 (32,0; 73,0)	17,68 (13,0; 20,0) $p_1 = 0,00001$ $z_1 = 5,76265$	25,23 (20; 27) $p_1 = 0,000006$ $z_1 = 4,53980$ $p_2 = 0,007954$ $z_2 = –2,65404$	37,34 (27; 42) $p_1 = 0,032583$ $z_1 = 2,13720$ $p_2 = 0,000002$ $z_2 = –4,79123$
Количество стоек (вертикальная двигательная активность)	15,72 (13,0; 19,0)	7,96 (4,0; 12,0) $p_1 = 0,000011$ $z_1 = 4,39475$	13,36 (9; 14) $p_1 = 0,040036$ $z_1 = 2,05339$ $p_2 = 0,013420$ $z_2 = –2,47244$	15,22 (13; 21) $p_1 = 0,855903$ $z_1 = –0,18159$ $p_2 = 0,000022$ $z_2 = –4,24646$
Количество актов дефекации	0,76 (0; 2,0)	2,80 (1,0; 4,0) $p_1 = 0,000012$ $z_1 = –4,37534$	1,48 (0; 3) $p_1 = 0,063195$ $z_1 = –1,85782$ $p_2 = 0,013420$ $z_2 = 2,47244$	0,88 (0; 1) $p_1 = 0,511487$ $z_1 = –0,65652$ $p_2 = 0,000162$ $z_2 = 3,77152$
Количество актов груминга	2,60 (1,0; 3,0)	0,60 (0; 1,0) $p_1 = 0,000004$ $z_1 = 4,63728$	0,63 (0; 1) $p_1 = 0,000153$ $z_1 = 3,78549$ $p_2 = 0,493684$ $z_2 = –0,68446$	2,80 (2; 4) $p_1 = 0,520513$ $z_1 = –0,64256$ $p_2 = 0,000005$ $z_2 = –4,56773$
Общая продолжительность груминга (сек.)	15,52 (7,0; 22,0)	2,56 (0; 4,0) $p_1 = 0,000001$ $z_1 = 4,97683$	4,06 (0; 6) $p_1 = 0,000192$ $z_1 = 3,72962$ $p_2 = 0,240651$ $z_2 = –1,17336$	19,31 (10; 28) $p_1 = 0,080799$ $z_1 = –1,74608$ $p_2 = 0,000001$ $z_2 = –4,84711$
Количество заглядываний в «норки»	7,76 (4,0; 12,0)	3,08 (2,0; 4,0) $p_1 = 0,000046$ $z_1 = 4,07460$	3,54 (3; 4) $p_1 = 0,001448$ $z_1 = 3,18484$ $p_2 = 0,301288$ $z_2 = –1,03368$	6,89 (6; 8) $p_1 = 0,877882$ $z_1 = 0,15365$ $p_2 = 0,000054$ $z_2 = –4,03693$

Примечания: в каждом случае приведены показатели и ошибка средней величины из 25 и 15 измерений:

p_1, z_1 – по сравнению с группой контроля;

p_2, z_2 – по сравнению с группой животных в состоянии гипокинетического стресса.

Таблица 2

Эффективность воздействия терагерцевых волн 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»

Группы / Показатели	Контроль (n = 25)	Гипокинетический стресс (n = 25)	Стрессор совместно с непрерывным облучением (n = 15)	
			15 минут	30 минут
Количество выглядываний из темного отсека в светлый	6,04 (4; 7)	2,48 (2; 3) p_1 = 0,000000 z_1 = 5,20987	2,72 (2; 3) p_1 = 0,000026 z_1 = 4,20455 p_2 = 0,150218 z_2 = –1,43877	4,53 (4; 6) p_1 = 0,138695 z_1 = 1,48067 p_2 = 0,000051 z_2 = –4,05090
Длительность выглядываний из темного отсека в светлый (с)	30,64 (20; 39)	15,48 (10; 22) p_1 = 0,000082 z_1 = 3,93878	18,63 (13; 23) p_1 = 0,005440 z_1 = 2,77975 p_2 = 0,213793 z_2 = –1,24321	33,42 (24; 41) p_1 = 0,314542 z_1 = –1,00574 p_2 = 0,000010 z_2 = –4,42805
Количество выходов из темного отсека в светлый	1,84 (1; 2)	0,52 (0; 1) p_1 = 0,000030 z_1 = 4,17161	0,93 (0; 1) p_1 = 0,012904 z_1 = 2,48641 p_2 = 0,150218 z_2 = –1,43877	2,23 (1; 3) p_1 = 0,321310 z_1 = –0,99177 p_2 = 0,000038 z_2 = –4,12074
Длительность выходов из темного отсека в светлый (сек.)	17,52 (6; 22)	5,60 (0; 11) p_1 = 0,001970 z_1 = 3,09475	7,33 (0; 12) p_1 = 0,053897 $z_{1=}$ 1,92767 p_2 = 0,342181 z_2 = –0,94987	17,56 (11; 22) p_1 = 0,171024 z_1 = –1,36892 p_2 = 0,000505 z_2 = –3,47818
Количество актов дефекации	0,40 (0; 1)	1,44 (1; 2) p_1 = 0,000059 z_1 = –4,01639	0,93 (0; 2) p_1 = 0,045771 z_1 = –1,99751 p_2 = 0,090990 z_2 = 1,69020	0,40 (0; 1) p_1 = 0,706061 z_1 = –0,37715 p_2 = 0,000267 z_2 = 3,64581

Примечания: в каждом случае приведены показатели и ошибка средней величины из 25 и 15 измерений:

p_1, z_1 – по сравнению с группой контроля;

p_2, z_2 – по сравнению с группой животных в состоянии гипокинетического стресса.

Таблица 3

Эффективность воздействия терагерцевых волн на частотах МСИП оксида азота – 150,176–150,664 ГГц на измененные гипокинетическим стрессом показатели когнитивных функций белых крыс-самцов в методике «Экстраполяционное избавление»

Группы / Показатели	Контроль (n = 15)	Гипокинетический стресс (n = 15)	Стрессор совместно с непрерывным облучением (n = 15)	
			15 минут	30 минут
1	2	3	4	5
Латентный период начала аверсивных реакций (с)	7,66 (5; 9)	27,00 (18; 33) p_1 = 0,000007 z_1 = –4,50037	25,4 (20; 30) p_1 = 0,000005 z_1 = –4,56259 p_2 = 0,430649 z_2 = –0,78808	16,86 (11; 21) p_1 = 0,000333 z_1 = –3,58785 p_2 = 0,004795 z_2 = –2,82051

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5
Число прыжков	5,26 (4; 7)	1,86 (1; 2) $p_1 = 0{,}000008$ $z_1 = 4{,}39668$	3,2 (2; 4) $p_1 = 0{,}001508$ $z_1 = 3{,}17307$ $p_2 = 0{,}004795$ $z_2 = 2{,}82051$	5,73 (5; 7) $p_1 = 0{,}493731$ $z_1 = -0{,}68439$ $p_2 = 0{,}000004$ $z_2 = 4{,}60407$
Латентный период подныривания (с)	39,40 (27; 49)	68,93 (72; 67) $p_1 = 0{,}000145$ $z_1 = -3{,}79524$	52,4 (45; 64) $p_1 = 0{,}012093$ $z_1 = -2{,}50942$ $p_2 = 0{,}011401$ $z_2 = -2{,}53016$	50,73 (40; 64) $p_1 = 0{,}046488$ $z_1 = -1{,}99095$ $p_2 = 0{,}010122$ $z_2 = -2{,}57164$

Примечания: в каждом случае приведены показатели и ошибка средней величины из 25 и 15 измерений:

p_1, z_1 – по сравнению с группой контроля;

p_2, z_2 – по сравнению с группой животных в состоянии гипокинетического стресса.

Непрерывный 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 эффективное влияние на поведенческие реакции у стрессированных животных. Так, происходит восстановление таких показателей поведенческих реакций животных, как горизонтальная и двигательная, а также исследовательская активность в тестах «Открытое поле», «Темно-светлая камера». Количество пересеченных квадратов, стоек и заглядываний в «норки» у стрессированных животных совместно с терагерцевым облучением в тесте «Открытое поле» статистически достоверно ($p < 0{,}001$) не отличается от контрольной группы животных (табл. 1). В тесте «Темно-светлая камера» количество выходов и выглядываний и их длительность из темного отсека камеры в светлую у опытной группы животных статистически достоверно не отличается ($p < 0{,}001$) от контрольной группы (табл. 2). В тесте «Экстраполяционное избавление» происходит восстановление всех показателей: латентный период начала аверсивных реакций и подныривания, а также число прыжков (табл. 3). Результаты проведённого исследования свидетельствуют о высокой эффективности 30-минутного режима облучения в коррекции нарушенных гипокинетическим стрессом поведенческих реакций белых крыс-самцов.

Выводы

1. Непрерывное облучение электромагнитными терагерцевыми волнами на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц в течение 15 минут вызвало частичное восстановление таких показателей поведенческих реакций животных, как горизонтальная и вертикальная двигательная активность в тесте «Открытое поле», а также латентный период подныривания и число прыжков в тесте «Экстраполяционное избавление».

2. 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 в тестах: «Открытое поле», «Темно-светлая камера», «Экстраполяционное избавление».

Список литературы

1. Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Великанова Т.С., Великанов В.В., Цымбал А.А. Влияние терагерцовых волн на сложные живые биообъекты. – Саратов: Изд-во СарГМУ, 2014. – 325 с.

2. Киричук В.Ф., Цымбал А.А. Влияние терагерцевого излучения на частотах оксида азота на интенсивность процессов липопероксидации и антиоксидантные свойства крови в условиях стресса // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – № 8. – С. 166–169.

3. Киричук В.Ф., Цымбал А.А. Применение терагерцевого излучения на частотах оксида азота для коррекции антиоксидантных свойств крови и перекисного окисления

липидов в условиях стресса // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2010. – № 2. – С. 121–127.

4. Киричук В.Ф., Цымбал А.А. Применение электромагнитных волн терагерцевого диапазона для коррекции функций гемостаза // Медицинская техника. – 2010. – № 1. – С. 12–16.

5. Киричук В.Ф. КВЧ-терапия в комплексном лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы // Саратовский научно-медицинский вестник. – 2004. – № 2. – С. 47–63.

6. 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.

7. 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.

References

1. Kirichuk V.F., Antipova O.N., Velikanova T.S., Velikanov V.V., Cymbal A.A. Vliyanie teragercovyh voln na slozhnye zhivyebio obekty [The influence of terahertz waves on complex live bioobjects]. SarGMU, Saratov, 2014, pp. 325.

2. Kirichuk V.F., Cymbal A.A. Byulleten eksperimentalnoy biologii i mediciny [The Newsletter of Experimental Biology and Medicine]. 2009, no. 8, pp. 166–169.

3. Kirichuk V.F., Cymbal A.A. Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnalim. I.M. Sechenova [Russian Journal of physiology after I.M. Sechenov]. 2010, no. 2, pp. 121–127.

4. Kirichuk V.F., Cymbal A.A. Meditsinskaya tekhnika [Medical technics]. 2010, no. 1, pp. 12–16.

5. Kirichuk V.F Saratovskiy nauchno-medicinskiy vestnik [Saratov Medical Scientific Gazette]. 2004. no. 2. pp. 47–63.

6. Chuyan E.N., Gornaya O.I. Fizikazhivogo [Physics of the Alive]. 2009. Vol. 17, no. 2. pp. 193–198.

7. Betskiy O.V., Krenitskiy A.P., Mayborodin A.V. Apparat dlya lecheniya elektromagnitnymi volnami krayne vysokih chastot. Patent na poleznuyu model› [Apparatus for EHF-therapy. Utility model patent], no. 50835, 2006.

Рецензенты:

Понукалина Е.В., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии им. И.А. Чуевского Минздрава РФ, г. Саратов;

Пучиньян Д.М., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, ФГУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 18.11.2014.

УДК 614.2:314.335.044

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ В СФЕРЕ РОЖДАЕМОСТИ В ИВАНОВСКОЙ И КОСТРОМСКОЙ ОБЛАСТЯХ

[1]Комарова И.А., [1]Кулигина М.В., [2]Бирина Н.А., [2]Кулигин О.В., [1]Карнеева Л.В.

[1]ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, e-mail: ivniimid@inbox.ru;

[2]ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, e-mail:adm@isma.ivanovo.ru

Представлен сравнительный анализ демографической ситуации в сфере рождаемости в двух субъектах Центрального федерального округа России, сходных по уровню экономического развития: в Костромской области, где уровень рождаемости наиболее высокий в округе, и в Ивановской области, имеющей наиболее низкую рождаемость. По результатам социологического опроса установки детности жительниц Ивановской и Костромской областей не различаются, при этом идеальное и желаемое число детей выше ожидаемого. Независимо от места проживания установки детности выше у женщин, состоящих в зарегистрированном браке. Анализ статистических данных позволил предположить, что высокий уровень рождаемости в Костромской области является следствием социокультурных особенностей населения региона (высокая доля жителей сельской местности, большая частота официальной регистрации брачных отношений, многодетность).

Ключевые слова: демографическая ситуация, рождаемость, репродуктивные установки

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF DEMOGRAPHIC SITUATION IN THE [1]BIRTH RATE AT IVANOVO AND KOSTROMA REGIONS

[1]Komarova I.A., [1]Kuligina M.V., [2]Birina N.A., [2]Kuligin O.V., [1]Karneeva L.V.

[1]Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood n.a. V.N. Gorodkov, Ivanovo, e-mail: ivniimid@inbox.ru;

[2]Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, e-mail: adm@isma.ivanovo.ru

We have done the comparative analysis of the demographic situation in the birthrate at regions of Central Federal District of the Russian Federation with similar levels of economic development: in the Kostroma region – birth rate level the highest in the district, in the Ivanovo region concerns the lowest. The sociological survey found that the reproductive attitudes residents Ivanovo and Kostroma regions don't differ, is thus higher at the women who are married. The statistical analysis suggested that the high level of fertility in the Kostroma region is a consequence of socio-cultural characteristics of the population of the region (the high proportion of rural residents, higher frequency of official registration of a marriage, large families).

Keywords: demographic situation, fertility, reproductive attitudes

Предпринимаемые в последние годы на государственном уровне меры по улучшению демографической ситуации в России привели к повышению рождаемости и снижению смертности, в результате в 2012 году естественный прирост населения страны впервые приобрел положительное значение. Численность населения России, начиная с 2009 года, растет, однако анализ статистических данных свидетельствует о сохранении депопуляционных процессов в Центральном, Северо-Западном, Приволжском и Южном федеральных округах, в которых проживает большинство (67%) жителей страны [8]. Особый интерес представляет ситуация в сфере рождаемости в Центральном федеральном округе Российской Федерации (ЦФО РФ), в котором проживает каждый четвертый житель России (27,0%) и имеются существенные внутриокружные различия основных показателей воспроизводства. Близкие по уровню социально-экономического развития Ивановская и Костромская области существенно отличаются по уровню рождаемости, заняв в 2012 году в ЦФО РФ 13-е и 1-е места соответственно, поэтому представляет интерес исследование демографической ситуации, а также репродуктивных установок и репродуктивного поведения женщин в этих регионах [3].

Цель исследования – дать сравнительную оценку демографической ситуации в сфере рождаемости в Ивановской и Костромской областях.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили данные органов Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, Ивановской, Костромской областей и результаты анонимного анкетирования 913 женщин репродуктивного возраста, в том числе 328 жительниц Ивановской области (1 группа)

и 494 жительниц Костромской области (2 группа). Опрос проведён с использованием оригинальных анкет, содержащих вопросы закрытого и полузакрытого типа. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0 for Windows». Проверку значимости различий между группами проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Коэффициент естественного прироста/убыли в России впервые в 2012 году преодолел отрицательные значения, в ЦФО РФ за период 2006–2012 гг. увеличился на 67,5%, в Ивановской области – на 47,3%, в Костромской области – на 64,0%. В Ивановской области численность населения в 2006–2012 гг. сократилась на 4,2% (45,9 тыс. чел.), в Костромской области – на 6,7% (47,2 тыс. чел.). Принадлежность обоих регионов к числу аутсайдеров по уровню доходов на душу населения (70-е и 67-е места в России в 2012 г.), отмечающаяся тенденция снижения численности женщин в возрасте 15–49 лет не внушают оптимизма в отношении стабилизации/увеличения численности населения за счет роста числа рождений [7]. Однако коэффициент рождаемости в 2012 году в Костромской области был самым высоким среди 18 субъектов ЦФО РФ (I ранговое место – 12,8 на 1000 населения), в то время как Ивановская область занимала XIII ранговое место – 11,0 на 1000 населения. В России в 2012 году по сравнению с 2006 г. коэффициент рождаемости возрос на 27,9% (с 10,4 до 13,3‰), в ЦФО РФ – на 26,7% (с 9,0 до 11,4‰), в Ивановской области – на 22,2% (с 9,0 до 11,0‰), в Костромской – на 28,0% (с 10,0 до 12,8‰).

Одним из показателей, наиболее точно характеризующих воспроизводство населения, его репродуктивное поведение, является суммарный коэффициент рождаемости (число детей, приходящихся на одну женщину в возрасте 15–49 лет) [2]. Для возобновления поколений этот показатель должен составлять 2,1–2,2. В среднем по РФ данный показатель увеличился с 1,30 в 2006 г. до 1,69 в 2012 г. (в 1,3 раза), по ЦФО РФ – с 1,20 до 1,47 соответственно (в 1,2 раза). Среди субъектов ЦФО РФ в 2006, 2009 и 2012 гг. суммарный коэффициент рождаемости в Костромской области был наиболее высоким (I ранговое место), составив 1,313; 1,524 и 1,828 соответственно, его рост в 2006–2012 гг. составил 1,4 раза (табл. 1).

Таблица 1

Суммарный коэффициент рождаемости в субъектах ЦФО РФ в 2006, 2009, 2012 гг. (на 1000 населения/ранговое место)

Субъект ЦФО РФ	2006		2009		2012	
	‰	Ранг	‰	Ранг	‰	Ранг
Белгородская область	1,203	IX	1,374	XIV	1,515	XI
Брянская область	1,197	XI	1,430	VI	1,558	VIII
Владимирская область	1,266	IV	1,432	V	1,619	VI
Воронежская область	1,120	XVII	1,363	XV–XVI	1,449	XIV
Ивановская область	1,173	XIII	1,382	XIII	1,513	XII
Калужская область	1,226	V	1,383	XII	1,623	V
Костромская область	1,313	I–II	1,524	I	1,828	I
Курская область	1,219	VI	1,440	IV	1,695	II
Липецкая область	1,283	III	1,444	III	1,626	IV
Московская область	1,193	XII	1,397	VIII	1,493	XIII
Орловская область	1,198	X	1,363	XV–XVI	1,536	X
Рязанская область	1,205	VIII	1,396	IX	1,543	IX
Смоленская область	1,155	XV	1,387	XI	1,430	XVI
Тамбовская область	1,148	XVI	1,278	XVIII	1,416	XVII
Тверская область	1,313	I–II	1,490	II	1,652	III
Тульская область	1,108	XVIII	1,309	XVII	1,432	XV
Ярославская область	1,218	VII	1,394	X	1,604	VII
г. Москва	1,161	XIV	1,414	VII	1,323	XVIII

Суммарный коэффициент рождаемости в Ивановской области занимал в 2006 и 2009 гг. XIII ранговое место в ЦФО РФ (1,173 и 1,382 соответственно), поднявшись в 2012 г. на XII ранговое место (1,513), при этом рост составил 1,3 раза.

Наряду с суммарным коэффициентом рождаемости отмечается положительная динамика специального коэффициента рождаемости, рассчитываемого как отношение числа родившихся к числу женщин репродуктивного возраста. За период 2006–2012 гг. рождаемость у женщин 15–49 лет в России увеличилась на 39,0%, в ЦФО РФ – на 34,3%, в Ивановской области – на 34,9%, в Костромской области – на 46,5% (табл. 2).

Таблица 2

Рождаемость у женщин 15–49 лет (‰). Россия, ЦФО РФ, Ивановская и Костромская области, 2006–2012 гг.

Территория	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Прирост в 2006–2012 гг. (%)
РФ	37,7	41,4	44,6	46,4	47,8	48,8	52,4	39,0
ЦФО РФ	33,8	36,5	39,5	40,0	41,4	42,2	45,4	34,3
Ивановская область	33,8	37,3	39,6	41,9	41,6	42,3	45,6	34,9
Костромская область	37,2	40,0	42,9	47,9	49,0	50,8	54,5	46,5

Сравнительный анализ возрастных коэффициентов рождаемости свидетельствует о том, что в 2012 году интенсивность рождений у матерей в возрасте 15–34 лет в Костромской области по сравнению с Россией, ЦФО РФ и Ивановской областью была выше, у женщин старших возрастных групп – ниже (табл. 3).

Таблица 3

Рождаемость у женщин 15–49 лет (‰). Россия, ЦФО РФ, Ивановская и Костромская области, 2012 год

Территория	15–19	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	15–49
РФ	27,3	91,3	106,6	74,3	34,9	7,0	0,3	52,4
ЦФО РФ	20,7	73,3	96,1	68,1	32,1	6,6	0,3	45,4
Ивановская область	26,8	80,6	96,4	65,0	31,0	6,2	0,3	45,6
Костромская область	27,8	105,2	117,5	79,1	33,6	4,8	–	54,5

Специалисты в области демографии отмечают смещение пика рождаемости с возрастной группы 20–24 лет на возрастную группу 25–29 лет [7, 8]. Согласно табл. 3 рождаемость у матерей в возрасте 25–29 лет была максимальной как в России в целом (106,6 ‰), так и в ЦФО (96,1 ‰), Ивановской области (96,4 ‰) и особенно в Костромской области (117,5 ‰).

В ранее проведенных исследованиях не выявлено «экономически обусловленной дифференциации рождаемости» и сделано предположение о более значимой роли социокультурных особенностей (место проживания: город или село, национальность и т.д.) [8]. Рождаемость у жительниц села традиционно выше, чем у городских женщин [5], что подтверждается результатами Всероссийской переписи населения, проведенной в 2010 году (ВПН-2010), свидетельствующими, что число рожденных детей у жительниц села больше, чем у горожанок: в Ивановской области в 1,2 раза (1616 против 1334 на 1000 женщин в возрасте 15 лет и более), в Костромской области – в 1,3 раза (1821 против 1380 соответственно).

Учитывая более высокую долю жительниц сельской местности в Костромской области по сравнению с Ивановской (на начало 2014 г. – 29,3% против 18,0% соответственно), можно предположить, что одной из причин более высокой рождаемости в Костромской области является более низкая степень урбанизации населения.

Также согласно проведенным ранее исследованиям для жительниц Костромской области по сравнению с женщинами Ивановской области более характерны установки на расширенное воспроизводство, а также более высокая степень их реализации в реальном репродуктивном поведении [4]. Результаты ВПН-2010 свидетельствуют о более высокой распространенности многодетности среди жительниц Костромской области, особенно проживающих в сельской местности, по сравнению с женщинами Ивановской области (рис. 1).

Направленность монетарных мер стимулирования рождаемости на поддержку семей, образованных в зарегистрированном браке, возможно, явилась одной из причин снижения доли внебрачных рожде-

ний в 2006–2012 годах в среднем по РФ на 18,5%, по ЦФО РФ – на 14,5%, в Ивановской области – на 17,9%, в Костромской области – на 16,7% (табл. 4).

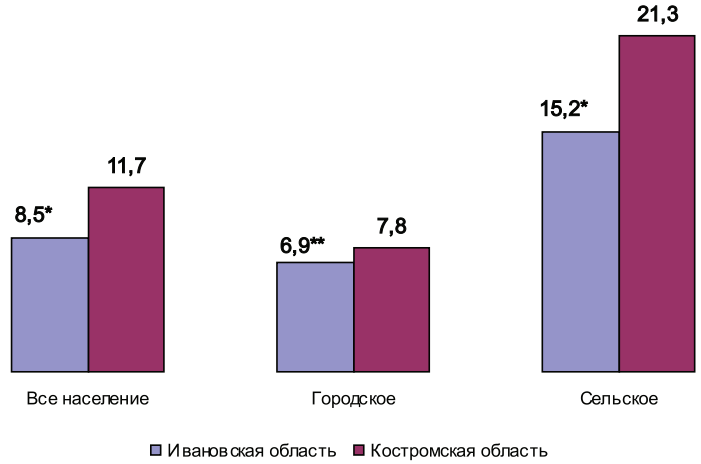


*Рис. 1. Доля женщин, родивших троих и более детей (в возрасте 15 лет и более) (%). ВПН-2010. Ивановская и Костромская области: * – $p < 0,0001$; ** – $p < 0,001$*

Таблица 4

Доля родившихся живыми у женщин, не состоящих в зарегистрированном браке (все население), в РФ, ЦФО РФ, Ивановской и Костромской областях в 2006–2012 гг. (%)

Территория	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Снижение в 2006–2012 гг. (%)
РФ	29,2	28,0	26,9	26,1	24,9	24,6	23,8	–18,5
ЦФО РФ	24,9	24,2	23,6	22,9	21,8	21,8	21,3	–14,5
Ивановская область	31,9	30,6	29,3	29,1	27,0	26,6	26,2	–17,9
Костромская область	24,5	23,2	22,7	21,5	20,5	19,9	20,4	–16,7

Внебрачная рождаемость снизилась в Ивановской области на 17,8% среди городского населения (с 30,3 до 24,9% соответственно) и на 16,5% среди сельского населения (с 38,7% в 2006 году до 32,3% в 2012 году), при этом регион по-прежнему входит в число субъектов ЦФО РФ с наиболее высокой долей детей, родившихся у женщин, не состоящих в зарегистрированном браке. За аналогичный период внебрачная рождаемость в Костромской области снизилась среди городского населения на 22,7% (с 23,3 до 18,0% соответственно), среди сельского населения – на 5,1% (с 27,2 до 25,8% соответственно).

Доля внебрачных рождений определяется удельным весом женщин репродуктивного возраста, не состоящих в браке [2], поэтому можно предположить, что более низкий уровень внебрачной рождаемости в Костромской области является, в том числе и следствием брачного поведения жительниц региона: по результатам ВРП-2010 доля лиц, состоящих в зарегистрированном браке, среди женщин 15–49 лет в Костромской области выше, чем в Ивановской области, на 5,4 процентных пункта, в том числе среди городского – на 4,2 процентных пункта, а среди сельского – на 10,2 (рис. 2).

Брачное состояние является одним из факторов, определяющих репродуктивные намерения [1, 5, 6], это подтверждают результаты проведенного социологического опроса: хотя все женщины в качестве эталонной и желанной рассматривают двухдетную модель семьи репродуктивные установки женщин, состоящих в зарегистрированном браке, выше таковых у женщин, не заключивших брачный союз (табл. 5).

Независимо от места проживания репродуктивные установки женщин в отношении ожидаемого (планируемого) числа детей ниже представлений об идеальном и желаемом числе детей, но также выше у женщин, состоящих в зарегистрированном браке.

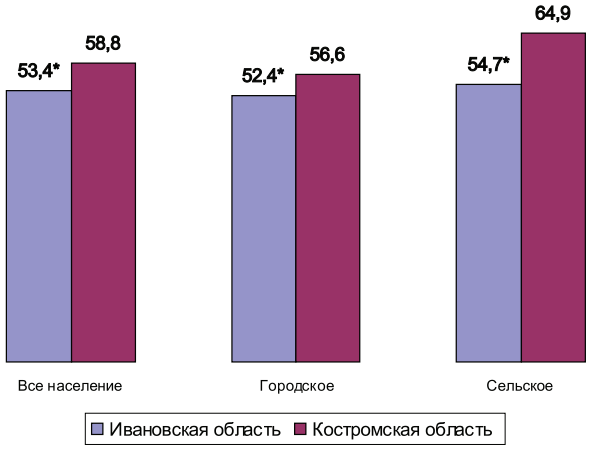


Рис. 2. Доля женщин 15–49 лет, состоящих в браке (%). ВПН-2010. Ивановская и Костромская области:
** – p < 0,001*

Таблица 5

Среднее идеальное, желаемое и ожидаемое число детей, по мнению женщин репродуктивного возраста – жительниц Ивановской и Костромской областей

Субъект РФ	В браке	Вне брака	p
Среднее идеальное число детей			
Ивановская область	2,30 ± 0,04	2,16 ± 0,04	< 0,02
Костромская область	2,28 ± 0,04	2,08 ± 0,04	< 0,001
Среднее желаемое число детей			
Ивановская область	2,33 ± 0,04	2,20 ± 0,06	> 0,05
Костромская область	2,40 ± 0,09	2,10 ± 0,06	< 0,01
Среднее ожидаемое (планируемое) число детей			
Ивановская область	2,12 ± 0,05	1,85 ± 0,06	< 0,01
Костромская область	2,17 ± 0,05	1,82 ± 0,05	< 0,001

Таблица 6

Прерывание беременности (аборты). Россия, ЦФО РФ, Костромская область. 2006–2012 гг. (на 1000 женщин в возрасте 15–49 лет, на 100 родившихся живыми и мертвыми)

Территория	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Снижение в 2006–2012 гг. (%)
На 1000 женщин 15–49 лет								
Россия	35,8	33,5	32,2	30,7	28,2	26,7	25,6	–28,5
ЦФО РФ	27,6	25,7	25,2	23,4	21,2	19,8	19,0	–31,2
Ивановская область	37,0	34,1	33,0	32,7	31,6	30,1	27,2	–26,5
Костромская область	43,4	43,3	42,6	36,9	32,3	34,2	30,0	–30,9
На 100 родившихся живыми и мертвыми								
Россия	96,0	81,9	73,1	66,7	59,7	55,9	49,7	–48,2
ЦФО РФ	82,7	71,4	64,6	57,2	50,9	47,9	42,7	–48,4
Ивановская область	108,2	90,2	82,3	79,3	74,8	68,6	57,5	–46,9
Костромская область	115,3	107,9	99,4	81,9	68,9	69,5	57,8	–49,9

Важным показателем, характеризующим региональную ситуацию в сфере воспроизводства, является число прерываний беременности (абортов). В 2006–2012 гг. коэффициент абортов в целом по России снизился на 28,5 %, в ЦФО РФ – на 31,2 %, в Костромской области на 30,9 % и в Ивановской области – на

26,5 %, при этом показатель в Костромской и Ивановской областях на протяжении всего анализируемого периода выше, чем в целом по России и ЦФО РФ (табл. 6).

На протяжении анализируемого периода суммарное число беременностей у жительниц Костромской области выше, чем у жительниц Ивановской области, ЦФО РФ и России в целом (рис. 3).

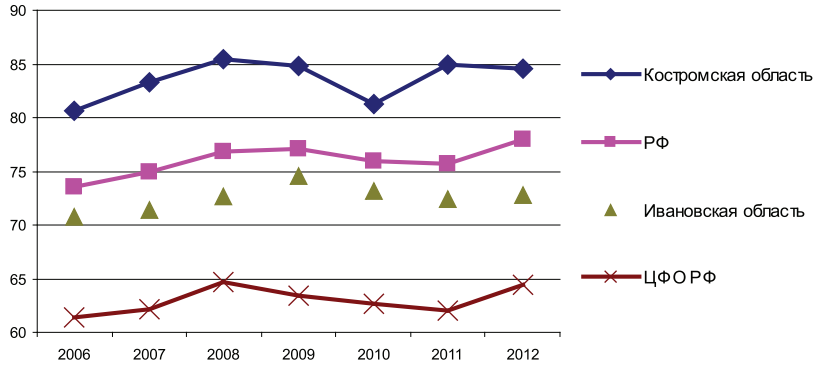


Рис. 3. Суммарное число беременностей (без внематочных беременностей) у женщин 15–49 лет (‰). Россия, ЦФО РФ, Ивановская и Костромская области, 2006–2012 гг.

Таким образом, демографическая ситуация в сфере рождаемости в Костромской области характеризуется более высокими по сравнению с ЦФО РФ, Россией и особенно Ивановской областью показателями рождаемости и плодовитости. Установки детности жительниц Ивановской и Костромской областей, состоящих в зарегистрированном браке, выше таковых у женщин, не состоящих в браке, при этом идеальное и желаемое число детей выше ожидаемого. Более высокий уровень рождаемости в Костромской области, возможно, является следствием социокультурных особенностей региона (более высокая доля жителей сельской местности, большая ориентированность на официальное оформление брачных отношений, завершение беременности родами, на рождение троих и более детей).

Список литературы

1. Выборочное наблюдение репродуктивных планов населения в 2012 году [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/RPN/Publisher/index.html (дата обращения 20.06.2014).

2. Демографический энциклопедический словарь / гл. ред. Д.И. Валентей. – М.: Сов. энцикл., 1985. – 608 с.

3. Денисенко М.Б. Территориальная неоднородность в демографическом развитии Костромской области [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.hse.ru/pubs/lib/data/access/ram/ticket (дата обращения 20.06.2014).

4. Кулигина М.В., Комарова И.А., Карнеева Л.В., Бирина Н.А. Характеристика репродуктивных ориентаций и репродуктивного поведения женщин в период реализации государственных мер по стимулированию рождаемости //Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6; URL: http://www.science-education.ru/106-8080 (дата обращения 6.06.2014).

5. Рыбаковский Л.Л. Демографическое развитие Центрального федерального округа [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://rybakovsky.ru/naselenieg3a8.html (дата обращения 5.05.2014).

6. Родители и дети, мужчины и женщины в семье и обществе / под науч. ред. Т.М. Малевой, О.В. Синявской. – М.: НИСП, 2007. – 640 с.

7. Социальный атлас российских регионов [Электронный ресурс]. – Режим доступа:URL: http://www.socpol.ru/atlas/overviews/demography (дата обращения 19.06.2014).

8. Щербакова Е.М. Россия: демографические итоги 2013 года (часть I): сайт. – URL: http://www.perspektivy.info/rus/demo/rossija_demograficheskije_itogi_2013_goda_chast_i_2014-06-04.htm.

References

1. Vyborochnoe nabljudenie reproduktivnyh planov naselenija v 2012 godu [Selective observation of reproductive plans population in 2012]. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/RPN/Publisher/index.html (accessed 20 June 2014).

2. Demograficheskij jenciklopedicheskij slovar [Demographic encyclopedia] Ch. Ed. D.Valentey. Moscow, Soviet Encyclopedia, 1985, 608 p.

3. Denisenko M.B. Territorialnaja neodnorodnost v demograficheskom razvitii Kostromskoj oblasti [Territorial heterogeneity in the demographic development of the Kostroma region]. Available at: http://www.hse.ru/pubs/lib/data/access/ram/ticket (accessed 20 June 2014).

4. Kuligina M.V., Komarova I.A., Karneeva L.V., Birina N.A. Harakteristika reproduktivnyh orientacij i reproduktivnogo povedenija zhenshhin v period realizacii gosudarstvennyh mer po stimulirovaniju rozhdaemosti [Characteristics of reproductive orientation and reproductive behavior of women during the implementation of government measures to stimulate the birth rate] Modern problems of education and science, 2012, № 6; URL: http://www.science-education.ru/106-8080 (accessed 6 June 2014).

5. Rybakovskij L.L. Demograficheskoe razvitie Centralnogo federalnogo okruga [Demographic development of the Central Federal District]. Available at: http://rybakovsky.ru/naselenieg3a8.html (accessed 5 May 2014).

6. Roditeli i deti, muzhchiny i zhenshhiny v seme i obshhestve [Parents and children, men and women in family and society] Und. scien. Ed. T.Maleva, O.Sinyavskaya, Moscow, INEC, 2007, 640 p.

7. Socialnyj atlas rossijskih regionov [Social Atlas of Russian Regions]. Available at: URL: http://www.socpol.ru/atlas/overviews/demography (accessed 19 June 2014).

8. Shherbakova E.M. Rossija: demograficheskie itogi 2013 goda (chast I) [Russia: demographic outcomes of 2013 (Part I)]. URL: http://www.perspektivy.info/rus/demo/rossija_demograficheskije_itogi_2013_goda_chast_i_2014-06-04.htm.

Рецензенты:

Баклушина Е.К., д.м.н., профессор, зав. кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья, ФДППО ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново;

Тюрина О.В., д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, медицинской информатики и истории медицины, ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново.

Работа поступила в редакцию 28.11.2014.

УДК 616.8-085.2/.3

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

[1]Костылев А.А., [2]Пизова Н.В., [1]Новожилова С.Н.

[1]ГУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 8», Ярославль, e-mail: akostylev2010@gmail.com;

[2]ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль

Проведено оригинальное исследование, посвященное изучению действия противоэпилептической терапии на функции высшей нервной деятельности у пациентов с эпилепсией. Включив в исследование пациентов с парциальной и генерализованной эпилепсией, мы обнаружили значимые отклонения нейропсихологических и нейрофизиологических результатов при эпилепсии в памяти ($p = 0,002$), скорости простой зрительно-моторной реакции ($p < 0,05$), Струп-теста ($p = 0,02$). Результаты нейропсихологического исследования также отличались при использовании разных препаратов в монотерапии ($p = 0,0003$). Мы пришли к выводу, что карбамазепин отрицательно влияет на большинство когнитивных тестов в нашем исследовании, а ламотриджин обладает хорошим когнитивным профилем. При исследовании количественного ЭЭГ (фронтопариетальная когерентность) мы обнаружили, что коэффициент когерентности менялся в зависимости от принимаемой терапии и хорошо коррелировал с данными нейропсихологических тестов, отражая степень нарушения. Статистически значимыми в диагностике когнитивных нарушений оказались левая (F3-P3) и правая (F4-P4) полушарные пары когерентности, что может иметь практическую ценность в диагностике когнитивных нарушений при эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, электроэнцефалография, когнитивные нарушения, фронто-париетальная когерентность

COGNITIVE IMPACT OF ANTIEPILEPTIC DRUGS: CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL COMPARISON

[1]Kostylev A.A., [2]Pizova N.V., [1]Novozhilova S.N.

[1]State Health Care Institution of Yaroslavl Region «Clinical Hospital № 8», Yaroslavl, e-mail: akostylev2010@gmail.com;

[2]Government budget educational institution of higher education «Yaroslavl State Medical Academy», the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl

We conducted the original study for purpose find out of the action of antiepileptic therapy on the functions of the higher nervous activity in patients with epilepsy. Included in the study patients with partial and generalized epilepsy, we found significant deviations of neuropsychological and neurophysiological results in epilepsy in memory ($p = 0,002$), the speed of a simple visual-motor response ($p < 0,05$), Stroop test ($p = 0,02$). The results of neuropsychological studies also differ when using different drugs in monotherapy ($p = 0,0003$). Exploring the different groups of drugs, we have concluded that carbamazepine negatively affects most cognitive tests in our study, and lamotrigine has good cognitive profile. In the study of quantitative EEG (fronto-parietal coherence), we found that the coefficient of coherence varied with the received treatment and correlated well with the data of neuropsychological tests. Statistically significant in the diagnosis of cognitive impairment were left (F3-P3) and right (F4-P4) hemispheric coherence pairs that can be of value in the diagnosis of cognitive impairment in epilepsy.

Keywords: epilepsy, EEG, cognitive impairment, the fronto-parietal coherence

Эпилепсия как хроническое заболевание нервной системы требует постоянного контроля со стороны лечащего врача и правильного подбора противоэпилептической терапии с целью купирования приступов. В арсенале врача-невролога находится целый спектр противоэпилептических препаратов для достижения ремиссии. Однако индивидуальный выбор препарата не только важен для достижения устойчивой ремиссии и избавления пациента от приступов, но и необходим с точки зрения обеспечения качества жизни. Это связано с риском развития у пациентов отдельных побочных эффектов противоэпилептической терапии, а именно нарушений функций высшей нервной деятельности. В настоящее время большинством ученых признается мультифакторная природа развития когнитивных нарушений при эпилепсии [3].

Анализируя литературные источники, мы можем утверждать, что в настоящее время нет четкого однозначного объяснения влияния противоэпилептических препаратов на развитие когнитивных нарушений при эпилепсии. Выделяют несколько возможных патогенетических механизмов:

1. Прямое нейротоксическое воздействие препарата. Примером может служить «эра бромидов» в 19 веке, когда препараты бромида калия являлись единственным известным средством для лечения эпилепсии. Несмотря на то, что нейротоксический эффект от применения бромидов описан еще Huette в 1850 г., препарат долгое время использовался в лечении. В дальнейшем именно из-за выраженных когнитивных побочных эффектов от его применения отказались. Есть также научные подтверждения нейротоксическое воздействие фенитоина на созревающий мозг и мозг взрослых людей [7].

2. Сочетание лечебного и побочного эффектов действия препарата. Примером такого нарушения может быть влияние ряда препаратов на ГАМК-рецепторы. Так, например, у здоровых добровольцев даже однократный прием бензодиазепинов снижал когнитивные способности, а применение агонистов $ГАМК_А$-рецепторов или блокаторов хлорных каналов вызывало улучшение запоминания.

3. Возможное опосредованное влияние при длительном применении противоэпилептической терапии. К таким состояниям относятся некоторые побочные эффекты терапии, например гипотиреоз или дефицит фолатов, которые потенциально способны воздействовать на когнитивные функции.

Один из выраженных отрицательных эффектов оказывает фенобарбитал, описаны дозозависимые эффекты на внимание, кратковременную память, интеллект и скорость реакции и, главное, на речевые навыки. Побочное действие карбамазепина, как предполагается, связано с его метаболитом – карбамазепин-эпоксидом. Существуют доказательства дозозависимости когнитивных нарушений при использовании карбамазепина, что частично подтверждается в работе Jokeit [9], где показана отрицательная зависимость активации височной области (по данным фМРТ) у пациентов с височной эпилепсией и уровнем карбамазепина в сыворотке крови.

Препараты вальпроевой кислоты по результатам части исследований не вызывают когнитивных нарушений [3], не отмечается значимых отклонений памяти, скорости реакции, и мышления. Еще одним препаратом с хорошим когнитивным профилем считается ламотриджин. При сравнительном плацебо-контролируемом исследовании [11] ламотриджин показал хорошие результаты концентрации внимания и умственной активности у пациентов с эпилепсией.

Выбор топирамата при лечении эпилепсии в некоторых случаях может быть ограничен ввиду его влияния на когнитивные функции. При исследовании эффектов топирамата при эпилепсии регистрировались замедление мышления, сонливость, утомляемость и снижение концентрации внимания [10]. Напротив, Холин с соавт. [6] отмечают, что встречаемость таких побочных эффектов топирамата, как регресс речевой продукции, ухудшение памяти, утрата моторных навыков, при длительном приеме топирамата встречаются не так часто и составляют не более 1% от наблюдений.

Своевременное выявление когнитивных нарушений в мониторинге побочных эффектов противоэпилептической терапии – одна из важных задач, на которую стоит обратить внимание врачу-неврологу. В оценке когнитивных нарушений традиционно используют ряд нейропсихологических тестов на память, внимание, мышление, речь и другие сферы познавательной деятельности человека. Однако в условиях работы неврологической службы проведение всех нейропсихологических тестов не представляется возможным. Существует нейрофизиологический диагностический подход, который развился начиная с 60-х годов, с появлением количественной оценки электроэнцефалограммы и вызванных потенциалов. Метод когнитивных вызванных потенциалов Р300 является эффективным диагностическим тестом для диагностики корковых и подкорковых когнитивных нарушений [Гнездицкий с соавт.]. Р300 способен проводить диагностику субклинических нарушений высшей нервной деятельности при эпилепсии. Ранее нами были показаны особенности нейропсихологического и нейрофизиологического тестирования у пациентов с эпилепсией по сравнению с группой контроля [4].

Другим решением может быть использование когерентной электроэнцефалографии, при которой оценивается степень функциональной взаимосвязанности между различными зонами коры головного мозга. Наиболее перспективными в оценке когнитивных функций методом когерентности является изучение лобно-теменных взаимосвязей [8]. Лобно-теменная синхронизация, в частности в тета-диапазоне, задействована в реализации зрительной кратковременной памяти, формировании селективного зрительного внимания, в зрительно-моторной координации и даже интеллекте. Предыдущие работы показывают значимые отклонения нейропсихологических показателей памяти, внимания, скорости обработки информации в зависимости от рассчитанной фронто-париетальной когерентности при умеренных когнитивных расстройствах и болезни Альцгеймера. Поиск среди научных источников показал, что

до настоящего времени не проводилось исследований подобного дизайна у пациентов с эпилепсией.

Целью нашего исследования стало проведение дополнительного анализа в группе больных с эпилепсией для уточнения характера комплексных изменений в зависимости от использовании разной противоэпилептической монотерапии.

Материалы и методы исследования

Мы исследовали 94 пациентов (мужчин – 37,2%, женщин – 62,7%) с подтвержденным диагнозом парциальной эпилепсии, либо генерализованной эпилепсии и с продолжительностью заболевания не менее двух лет. На этапе включения пациентам проведено тестирование по шкале Бека для исключения выраженной депрессивной симптоматики. В лечении у наших пациентов применялся только один препарат и длительность терапии превышала 2 года. 32,9% пациентов принимали препараты вальпроевой кислоты, 39,3% пациентов принимали карбамазепин, топамакс принимали 11,7% испытуемых, и 12,7% пациентов использовали в лечении ламотриджин. Пациенты не принимали иной терапии, которая могла бы повлиять на когнитивные способности, не использовали в лечении за месяц до тестирования бензодиазепины. Средний возраст – 32 года (интерквартильная широта – от 24 до 43 лет). В нейропсихологической оценке мы использовали компьютеризированный сертифицированный диагностический комплекс «НС-Психотест» (Нейрософт, Иваново), включающий в себя оценку кратковременной памяти (запоминание чисел), состояния внимания (концентрация и устойчивость внимания, скорость простой зрительно-моторной реакции), тест Струпа и оценку интеллектуального развития с помощью матриц Равена. В качестве группы сравнения было набрано 20 здоровых субъектов, сходных по полу и возрасту, которым были проведены те же нейропсихологические (за исключением матриц Равена) и нейрофизиологические тесты. Для нейрофизиологической оценки мы использовали запись ЭЭГ в расслабленном состоянии и выбирали для анализа безартефактный отрезок продолжительностью 20 секунд. Для когерентного анализа ЭЭГ мы создали монтаж, который включал в себя: F3-P3 (левая лобно-теменная пара), F4-P4 (правая лобно-теменная пара), F3-F4 (межполушарная лобная пара), P3-P4 (межполушарная теменная пара), F3-T3 (левая лобно-височная пара), F4-T-4 (правая лобно-височная пара), T3-T4 (межполушарная височная пара). Оценивалась когерентность мощности тета-ритма в выбранных нами электродных парах.

Полученные результаты обрабатывались статистически, для сопоставления нескольких признаков использовался критерий согласия Пирсона. Также применены непараметрические тесты: в случае сравнения двух групп по признаку критерий Манна – Уитни, для сравнения более двух групп терапии использовался критерий сравнения медиан Краскела – Уоллиса, уровень значимости различий в попарном сравнении таких групп вычислялся с поправкой Бонферрони.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнении нейропсихологического тестирования пациентов с эпилепсией и здоровых добровольцев были выявлены значимые различия. Пациенты с эпилепсией (среднее 6 чисел, 95% ДИ от 3,8 до 6,7 чисел) отличались по количеству воспроизведенных чисел в тесте на кратковременную память по сравнению с группой здоровых испытуемых (среднее 8 чисел, 95% ДИ от 7,3 до 9,5 чисел), группы имели статистически значимые различия (U = 1069, p = 0,002) по критерию Манна – Уитни (рис. 1).

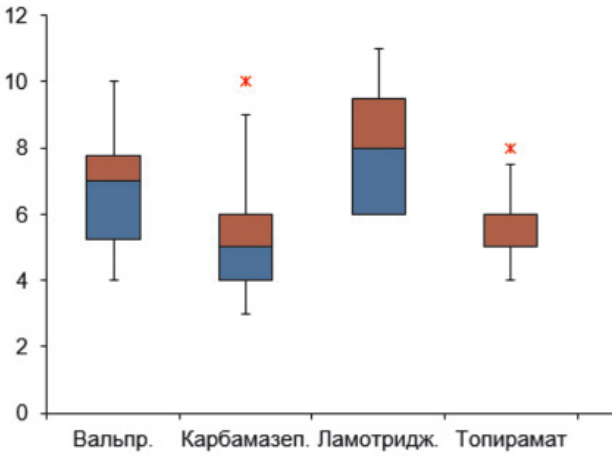


Рис. 1. Показатели объема кратковременной памяти (количество воспроизведенных цифр) в зависимости от группы противоэпилептической терапии

Скорость ПЗМР пациентов с эпилепсией (среднее 348,0 мс, 95% ДИ от 340,5 до 355,1) и группы сравнения также достоверно различалась ($p < 0.05$). Частота встречаемости высокой концентрации внимания была достоверно выше в группе здоровых относительно больных с эпилепсией ($\chi^2 = 21,52$, $p = 0,0001$), так же, как и высокой устойчивости внимания ($\chi^2 = 10,29$, $p = 0,0013$). При прохождении теста Струпа пациентам с эпилепсией требовалось больше времени по сравнению с здоровы-

ми, и эта разница была достоверно значима (p = 0,02). Также по результатам теста Струпа выяснилось, что в группе здоровых преобладали субъекты с низкой и средней интерферируемостью (что отражает высокую помехоустойчивость), в то время как пациенты с эпилепсией в большей степени имели среднюю и высокую интерферируемость (что отражает высокую помехоустойчивость).

Проанализировав действие противоэпилептической терапии, мы обнаружили достоверную разницу по результату теста на кратковременную память между всеми группами препаратов (H = 23,72, p = 0,0003); концентрации внимания (рис. 2) только в случае использования карбамазепина по сравнению с ламотриджином (p = 0,0002) и топираматом (p = 0,001); скорости простой зрительно-моторной реакции (H = 9,49, p = 0,03). При этом попарный анализ выявил различия в скорости простой зрительно-моторной реакции между группами вальпроатов и карбамазепина (p = 0,041); между группами вальпроатов и топирамата (p = 0,002) между группами ламотриджина и карбамазепина (p = 0,02). Не получено достоверных различий при анализе результатов теста Струпа и IQ.

В частности, при использовании карбамазепина отмечались худшие по сравнению с другими группами результаты в оценке кратковременной памяти и скорости простой зрительно-моторной реакции. Также при использовании карбамазепина отмечалось значимое снижение концентрации внимания. По сравнению с вальпроатами и ламотриджином, в группе топирамата наблюдалось значимое снижение скорости простой зрительно-моторной реакции. Таким образом, можно сделать вывод, что наиболее выраженный отрицательный эффект на когнитивную сферу в нашем исследовании принадлежит карбамазепину.

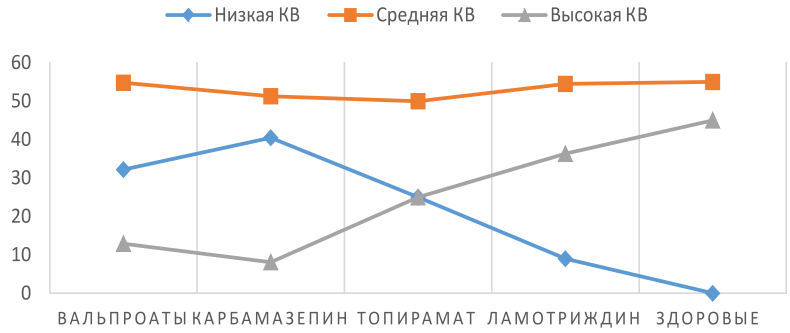


Рис. 2. Распределение концентрации внимания (КВ) в процентном соотношении в группах противоэпилептической терапии

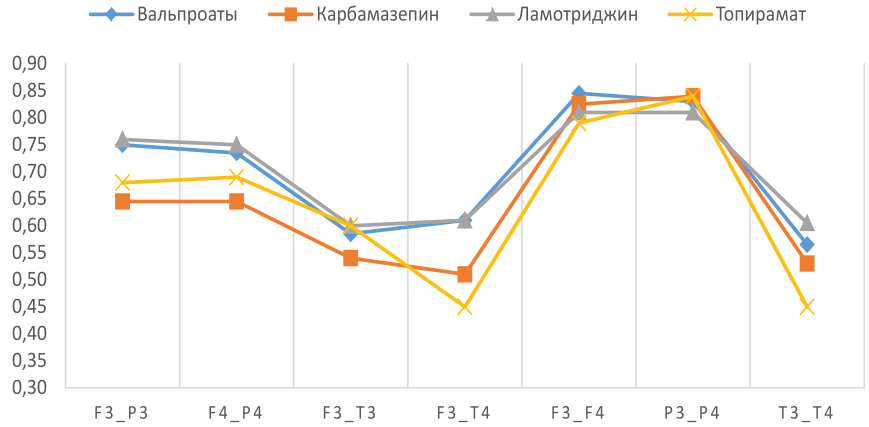


Рис. 3. Показатели фронто-париетальной когерентности в зависимости от группы противоэпилептической терапии

Данные когерентности в расслабленном состоянии достоверно различались у пациентов с эпилепсией в парах F3-P3 (U = 1025, p = 0,0013), в F4-P4 (U = 1004,5, p = 0,005), F3-F4 (U = 1039,1, p = 0,0013). В фронто-париетальных отведениях, а также в межполушарных фронтальных отведениях у пациентов с эпилепсией отмечалось снижение когерентности тета-ритма относительно здоровых испытуемых. По большинству параметров когерентности мужчины и женщины с эпилепсией не различались, кроме

когерентности в лобно-височном отведении в левом полушарии ($U = 686$, $p = 0,002$), а также отмечалась межполушарная разница показателя когерентности в лобных отведениях ($U = 709$, $p = 0,004$).

При исследовании влияния терапии были найдены следующие различия (рис. 3). В левой фронтопариетальной (F3-P3) паре были найдены статистически значимые различия ($H = 16,02$ $p = 0,0011$) причем обнаружена статистически значимая разница между карбамазепином и ламотриджином ($p = 0,026$), а также между вальпроатами и карбамазепином ($p = 0,011$). В правой фронтопариетальной паре (F4-P4) найдены достоверные различия между группами противоэпилептической терапии ($H = 12,67$; $p = 0,0045$) а именно между карбамазепином и вальпроатами ($p = 0,046$), а также ламотриджином и карбамазепином ($p = 0,032$). При анализе коэффициента когерентности не найдено различий по парам отведений F3-T3 ($p = 0,07$) и F4-T4 ($p = 0,4$), а также межполушарным парам отведений F3-F4 ($p = 0,1$) и P3-P4 ($p = 0,4$).

Выводы

1. Полученные нами данные свидетельствуют о значительной гетерогенности нейропсихологических и нейрофизиологических характеристик в зависимости от выбранной противоэпилептической терапии. Использование терапии в первую очередь сказывается на характеристиках концентрации внимания, скорости переработки информации, объема кратковременной памяти. В то время как базовые показатели интеллектуального развития и когнитивного стиля обработки информации по данным Струп-теста остаются интактными и не зависят от применения выбранной терапии.

2. Наиболее выраженный отрицательный эффект на функции высшей нервной деятельности в монотерапии дает карбамазепин, в то время как наилучшим когнитивным профилем обладает ламотриджин.

3. Исследование электроэнцефалографии выявило наиболее значимые для диагностики когнитивных нарушений пары отведений – это левая и правая фронтопариетальные пары отведений. Снижение когерентности в этих парах сопряжено с развитием когнитивных нарушений, что может иметь дальнейшую практическую значимость.

Список литературы

1. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Проваторова М.А Изменения высших психических функций у больных эпилепсией // Вестник эпилептологии. – 2005. – Т.1, № 04. – С. 3–5.

2. Гнездицкий В.В., Куликова С.Н., Кошурникова Е.Е. Особенности ЭЭГ и Р300 в оценке когнитивных нарушений. Функциональная диагностика // Неврология. – 2009. – № 3. – Р. 43–49.

3. Карлов В.А. Эпилепсия. – М.: Медицина, 1990. – 336 с.

4. Костылев А.А., Пизова Н.В., Роль нейрофизиологических методов обследования в оценке когнитивных нарушений при эпилепсии // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2014. – № 9. – С. 3–8.

5. Костылев А.А., Пизова Н.В., Шадричев В.А., Пизов Н.А. Количественная ЭЭГ в исследованиях когнитивных нарушений при эпилепсии // Нейрофизиологические исследования в неврологии: материалы конгресса. – 2014. – С. 54.

6. Холин А.А., Заваденко Н.Н., Ильина Е.С., Федонюк И.Д., Колпакчи Л.М., Халилов В.С., Косякова Е.С. Возраст-зависимая эффективность и безопасность применения топирамата у пациентов с различными формами эпилепсии // Эпилепсия. – 2013. – № 3(11).

7. Awada A., Amene P., al Jumah M., al Beladi K. Residual cerebellar ataxia following acute phenytoin intoxication // Rev Neurol (Paris). – 1999 Apr. – № 155(4). – P. 306–8.

8. Babiloni C. et all. Fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild cognitive impairment: a multicentric EEG study // Brain Res Bull. – 2006 Mar 15. – № 69(1). – P. 63–73

9. Jokeit H., Okujava M. Carbamazepine reduces memory induced activation of mesial temporal lobe structures: a pharmacological fMRI-study // BMC Neurology. – 2001. – 1:6.

10. Kockelmann E., Elger C.E., Helmstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. – Epilepsy Behav, 2004 Oct. – № 5(5). – P. 716–21.

11. Meador K.J., Loring D.W., Ray P.G., et al. Differential cognitive effects of carbamazepine and lamotrigine // Neurology. – 2001. – № 56. – P. 1177–82.

References

1. Voronkova K.V., Pylaeva O.A., Provatorova M.A Izmeneniya vysshikh psikhicheskikh funktsij u bol'nykh ehpilepsiej // Vestnik ehpileptologii 2005; T.1, no. 04. pp. 3–5.

2. Gnezditskij V.V., Kulikova S.N., Koshurnikova E.E. Osobennosti EEG i R300 v otsenke kognitivnykh narushenij. Funktsional'naya diagnostika. Nevrologiya, 2009. 3: 43–49.

3. Karlov V.A. EHpilepsiya. M.: Meditsina, 1990. 336 p.

4. Kostylev A.A., Pizova N.V., Rol' nejrofiziologicheskikh metodov obsledovaniya v otsenke kognitivnykh narushenij pri ehpilepsii. Vestnik nevrologii, psikhiatrii i nejrokhirurgii (2014) no. 9, pp. 3–8.

5. Kostylev A.A., Pizova N.V., SHadrichev V.A., Pizov N.A. Kolichestvennaya EEG v issledovaniyakh kognitivnykh narushenij pri ehpilepsii. Materialy kongressa «Nejrofiziologicheskie issledovaniya v nevrologii», 2014, Moskva. pp. 54.

6. KHolin A.A., Zavadenko N.N., Il'ina E.S., Fedonyuk I.D., Kolpakchi L.M., KHalilov V.S., Kosyakova E.S. Vozrast-zavisimaya ehffektivnost' i bezopasnost' primeneniya topiramata u patsientov s razlichnymi formami ehpilepsii. EHpilepsiya no. 3(11), 2013.

7. Awada A., Amene P., al Jumah M., al Beladi K. Residual cerebellar ataxia following acute phenytoin intoxication // Rev Neurol (Paris). 1999 Apr. no. 155(4). pp. 306–8.

8. Babiloni C. et all. Fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild cognitive impairment: a multicentric EEG study // Brain Res Bull. 2006 Mar 15. no. 69(1). pp. 63–73

9. Jokeit H., Okujava M. Carbamazepine reduces memory induced activation of mesial temporal lobe structures: a pharmacological fMRI-study // BMC Neurology. 2001. 1:6.

10. Kockelmann E., Elger C.E., Helmstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. Epilepsy Behav, 2004 Oct. no. 5(5). pp. 716–21.

11. Meador K.J., Loring D.W., Ray P.G., et al. Differential cognitive effects of carbamazepine and lamotrigine // Neurology. 2001. no. 56. pp. 1177–82.

Рецензенты:

Богданов Э.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и реабилитации КГМУ, г. Казань;

Боголепова А.Н., д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 18.11.2014.

УДК 616. 89 – 008. 441.13

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ АБСТИНЕНТНОМ СИНДРОМЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

[1,2]Кротенко Н.М., [3]Короткова Е.И., [1]Бойко А.С., [1]Епимахова Е.В., [3]Плотников Е.В., [1]Аболонин А.Ф., [1]Кротенко Н.В., [4]Анкудинова И.Э., [1,3]Иванова С.А., [1,2]Невидимова Т.И., [2]Медведев М.А., [4]Афтанас Л.И., [1]Бохан Н.А.

[1]ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск, e-mail: ElenaZhernova@sibmail.com;

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

[3]ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск;

[4]ФГБУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Новосибирск

Изучены показатели функциональных печеночных проб (активность ферментов АсАТ и АлАТ, уровень билирубина), содержание антиоксидантов, концентрация кортизола и интерлейкина-1 в сыворотке крови у 36 больных алкоголизмом на фоне выраженного абстинентного синдрома при применении препарата «Реамберин» и у 10 психически и соматически здоровых лиц (контрольная группа). У больных алкоголизмом выявлено статистически значимое повышение уровня кортизола, достоверное увеличение активности аминотрансфераз, увеличение содержания билирубина, увеличение продукции интерлейкина-1, снижение суммарной антиоксидантной активности по сравнению с группой здоровых доноров. Терапия реамберином приводила к положительному влиянию препарата на уровень антиоксидантов в сыворотке крови, концентрацию провоспалительного цитокина, выявлена нормализация активности аминотрансфераз, уровня общего и прямого билирубина, концентрации кортизола, что подтверждает наличие метаболических, гепатопротекторных и антиоксидантных свойств реамберина.

Ключевые слова: аминотрансферазы, уровень антиоксидантов в сыворотке крови, кортизол, алкогольный абстинентный синдром, реамберин

METABOLIC DISTURBANCES IN ALCOHOLISM AND POSSIBILITY OF THEIR CORRECTION

[1,2]Krotenko N.M., [3]Korotkova E.I., [1]Boyko A.S., [1]Epimakhova E.V., [3]Plotnikov E.V., [1]Abolonin A.F., [1]Krotenko N.V., [4]Ankudinova I.E., [1,3]Ivanova S.A., [1,2]Nevidimova T.I., [2]Medvedev M.A., [4]Aftanas L.I., [1]Bokhan N.A.

[1]Mental Health Research Institute SB RAMSci, Tomsk, e-mail: ElenaZhernova@sibmail.com;

[2]SSMU, Tomsk;

[3]National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk;

[4]FSBI IPBM SB RAMS, Novosibirsk

In this article, indices of liver function tests (activity of enzymes AST and ALT, bilirubin level), concentrations of antioxidants, cortisol and interleukin-1 in blood serum of 36 patients with alcohol withdrawal syndrome during application of drug «Reamberin» and of 10 physically and mentally healthy persons without therapy (control group) were studied. Statistically significant elevation of cortisol concentration, interleukin-1 concentration and bilirubin level, aminotransferases activity in group of alcoholic patients as compared with healthy controls was revealed. Therapy with reamberin resulted in positive effect of the drug on the level of antioxidants in blood serum, normalization of aminotransferases activity, total and direct-reacting bilirubin level, cortisol and anti-inflammatory cytokine concentration that confirms presence of metabolic, hepatoprotective and antioxidant properties of reamberin.

Keywords: the functional liver samples, the level of antioxidants in blood serum, cortisol, alcohol abstinence syndrome, the drug «Reamberin»

Этанол, представляющий собой гепатотоксин, вызывает глубокие повреждения печеночных клеток из-за его мембранотропности и способности изменять ключевые звенья клеточного обмена [1]. У пациентов с тяжелыми формами алкоголизма можно обнаружить изменение показателей функциональных печеночных проб, которые сопровождаются депрессивными, тревожными, дистрофическими проявлениями, с нестабильностью нейровегетативных параметров [9]. Алкогольная токсичность может быть связана с увеличением окислительного стресса, ПОЛ, избыточным образованием свободных радикалов, вызывающих повреждение клеток, и активацией процессов апоптоза клеток [12, 13, 14]. Так как алкоголь является ведущим этиологическим фактором поражения печени, где осуществляется метаболизм этанола [1, 7],

то необходимо изыскание новых, более эффективных фармакологических препаратов патогенетической направленности с антиоксидантным и метаболическим действием, что может существенно повысить качество жизни больных, страдающих алкоголизмом. В комплексной терапии алкоголизма широкое применение находят нейропротекторные, антиоксидантные и иммунотропные препараты, которые демонстрируют хорошие терапевтические эффекты [2, 4]. Представляется перспективным использование сукцинатсодержащих растворов, поскольку мощность энергопродукции при окислении сукцината в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования в организме. К таким препаратам относится Реамберин – 1,5% раствор для инфузий, который обнаружил высокий клинический эффект в качестве дезинтоксикационного средства у больных с тяжелыми формами эндогенной интоксикации [3, 8]. Применение препарата в комплексной терапии обеспечивает репаративную регенерацию гепатоцитов, что подтверждено динамикой активности ферментов печени – АсАТ и АлАТ [5]. Реамберин активирует антиоксидантную систему (АОС), снижает процессы ПОЛ, обладает мембраностабилизирующим и иммунокорригирующим действием [6].

Целью данной работы являлось исследование иммунологических и биохимических показателей крови у больных алкоголизмом в процессе комплексной фармакотерапии абстинентного синдрома с включением реамберина.

Материалы и методы исследования

При обследовании больных с алкогольной зависимостью соблюдены принципы (наличие подписанной формы информированного согласия пациента) Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской ассоциации. Под наблюдением находилось 36 больных алкоголизмом (F10.232 согласно МКБ-10) в возрасте от 25 до 60 лет, с длительностью заболевания от 5 до 25 лет, проходивших курс лечения в отделении аддиктивных состояний клиник ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН. У пациентов сформировалось первичное патологическое влечение к алкоголю и развился развернутый алкогольный абстинентный синдром (ААС) с неврологическими, психопатологическими, соматовегетативными симптомами, одним из которых было снижение порога болевой чувствительности.

Препарат реамберин использовали для купирования ААС. «Реамберин» (НТФФ «Полисан», Россия) представляет собой сбалансированный изотонический инфузионный раствор на основе янтарной кислоты – N-метиламмония натрия сукцината со сбалансированным набором микроэлементов [8]. Проведен курс из 7 внутривенных инфузий по 400 мл, проводимых 1 раз в сутки, согласно рекомендациям производителя, включая по показаниям психотропные препараты (нейролептики и транквилизаторы). Контрольную группу для лабораторных исследований составили 10 психически и соматически здоровых лиц, соответствующих по полу и возрасту обследуемым пациентам, не имеющих хронических заболеваний и не состоящих на диспансерном учете, без признаков перенесенных острых инфекционных заболеваний на момент обследования.

У больных алкоголизмом и в контрольной группе кровь для биохимических исследований брали из локтевой вены, утром, натощак в пробирки системы Vacuette с активатором образования сгустка (инертными силиконовыми частицами – SiO_2, нанесенными на внутренние стенки пробирки). В качестве исследуемого материала использовалась сыворотка крови, получаемая по стандартной методике отделения эритроцитов центрифугированием (30 минут при 1500 об/мин), без следов гемолиза.

Для характеристики функционирования печени определяли активности АсАТ и АлАТ в сыворотке крови с помощью тест-систем Liguick Cor-aLAT и Liguick Cor-aSAT фирмы «Cormay» (Польша). Определение концентрации глюкозы, общего белка и билирубина в сыворотке крови проводили по общепринятым методам лабораторной диагностики.

Для оценки суммарной антиоксидантной активности (АОА) крови использовали метод катодной вольтамперометрии [15], в частности процесс электровосстановления кислорода (ЭВ O_2), который проводили на автоматизированном вольтамперометрическом анализаторе «АОА-1» (ООО «НПП Полиант», Россия) в фоновом растворе электролита (фосфатный буфер, pH 6,86 с известной исходной концентрацией O_2). Для измерений использовали индикаторный стеклоуглеродный электрод (СУЭ). В качестве электрода сравнения и вспомогательного электрода использовали хлорид-серебряные электроды (ХСЭ). АОА сыворотки крови оценивали, используя рассчитываемый кинетический критерий в мкмоль/л·мин, отражающий количество активных кислородных радикалов, прореагировавших с суммарным содержанием антиоксидантов за единицу времени – $K = (1 - I/I_0)\cdot C_0/t$, где I_0 – ток ЭВ O_2 в отсутствии антиоксидантов в растворе, мкА; I – ток ЭВ O_2 в присутствии антиоксидантов в растворе, мкА; C_0 – исходная концентрация O_2 в растворе, мкмоль/л; t – время протекания реакции взаимодействия антиоксидантов с активными кислородными радикалами, мин.

Определение концентрации кортизола в сыворотке крови и интерлейкина-1 в супернатантах стимулированных липополисахаридом культур крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов фирмы ООО «Компания Алкор Био», г. Санкт-Петербург. Результаты иммуноферментного анализа оценивали на планшетном спектрофотометре «УНИПЛАН» при длине волны 405 нм. Конечные результаты содержания кортизола в сыворотке крови выражали в нмоль/л. Болевую чувствительность изучали с помощью визуально-аналоговой шкалы и тензоалгометрии.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы Statistica 6.0, проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро – Уилки. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. В случае несоответствия нормальности распределения результаты представлены в виде медианы и квартилей.

Результаты исследования и их обсуждение

После резкого прекращения приема алкоголя у лиц, имеющих 2 и 3 стадию зависимости, возникает ААС, представляющий комплекс психических, неврологических, соматических и вегетативных расстройств. У обследуемых пациентов выработалось первичное патологическое влечение к алкоголю, утратился количественный контроль и максимально возросла толерантность к алкоголю (составляющая на момент обследования от 0,5 до 1,0 л водки в сутки). На фоне выраженного ААС выявлено достоверное увеличение активности АлАТ по сравнению с группой контроля (48,40 ± 6,92 Ед/л, в контрольной группе – 20,07 ± 3,51 Ед/л, $p < 0,05$) (табл. 1). Динамика АсАТ аналогичная: при поступлении пациентов активность АсАТ отличается от значений здоровых лиц (медиана 34,75 Ед/л, квартили [26,75; 43,25] Ед/л в группе пациентов, соответственно 22,7 и [21,1; 24,5] Ед/л – в группе контроля) (таблица). АлАТ – печеночный фермент, его активность максимальна в печени, это специфический индикатор печеночного неблагополучия. В условиях стресса глюкокортикоиды резко усиливают синтез АлАТ, обеспечивая готовность физиологических систем перекачивать аланин в пируват для синтеза глюкозы (глюконеогенез) [8]. АсАТ является маркером митохондриальных нарушений, вызываемых алкоголем и связанных с циклом трикарбоновых кислот (ЦТК). Уровень АсАТ отображает образование оксалоацетата (промежуточного соединения цикла Кребса и глюконеогенеза) из аспарагиновой кислоты [10]. У больных алкоголизмом до начала терапии имеет место повышенный (на 34%) уровень кортизола, достигающий у некоторых пациентов до 1100 нмоль/л (таблица), что согласуется с работами ряда авторов [8, 11].

Биохимические характеристики у больных алкоголизмом в процессе фармакотерапии абстинентного синдрома с включением реамберина и у здоровых лиц (M ± SD)

Показатель	Больные алкоголизмом		Контрольная группа
	до терапии	после терапии	
АлАТ, Ед/л	48,40 ± 6,92 $p_1 < 0,05$	35,53 ± 3,50 $p_2 < 0,05$	20,07 ± 3,51
АсАТ, Ед/л (Me [Q1-Q3])	34,75 [26,75; 43,25]	22,1 [19; 25,2]	22,7 [21,1; 24,5]
Общий билирубин, мкмоль/л,	16,38 ± 9,90	11,34 ± 4,29	11,12 ± 1,29
Прямой билирубин, мкмоль/л,	14,86 ± 9,90	9,34 ± 3,34	5,57 ± 2,32
Кортизол, нмоль/л	821,77 ± 34,89 $p_1 < 0,05$	710,82 ± 41,58 $p_2 < 0,05$	616,39 ± 34,54
АОА, К, мкмоль/л×мин	0,66 ± 0,02	1,07 ± 0,05	0,73 ± 0,04
Интерлейкин-1β, пг/мл (Me [Q1-Q3])	390,6 [112,5; 452,4], $p_1 < 0,05$	322,4 [105,1; 360,1]	220,5 [55,1; 240,2]

Примечание. M ± SD, среднее ± стандартное отклонение; Me – медиана; [Q1-Q3] – квартили; p_1 – статистически значимые различия показателей при сравнении с группой здоровых лиц; p_2 – статистически значимые различия показателей при сравнении групп пациентов между собой.

На фоне повышения показателей активности трансаминаз (АлАТ выше нормы в 2,5 раза, АсАТ – в 1,6 раза), содержания билирубина (уровень прямого билирубина увеличен в 2,8 раза, общий билирубин – в 1,5 раза) и кортизола в сыворотке крови у пациентов с алкоголизмом выявлено снижение суммарной АОА, что в целом свидетельствует о наличии метаболических нарушений. Повышенный уровень кортизола и продукции интерлейкина-1 обусловлен хронической алкогольной интоксикацией и свидетельствует о наличии сильного длительного стресса. Процесс утилизации ацетальдегида, промежуточного продукта распада этанола, токсина эндогенного происхождения, сопровождается увеличением уровня эндогенной интоксикации и повышенным образованием активных форм кислорода [13].

В результате проведенной терапии с применением реамберина выявлено статистически значимое уменьшение уровня кортизола в сыворотке крови, которое остается на 15% выше, чем у здоровых лиц.

В виде тенденции снижались продукция интерлейкина-1 и чувствительность к боли в тензоалгометрическом тесте. Активность АсАТ снижается до нормы, активность АлАТ уменьшается, оставаясь выше нормы на 26%, что можно объяснить более выраженным индуцирующим влиянием сохраняющейся повышенной секреции кортизола именно на АлАТ. Курс лечения реамберином нормализует уровень общего билирубина в сыворотке крови пациентов, а содержание прямого билирубина снижает, но его показатели остаются почти вдвое выше нормы. Видимо, причины этого заложены более глубоко и требуется более длительная реабилитация.

Уровень АОА сыворотки крови повышается в 1,7 раз, что можно расценивать как позитивный антиоксидантный метаболический эффект препарата реамберина за счет присутствия в составе препарата янтарной кислоты. Сукцинат, поступая в ЦТК и за счет стимуляции цикла Кребса, возможно, восстанавливает окислительную способность печени, следовательно, увеличивается объем энергии, необходимый для выработки АТФ.

Заключение

У больных алкоголизмом на фоне выраженного алкогольного абстинентного синдрома выявлено достоверное увеличение активности аминотрансфераз, статистически значимое повышение концентрации кортизола, увеличение содержания билирубина, снижение суммарной антиоксидантной активности, повышение продукции интерлейкина-1 и повышение чувствительности к боли.

Проведенные исследования показывают, что применение реамберина в терапии алкогольного абстинентного синдрома приводит к положительному влиянию препарата на уровень антиоксидантов в сыворотке крови пациентов, продукцию провоспалительного цитокина, болевую чувствительность; выявлена нормализация активности аминотрансфераз, уровня общего и прямого билирубина, концентрации кортизола, Включение реамберина в комплексную терапию ААС при алкоголизме продемонстрировало высокую клиническую эффективность в отношении редукции основных симптомов отмены алкоголя. На фоне клинического улучшения выявлена нормализация метаболических процессов, что подтверждает метаболические, гепатопротекторные и антиоксидантные свойства препарата.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00183).

Список литературы

1. Альтшулер В.Б., Абдуллаев Т.Ю. Клинические особенности алкоголизма у больных с патологией печени // Вопросы наркологии. – 2001. – № 1. – С. 33.

2. Применение цитофлавина в терапии абстинентного синдрома у больных алкоголизмом: пособие для врачей / Н.А., Бохан С.А. Иванова, С.С. Теровский, М.О. Абушаева, В.В.Сафиуллина, Н.М. Скрипка, Н.М. Ракитина, О.Ю.Федоренко, Г.П. Ляшенко. – Томск, С-Петербург, 2006 – 33 с.

3. Реамберин в комплексной терапии абстинентного синдрома у больных алкоголизмом / Н.А. Бохан, А.И. Мандель, А.Ф. Аболонин, Г.П. Ляшенко, Н.И. Кисель, Л.Г. Молькина, А.С. Бойко, С.А. Иванова // Клиническая медицина. – 2012. – № 11. – С. 57–61.

4. Иммунологические эффекты препарата пропротен при лечении больных алкоголизмом на этапе формирования терапевтической ремиссии / Т.П. Ветлугина, С.А. Иванова, Н.А. Бохан, С.А. Сергеева, О.И. Эпштейн, Ю.Л. Дугина, А.И. Аутеншлюс, Е.В. Гусева, А.А. Ляшенко // Российский психиатрический журнал. – 2005. – № 4. – С. 41–45.

5. Активность аминотрансфераз сыворотки крови больных алкоголизмом в динамике фармакотерапии реамберином. / С.А. Иванова, А.С. Бойко, Т.Г. Бурдовицина, И.А. Гончикова, А.Ф. Аболонин, Н.В. Асланбекова, Н.А. Бохан // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – № 4. – С. 10–14.

6. Реамберин в клинической практике. Исследования, проведенные в 2005-2007 годах: Практическое руководство для врачей ОРИТ / под ред. М.Г. Романцова, А.Л. Коваленко. – СПб., 2007. – 48 с.

7. Биохимия и алкоголизм: биохимические показатели при тяжелом алкогольном абстинентном синдроме / И.М. Рослый, Ю.А. Шуляк, С.В. Абрамов, Т.А. Шипико, Е.С. Рожкова // Вопр. наркологии. – 2004. – № 3. – С. 69–77.

8. Применение «Реамберина» в интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений алкоголем: пособие для врачей / О.В. Сергеев, Г.А. Ливанов, Б.В. Батоцыренов, П. Амагыров и др. – СПб., 2004. – 32 с.

9. Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Кирпич И.А. Алкоголь обусловленные биологические синдромы // Наркология. – 2005. – № 6. – С. 31–35.

10. Современные лабораторные маркеры употребления алкоголя / О.И. Тарасова, П.П. Огурцов, Н.В. Мазурчик, В.С. Моисеев // Клин. фармакология и терапия. – 2007. – № 6. – С. 10–15.

11. Adinoff R. Increased salivary cortizol concentrations during chronic alcohol concentrations in a naturalistic clinical sample of men / R. Adinoff, K. Ruether, S. Krebaum, M. Williams // Alcohol Clin Exp Res. – 2003. – Vol. 27. – P. 1420–1427.

12. Spontaneous and in vitro induced apoptosis of lymphocytes and neutrophils in patients with alcohol dependence / S.A. Ivanova, N.M. Vyalova, E.V. Zhernova, N.A. Bokhan. – 2010. – T. 149, № 2. – P. 246–249.

13. Effects of carnosine and related compounds on the stability and morphology of erytrocytes from alcoholics / V.D. Prokopieva, N.A. Bokhan, P. Johnson, H. Abe, A.A. Boldyrev // Alcohol and Alcoholism. – 2000. – T. 35, № 1. – P. 44.

14. Semke V.Y., Melnikova T.N., Bokhan N.A. Neurobiological mechanisms of alcoholism (a review of a last decade literature) // Zhurnal Neuropatologii I Psikhiatrii Imeni SS Korsakova. – 2002. – Vol. 102, Issue 6. – P. 61–67.

15. Study of total antioxidant activity of human serum blood in the pathology of alcoholism / E.I. Korotkova, W. Freinbichler, W. Linert, E.V. Dorozhko, M.V. Bukkel, E.V. Plotnikov, O.A. Voronova // Molecules. – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 1811–1818.

References

1. Altshuler V.B., Abdullaev T.Yu. Klinicheskie osobennosti alkogolizma u bolnykh s patologiey pecheni // Voprosy. narkologii. 2001. no. 1. pp. 33.

2. Primenenie citoflavina v terapii abstinentnogo sindroma u bol'nyh alkogolizmom / N.A., Bokhan S.A. Ivanova, S.S. Terovskiy, M.O.Abushaeva, V.V. Safiullina, N.M. Skripka, N.M. Rakitina,. O.Yu. Fedorenko, G.P. Lyashenko // Posobie dlya vrachey. Tomsk, S-Peterburg, 2006 33 p.

3. Reamberin v kompleksnoy terapii abstinentnogo sindroma u bolnykh alkogolizmom. / N.A. Bohan, A.I. Mandel', A.F. Abolonin, G.P. Lyashenko, N.I. Kisel , L.G. Molkina, A.S. Boyko, S.A. Ivanova // Klinicheskaya meditsina. 2012. no. 11. pp. 57–61.

4. Immunologicheskie effekty preparata proproten pri lechenii bolnykh alkogolizmom na etape formirovaniya terapevticheskoy remissii / T.P.Vetlugina, S.A. Ivanova, N.A. Bokhan, S.A. Sergeeva, O.I. Epshteyn, Yu.L. Dugina, A.I. Autenshlyus, E.V. Guseva, A.A. Lyashenko // Rossiyskiy psihiatricheskiy zhurnal. 2005. no. 4. pp. 41–45.

5. Aktivnost aminotransferaz syvorotki krovi bolnykh alkogolizmom v dinamike farmakoterapii reamberinom. / S.A. Ivanova, A.S. Boyko, T.G. Burdovitsina, I.A. Gonchikova, A.F. Abolonin, N.V. Aslanbekova, N.A. Bokhan // Sibirskiy vestnik psikhiatrii i narkologii. 2012. no. 4. pp. 10–14.

6. Reamberin v klinicheskoy praktike. Issledovaniya, provedennye v 2005-2007 godah: Prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej ORIT / Pod red. M.G. Romantsova, A.L. Kovalenko. SPb., 2007. 48 p.

7. Biokhimiya i alkogolizm: biokhimicheskie pokazateli pri tyazhelom alkogolnom absti-nentnom sindrome / I.M. Roslyy, Yu.A. Shulyak, S.V. Abramov, T.A.Shipiko, E.C. Rozhkova// Voprosy narkologii. 2004. no. 3. pp. 69–77.

8. Primenenie «Reamberina» v intensivnoy terapii tyazhelykh form ostrykh otravleniy alkogolem: Posobie dlya vrachey / O.V. Sergeev, G.A. Livanov, B.V. Batotsyrenov, P. Amagyrov i dr. SPb., 2004. 32 p.

9. Sidorov P.I., Solovev A.G., Kirpich I.A. Alkogol obuslovlennye biologicheskie sindromy // Narkologiya. 2005. no. 6. pp. 31–35.

10. Sovremennye laboratornye markery upotrebleniya alkogolya / O.I. Tarasova, P.P. Ogurtsov, N.V. Mazurchik, V.S. Moiseev // Klin. farmakologiya i terapiya. 2007. no. 6. pp. 10–15.

11. Adinoff R. Increased salivary cortizol concentrations during chronic alcohol concentrations in a naturalistic clinical sample of men / R. Adinoff, K. Ruether, S. Krebaum, M. Williams // Alcohol Clin Exp Res. 2003. Vol. 27. pp. 1420–1427.

12. Spontaneous and in vitro induced apoptosis of lymphocytes and neutrophils in patients with alcohol dependence / S.A. Ivanova, N.M. Vyalova, E.V. Zhernova, N.A. Bokhan. 2010. T. 149, no. 2. pp. 246–249.

13. Effects of carnosine and related compounds on the stability and morphology of erytrocytes from alcoholics / V.D. Prokopieva, N.A. Bokhan, P. Johnson, H. Abe, A.A. Boldyrev //Alcohol and Alcoholism. 2000. T. 35, no. 1. pp. 44.

14. Semke V.Y., Melnikova T.N., Bokhan N.A. Neurobiological mechanisms of alcoholism (a review of a last decade literature) // Zhurnal Neuropatologii I Psikhiatrii Imeni SS Korsakova. 2002. Vol. 102, Issue 6. pp. 61–67.

15. Study of total antioxidant activity of human serum blood in the pathology of alcoholism / E.I. Korotkova, W. Freinbichler, W. Linert, E.V. Dorozhko, M.V. Bukkel, E.V. Plotnikov, O.A. Voronova // Molecules. 2013. Vol. 18, no. 2. pp. 1811–1818.

Рецензенты:

Семке А.В., д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Томск;

Аксенов М.М., д.м.н., профессор кафедры психологии развития личности, ФГБОУ ВПО «Томский государственный педагогический университет», г. Томск.

Работа поступила в редакцию 18.11.2014.

УДК 613.6

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕЕВЫХ КОМПОЗИЦИЙ (СУЛЬФАКРИЛАТНОГО И ЛАТЕКСНОГО ТКАНЕВОГО КЛЕЕВ) ДЛЯ ГЕРМЕТИЗАЦИИ ПРОБОДНЫХ РАН РОГОВИЦЫ

[1]Курносов В.Е., [2]Дергунов А.В., [2]Чурашов С.В., [2]Злобин И.А., [3]Парфенов Ю.А., [4]Дьяконов М.М.

[1]Филиал № 4 ФГКУ «301 ВКГ» МО РФ, Биробиджан, e-mail: elaslav@yandex.ru;
[2]ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург;
[3]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург;
[4]Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Закрытие раневого дефекта является одной из основных задач при прободных ранениях роговицы. При невозможности достижения герметичности используют различные варианты пластики, клеевые композиции, наложение контактных линз и другие вспомогательные методы. Применение в офтальмологии при операциях на роговице, склере и вспомогательных органах медицинских клеев побудило провести исследование возможности использования для данных целей композиций отечественного производства. Работа выполнена на 30 кроликах породы шиншилла обоего пола, весом от 3 до 3,5 кг (60 глаз). Все животные были разделены на 3 группы: I группа (10 кроликов – 20 глаз) с моделированием ран роговицы с последующей герметизацией сульфакрилатным клеем; II группа (10 кроликов – 20 глаз), в которой формировали раны с аппликацией латексного тканевого клея; III группа (контрольная) (10 кроликов – 20 глаз), в которой формировали раны с ушиванием узловыми швами 10/0. В ходе заживления раны в течение 30 суток оценивали динамику и особенности эпителизации роговицы, используя биомикроскопию и фоторегистрацию. По окончании наблюдения лабораторных животных выводили из опыта и производили энуклеацию (3-и, 5-е, 15-е, 30-е сут). Материал забирали для гистологического исследования. Проведено сравнение результатов применения сульфакрилатного и латексного тканевых клеев для дополнительной и самостоятельной герметизации прободных ран роговицы с классической методикой наложения узловых швов. Клинические исходы наблюдений позволяют предположить, что для дополнительной герметизации роговичных швов предпочтительней использовать латексный тканевой клей, не вызывающий выраженной воспалительной реакции в тканях.

Ключевые слова: роговица, герметизация раны, клеевая композиция, глазное яблоко, фильтрация, влага передней камеры, прободная рана, шов роговицы

THE COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF GLUTINOUS COMPOSITIONS (SULFANOACRYLATE AND LATEX FABRIC GLUES) FOR HERMETIC SEALING GETTING WOUND OF THE CORNEA

[1]Kurnosov V.E., [2]Dergunov A.V., [2]Churashov S.V., [2]Zlobin I.A., [3]Parfenov Y.A., [4]Dyakonov M.M.

[1]Branch № 4 Federal State Establishment «301 Military Clinical Hospital» the Department of Defence of the Russian Federation, Birobidzhan, e-mail: elaslav@yandex.ru;
[2]Federal State Military Educational Establishment «Military Medical Academy», Sant-Petersburg;
[3]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg;
[4]Saint-Petersburg institute of bioregulation and gerontology, Saint-Petersburg

Closing traumatics defect is one of the primary goals at penetrating wounds of a cornea. At impossibility of achievement of tightness use various versions plastics, glutinous compositions, imposing of contact lenses and other auxiliary methods. Application in ophthalmology during operations on the cornea, sclera and subsidiary organs of medical adhesives prompted to conduct a study on the use of data for purposes of domestic production of the compositions. Work performed on 30 Chinchilla rabbits of both sexes, weighing 3,5 to 3 kg (60 eyes). All animals were divided into 3 groups I group (10 rabbits – 20 eyes) with corneal wounds modeling followed by sealing sulfacrylate glue; Group II (10 rabbits – 20 eyes), which formed the wound with applique latex tissue adhesive; Group III (control) (10 rabbits – 20 eyes), which formed the wound suturing with interrupted sutures of 10/0. During wound healing within 30 days and evaluated the dynamics and characteristics of epithelialization of the cornea using biomicroscopy and photographic. At the end of the observation of laboratory animals were taken out of the experience and made enucleation (3-rd, 5-th, 15-th, 30-th day). Material were taken for histological studies. A comparison of the results of applying sulfakrilatny and latex tissue adhesives for additional sealing and self-healing of the cornea perforated with the classical method of imposing the nodal joints. Clinical outcomes observations suggest that additional sealing seam corneal preferable to use latex tissue adhesive without causing severe inflammatory reaction in tissue.

Keywords: cornea, hermetic sealing of a wound, glutinous composition, eye, filtration, moisture of the forward chamber, penetrating wound, corneal suture

Одной из основных проблем лечения пациентов с прободными ранениями глаз в условиях военного времени является надежная герметизация фиброзной оболочки глазного яблока. Физиологически обоснованная герметизация ран при прободных

ранениях с использованием полимерных соединений гарантирует сохранение предметного зрения, предотвращает развитие гнойно-воспалительных осложнений [1]. Однако, на передовых этапах медицинской эвакуации в условиях отсутствия специалиста-офтальмолога и необходимого оснащения объем медицинской помощи раненым ограничен. Возникновение неблагоприятных условий, приводящих к задержке их эвакуации на этап специализированной помощи, может существенно отразиться на дальнейшем течении раневого процесса и снижении как функционального, так и анатомического результата. В связи с этим весьма важной задачей является разработка эффективных/простых и технически доступных методов лечения раненых и пострадавших в ранний срок после повреждения глаз.

В офтальмохирургии нередко возникают ситуации, когда шовной герметизации оказывается недостаточно для закрытия дефекта тканей при ранениях и травмах глазного яблока (размозженные края, инфицированная конъюнктивальная полость, дефицит тканей, несостоятельность швов). В то же время закрытие дефекта является одной из основных задач при прободных ранениях роговицы. При невозможности ликвидации дефекта используют различные варианты пластики, клеевые композиции, наложение контактных линз и другие вспомогательные методы [1–5].

В последние годы широкое применение в офтальмологии при операциях на роговице, склере и вспомогательных органах в качестве клеев получили природные (фибриноген, тромбин, их комбинация) и их синтетические полимерные соединения [11–15]. Использовавшиеся и применяемые в настоящее время соединения имеют некоторые особенности и недостатки: гидрофобность некоторых клеевых композиций (тиссукол на основе фибрина и тромбина), токсичность (цианакрилатные клеевые композиции семейства МК – 2, МК – 6, МК – 7 М), наибольшее повреждающее воздействие которых наблюдалось при проникновении клея через рану в более глубокие среды глаза, экзотермическая реакция в процессе полимеризации, вызывающая ожоги тканей, нестойкость полимерной пленки при мигательных движениях век, нестойкость к воздействию ферментов слезы и бактериальной флоры. Быстрая полимеризация ведет к недостаточно глубокому проникновению полимера в ткани, что ограничивает надежное сцепление клеевой пленки и вызывает быстрое отторжение пленки [2].

При всех достоинствах разработанной методики были выявлены и недостатки: при контакте со слезной жидкостью, обладающей высокой фибринолитической активностью, наблюдается быстрый лизис полимерной пленки (в пределах 2 суток), трудности удержания полимера на интактной эпителиальной поверхности (конъюнктива, роговица). Данные проблемы решаются путем тщательного высушивания раневой поверхности и выполнения абразии эпителия.

В отечественной абдоминальной, торакальной и сосудистой хирургии за последнее десятилетие используют латексный тканевой клей (ЛТК) и сульфакрилатный клей (САК) [2, 5]. В литературе есть сообщения о применении этих композиций для фиксации круговых экстрасклеральных пломб и склеропластических операций в офтальмологии [7, 8].

Цель исследования – оценить возможность применения ЛТК и САК для герметизации прободных ранений роговицы как самостоятельно, так и в комбинации с наложением швов на рану, сравнение вышеуказанных методик с классической методикой герметизации раны узловыми швами.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 30 кроликах шиншиллах обоего пола, весом от 3 до 3,5 кг (60 глаз). Все животные были разделены на 3 группы.

I группа (10 кроликов – 20 глаз) – наносили линейные раны длиной 6 мм, раневые края которых сводили 1 узловым швом 10/0 с последующей герметизацией САК.

II группа (10 кроликов – 20 глаз) – наносили линейные раны длиной 6 мм, раневые края которых сводили 1 узловым швом 10/0 с последующей герметизацией ЛТК.

III группа (контрольная) (10 кроликов – 20 глаз) с моделированием ран роговицы линейной формы общей длиной 6 мм, которые ушивались узловыми швами 10/0.

Во всех группах прободные резаные раны роговицы наносили после предварительной местной анестезии трехкратным закапыванием в глаз лидокаина одноразовым лезвием бритвы «Нева». На роговицу накладывали сквозные узловые швы нейлоновой нитью 10/0. Клеевые композиции наносили на тщательно высушенную ватными банничками поверхность роговицы и склеры.

САК наносили каплями из шприц-тюбика, металлическим микрошпателем равномерно распределяли его по раневой поверхности с захождением за края раны на 1–2 мм. Полимеризация клея сопровождалась образованием плотной полупрозрачной пленки, незначительно деформирующей поверхность роговицы по типу «кратера».

Для нанесения ЛТК использовали шпатель, изготовленный из рентгеновской пленки размерами 0,5×1,0 см. После аппликации выдерживали экспозицию 6–7 мин. Для ускорения полимеризации, соблюдая правила асептики и ограничив зону воздействия влажными салфетками, использовали поток воздуха

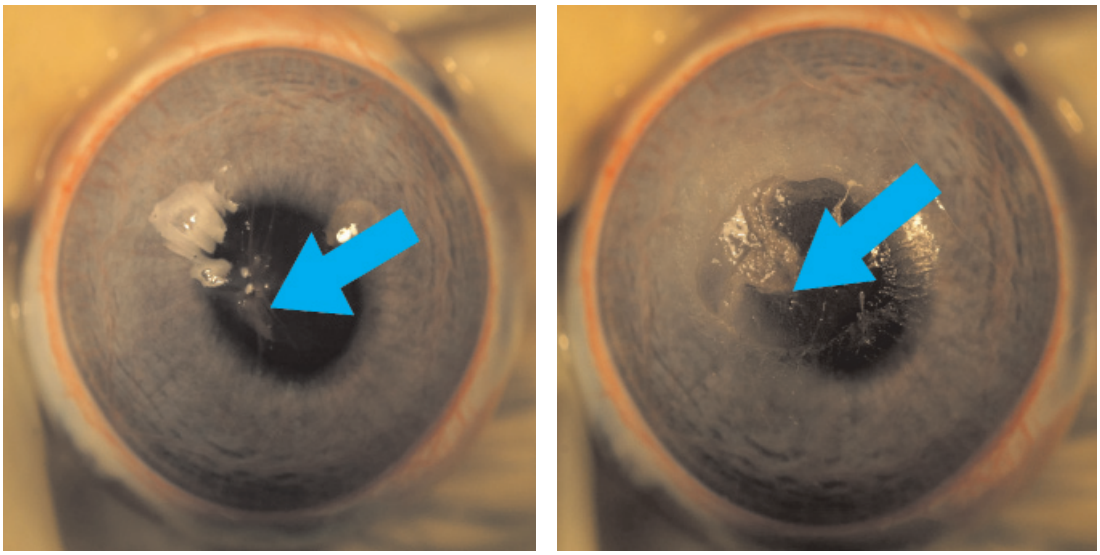
(конвекционное воздействие). Образование полимерной пленки сопровождалось изменением ее цвета от белого до прозрачного, что позволяло контролировать состояние глубже лежащих тканей. Всем лабораторным животным в послеоперационном периоде проводили консервативное лечение: инстилляция капель тобрадекса 4 раза в день в течение недели.

В контрольной группе швы наносили с интервалом в 1 мм для герметичного сопоставления тканей, не допускающего фильтрацию влаги передней камеры между швов.

В ходе заживления раны в течение 30 суток оценивали динамику и особенности эпителизации роговицы до 10-х суток ежедневно, в дальнейшем – через каждые 5 суток, используя биомикроскопию и фоторегистрацию. По окончании наблюдений лабораторных животных выводили из опыта и производили энуклеацию на 3-и, 5-е, 15-е и 30-е сут. Материал забирали для гистологического исследования. Микропрепараты после стандартной проводки окрашивали гематоксилин-эозином.

Результаты исследования и их обсуждение

I группа: одиночный провизорный шов на рану 6 мм с дополнительной аппликацией САК. После нанесения раны выполняли наложение одного узлового шва. Раневую поверхность высушивали ватным банничком. Инъекционной иглой из шприц-тюбика наносили клеевую композицию. В процессе полимеризации наблюдали деформацию роговичной поверхности плотной пленкой по типу «кратера» (рис. 1, а, б). После завершения пленкообразования глубина передней камеры восстанавливалась.



а б

Рис. 1. Полимеризация пленки САК (стрелкой указана область аппликации): а – непосредственно после нанесения; б – образование полимерной пленки

Наблюдали хорошее сопоставление краев раны. Однако воспалительная реакция тканей была более выраженной в сравнении с ЛТК. Биомикроскопически в первые трое суток во всех группах наблюдали полное или частичное склеивание глазной щели слизисто-гнойным отделяемым, отек свободного края век, выраженный отек и гиперемию конъюнктивы, обусловленные реактивностью тканей. В первые двое суток отмечено частичное помутнение поверхностных слоев полимерной пленки белого цвета. Появлялось умеренное количество конъюнктивального отделяемого в виде слизистых белесоватых тяжей, перекидывающихся через ресничные края и соединяющихся с полимерной пленкой в области послеоперационной раны. Появлялась частичная подвижность и смещение полимерной пленки относительно раны или же ее полная подвижность в виде инородного тела в конъюнктивальной полости.

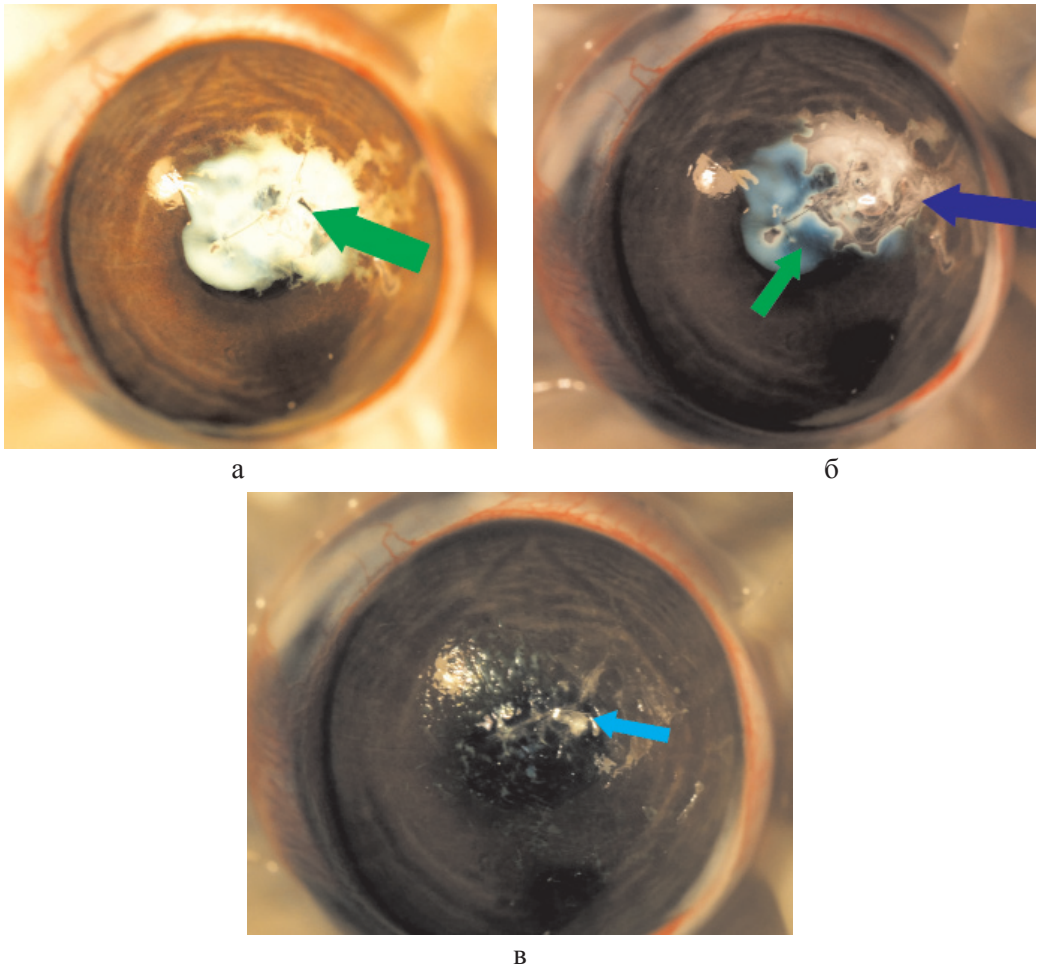
В области краев ран роговицы наблюдался локальный отек стромы роговицы. Дальнейшая реакция тканей протекала в зависимости от срока отторжения полимерной пленки. В двух наблюдениях полимерная пленка сохранялась до 15 сут, что в конечном итоге привело к изъязвлению роговицы с последующей перфорацией язвенной поверхности. В случае самопроизвольного удаления (легкое удаление пинцетом) на 3–5 сутки воспалительные явления несколько уменьшались.

После удаления пленки края раны оставались плотно сопоставленными, проба Зейделя была отрицательной весь период наблюдения до выведения из опыта.

На гистологических препаратах с окраской гематоксилин-эозином на 3-е сутки отмечена выраженная макрофагально-лейкоцитарная инфильтрация. В краях раны и вокруг шовного материала преобладали лейкоциты, что, возможно, связано с очищением раны, и почти завершенная дифференциация эпителия. На 5-е сутки в краях препарата выявлен отек краев раны с умеренной макрофагально-лейкоцитарной инфильтрацией и фибробластами. На 15-е сутки начинала преобладать макрофагальная инфильтрация. К 30-м суткам в области роговичной раны наблюдалась узкая полоса перерыва волокон стромы роговицы, проникающая на всю её глубину, выстланную эпителием и представленную созревающей волокнистой соединительной тканью с единичными сосудами, макрофагами, фибробластами и с очаговым отложением темного, почти черного пигмента в глубине заживающей раны.

II группа (аппликация на раны глаз ЛТК).

В начальной стадии сразу после нанесения клеевая композиция сохраняла белый цвет (рис. 2, а). Во второй стадии после начала испарения воды и сближения латексных частиц отмечено появление полупрозрачных плотных участков (рис. 2, б), постепенным уменьшением фильтрации внутриглазной жидкости, восстановлением нормального объема передней камеры. В третьей стадии происходило образование прозрачной полимерной пленки с сохранением адгезивных свойств на её наружной поверхности, которые исчезали после смачивания пленки физиологическим раствором (рис. 2, в). Стабильность пленки сохранялась в течение 30 сут, до выведения животных из опыта. Процесс полимеризации занимал 6–7 мин.



а б в

Рис. 2. Стадии полимеризации пленки ЛТК:
а – начальная стадия (стрелкой указана область аппликации); б – вторая стадия (зеленая стрелка указывает область уплотнения пленки, синяя – область продолжения фильтрации); в – третья стадия (стрелкой указана плотная прозрачная пленка)

Во всех наблюдениях отмечено хорошее сопоставление краев раны. Биомикроскопически в первые трое суток наблюдался легкий отек конъюнктивы, обусловленный реактивностью тканей. В первые двое суток имело место незначительное конъюнктивальное отделяемое слизистого характера. Состояние пленки ЛТК проверялось после прокрашивания флюоресцеином в области аппликации. Проба Зейделя была отрицательной, что указывало на герметичность раны. На 5-е сутки воспалительные явления в ране и окружающих тканях глаза купировались. Прозрачность роговицы сохранялась вплоть до выведения животных из опыта.

На гистологических препаратах (окраска гематоксилин-эозином) на 3-и сутки отмечалась минимальная или слабовыраженная макрофагально-лейкоцитарная инфильтрация. В краях раны и вокруг шовного материала преобладали лейкоциты, что, возможно, связано с очищением раны, и почти завершенная дифференциация эпителия. Реакция на ЛТК в этот период была минимальной. На 5-е сутки выявлен небольшой отек краев раны с умеренной макрофагально-лейкоцитарной инфильтрацией и фибробластами. На 15-е сутки начинала преобладать макрофагальная инфильтрация. К 30-м суткам в области роговичной раны, наблюдалась узкая полоса перерыва волокон стромы роговицы, проникающая на всю её глубину, выстланную эпителием и представленной созревающей волокнистой соединительной тканью с единичными сосудами, макрофагами, фибробластами и с очаговым отложением темного, почти черного пигмента в глубине заживающей раны. Вокруг шовного материала отмечены умеренно выраженные явления продуктивного гранулематозного воспаления. В одном наблюдении выявлены фокусы фибриноидного некроза с макрофагально-лейкоцитарной инфильтрацией вокруг шовного материала, скорее всего связанного с чрезмерным стягиванием шовным материалом ткани.

Обнаруженные макроскопические и микроскопические изменения рассматривали как вариант нормального заживления ран. Таким образом, разработанные способы герметизации ран роговицы и склеры с наложением ЛТК позволяют предупредить потерю внутриглазной жидкости и выпадение внутренних оболочек, предотвращают не только физическое проникновение инфекции во внутриглазные среды, но и ее подавление за счет антисептического действия содержащегося в составе ЛТК хлоргексидина. Гемостатические и антипротеолитические свойства ЛТК обусловлены наличием в его составе ε-аминокапроновой кислоты. Для ускорения полимеризации пленки ЛТК возможно использование потока стерильного аргона из рабочей части двухконтактного аргонового диатермокоагулятора (рекомендации производителя в инструкции по применению).

III группа (контрольная) – ушивание прободного ранения. Наложение швов с интервалом в 2 мм до полной герметизации. Герметичность проверяли сухим банничком, биомикроскопией (восстановлением глубины передней камеры), постановкой пробы Зейделя [9].

Биомикроскопически наблюдалось хорошее сопоставление краев раны. В первые трое суток отмечен легкий отек конъюнктивы, обусловленный реакцией тканей на травму и оперативное вмешательство. В первые двое суток наблюдалось незначительное конъюнктивальное отделяемое слизистого характера, которое скапливалось на свободных концах лигатур. Происходило прокрашивание флюоресцеином в области швов и раны, проба Зейделя была отрицательной. На 5-е сутки воспалительные явления купировались. Прозрачность роговицы сохранялась вплоть до выведения животных из опыта. В одном наблюдении выявлена несостоятельность швов с развитием эндофтальмита, гипопионом до 1/2 передней камеры, обильным гнойным отделяемым из конъюнктивальной полости. На парном глазу швы были состоятельными, имел место умеренный отек краев раны.

На гистологических препаратах с окраской гематоксилин-эозином на 3-е сутки отмечена слабовыраженная макрофагально-лейкоцитарная инфильтрация. В краях раны и вокруг шовного материала преобладали лейкоциты. На 5-е сутки рана сохраняла протяженность на всю глубину роговицы, роговичный эпителий имел 3–4 слоя, эпителиальные клетки были не изменены. Строма роговицы отечна, наблюдали незначительную лейкоцитарную инфильтрацию в области повреждения и отсутствие ее на периферии. Эндотелий на всем протяжении был не изменен. Отмечена миграция фибробластов за пределы эндотелия в переднюю камеру.

На 15 сутки отмечено увеличение слоев роговичного эпителия до 5–6 слоев в области повреждения, на периферии 3–4 слоя, эпителиальные клетки были не изменены. Строма роговицы отечна, наблюдалась незначительная лейкоцитарная инфильтрация в области раневого канала и отсутствие ее на периферии. Эндотелий на всем протяжении был не изменен. Отмечалась миграция фибробластов за пределы эндотелия в переднюю камеру.

К 30-м суткам в области роговичной раны наблюдалась узкая полоса перерыва волокон стромы роговицы, проникающая на всю её глубину, выстланную эпителием и представленную созревающей волокнистой соединительной тканью с единичными сосудами, макрофагами, фибробластами и с очаговым отложением темного, почти черного пигмента в глубине заживающей раны.

Выводы

1. Для дополнительной герметизации роговичных швов предпочтительней использовать ЛТК, не вызывающий выраженной воспалительной реакции в тканях.

2. Хорошая адаптация краев раны с ЛТК на фоне уменьшения количества налагаемых узловых швов, формирование нежного рубца позволят избежать или уменьшить проявления посттравматического астигматизма.

Список литературы

1. Волков В.В. Офтальмохирургия с использованием полимеров / В.В. Волков [и др.] – СПб.: Гиппократ, 2009. – С. 462.

2. Попов В.А. Гемостаз и герметизация швов (операции на внутренних органах). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 320.

3. Гундоровой Р.А. Травмы глаза / Р.А. Гундорова, В.В. Нероев, В.В. Кашников. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 560.

4. Кун Ф. Травматология глазного яблока. – М.: Логосфера, 2011. – С. 576.

5. Малаев А.А. Сравнительная оценка методов хирургической обработки проникающих ранений роговицы и склеры шелковыми, биологическими швами и цианакрилатным клеем МК-2: автореф. дис. канд. мед. наук. – М.: НИИ Глазных Болезней им. Гельмгольца, 1970. – 34 с.

6. Тараненков В.Н. Клинико-гистологическое изучений возможностей применения цианакрилатных клеевых композиций при операции послойной пересадки роговой оболочки: автореф. дис. ... канд. мед. наук – М.: НИИ Глазных Болезней им. Гельмгольца, 1975. – 37 с.

7. Арсютов Д.Г. Наш опыт использования медицинских клеев для фиксации аллотрансплнтата в хирургии прогрессирующей миопии / Д.Г. Арсютов [и др.] // Вестн. ОГУ. – 2007 – № 78. – С. 12–14.

8. Арсютов Д.Г. Технология бесшовного эписклерального пломбирования разрывов при отслойке сетчатки / Д.Г. Арсютов [и др.] // Вестн. ОГУ. – 2007. – № 78. – С. 9–11.

9. Алешаев М.И. Современные аспекты первичной хирургической обработки проникающих ранений глаза. – Пенза, 2001. – С. 23.

10. Гундорова Р.А. Современная офтальмотравматология / Р.А. Гундорова [и др.]. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2007. – С. 164.

11. Nieuwendaal C. Long-term tollow-up of pterygium surgery using a conjunctival autograft and tissucol / C. Nieuwendaal [et al.] // Cornea. – 2011. – Vol. 30 – P. 34–36.

12. Pan H. Comparison of fibrin glue versus suture for conjunctival autografting in pterygium surgery: A Meta-Analysis / H. Pan [et al.] // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118 – P. 1049–1054.

13. Craig N. Comparison of postoperative eyelid position using fibrin sealant versus suture for wound closure in muller's muscle–conjunctiva resection ptosis repair / N. Craig [et al.] // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2011. – Vol. 128 – P. 423–430.

14. Freeman P. Glaucoma drainage device implantation in children using fibrin glue / P. Freeman [et al.] // Journal of AAPOS. – 2010. – Vol. 14 – P. 169–171.

15. Sakarya Y. Fibrin glue coating of the surgical surfaces may facilitate formation of a successful bleb in trabeculectomy surgery / Y. Sakarya [et al.] // Med. Hypotheses. – 2011. – Vol. 77 – P. 263–265.

References

1. Volkov V.V., Oftalmohirurgia s ispolzovaniem polimerov. Hyppokrat, 2009. pp. 462.

2. Popov V.A., Gemostaz i germetizacia shvov (operacii na vnutrennih organah). M.: GEOTAR-Media, 2008. pp. 320.

3. Gundorova R.A., Neroev V.V., Kashnikov V.V. Travmy glaza. M.: GEOTAR-Media, 2009 . pp. 560.

4. Kun F., Volkov V.V. Travmatologia glaznogo yabloka. Logosfera, 2011. pp. 576.

5. Malaev A.A., Sravnitelnaya ocenka metodov hirurgicheskoi obrabotki pronikayushih ranenii rogovicy i sklery Sholkovymi, biologicheskimi shvami I cianakrilatnym kleem MK-2. Avtoref. Dis. Kand. Nauk – Moskva, 1970. pp. 34.

6. Taranenkov V.N. Kliniko-gistologicheskoe izuchenie vozmozhnostei primenenia cianakrilatnyh kleevyh kompozicii pri operacii posloinoi peresadki rogovoi obolochki. Avtoref. Dis. Kand. Nauk. Moskva, 1975. pp. 37.

7. Arsyutov D.G., Pashtaev N.P. Nash opyt ispolzovaniya medicinskih kleev dlya fiksacii allotransplantata v hirurgii progressiruyushei miopii. Arsyutov D.G., [et all] Vestn. OGU. 2007. no. 78. pp. 12–14.

8. Arsyutov D.G., Pashtaev N.P. Tehnologiya besshovnogo episcleralnogo plombirovaniya razryvov pri otsloike setchatki. Arsyutov D.G., [et all] Vestn. OGU 2007 no. 78. pp. 9–11.

9. Aleshaev M.I. Sovremennye aspekty pervichnoi hirurgicheskoi obrabotki pronikayushih ranenii glaza. Uchebnoe posobie dlya vrachei. Penza. 2001, pp. 16–17.

10. Gundorova R.A., Stepanov A.V., Kurbanova N.F. Sovremennaya oftalmotravmatologiya. M.: OAO Medicina, 2007. pp. 159–164.

11. Nieuwendaal C. Long-term tollow-up of pterygium surgery using a conjunctival autograft and tissucol. C. Nieuwendaal [et al.] Cornea. 2011. Vol. 30, pp. 34–36.

12. Pan H. Comparison of fibrin glue versus suture for conjunctival autografting in pterygium surgery: A Meta-Analysis. H. Pan [et al.] Ophthalmology. 2011, Vol. 118, pp. 1049–1054.

13. Craig N. Comparison of postoperative eyelid position using fibrin sealant versus suture for wound closure in muller's muscle–Conjunctiva Resection Ptosis Repair N. Craig [et al.] Plastic and Reconstructive Surgery. 2011. Vol. 128, pp. 423 430.

14. Freeman P., Glaucoma drainage device implantation in children using fibrin glue. P. Freeman [et al.] Journal of AAPOS. 2010. Vol. 14, pp. 169–171.

15. Sakarya Y., Fibrin glue coating of the surgical surfaces may facilitate formation of a successful bleb in trabeculectomy surgery. Y. Sakarya [et al.] Med. Hypotheses. 2011. Vol. 77, pp. 263–265.

Рецензенты:

Сысоев В.Н., д.м.н., профессор кафедры психофизиологии, ВМедА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург;

Кулганов В.А., д.м.н., профессор кафедры психологического консультирования, Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 28.11.2014.

УДК 616.155.3: 577.161.3:615.33

АНТИОКСИДАНТЫ КАК КОРРЕКТОРЫ ДАПСОН-ИНДУЦИРОВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ

[1]Лужнова С.А., [2]Ясенявская А.Л., [2]Самотруева М.А.

[1]ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, Астрахань;
[2]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Астрахань, e-mail: s.luzhnova@yandex.ru

В эксперименте на 360 белых нелинейных крысах-самцах 3-х возрастных групп проведено исследование влияния дапсона на гуморальное (РПГА) и клеточное (РГЗТ) звенья иммуногенеза, процессы пролиферации в иммунокомпетентных органах (тимус, селезёнка) и формулу крови. Показано формирование иммунносупрессивных нарушений, проявляющихся ингибированием антителообразования, клеточной реакции иммуногенеза, а также пролиферативных процессов: снижения числа тимоцитов, спленоцитов, общего количества лейкоцитов периферической крови; изменением лейкоцитарной формулы. Особенно сильно неблагоприятному воздействию препарата подвержены особи старшей возрастной группы. Антиоксиданты α-токоферол и эмоксипин, применяемые в комбинации с дапсоном, препятствуют формированию неблагоприятных реакций со стороны иммунной системы, предотвращая или уменьшая нежелательные изменения. Полученные данные указывают на наличие у данных веществ выраженных иммуномодулирующих свойств, что может быть использовано для оптимизации терапии дапсоном.

Ключевые слова: дапсон, альфа-токоферол ацетат, эмоксипин, иммунная система, коррекция

ANTIOXIDANTS AS THE CORRECTORS OF DAPSONE-INDUCED CHANGES OF THE INDICATORS OF IMMUNE SYSTEM

[1]Luzhnova S.A., [2]Yasenyavskaya A.L., [2]Samotrueva M.A.

[1]Leprosy Research Institute, Astrakhan;
[2]Astrakhan state medical academy, Astrakhan, e-mail: s.luzhnova@yandex.ru

In our experimental work on 360 white nonlinear male rats of 3 age groups the effect of dapsone on the humoral and cellular immunogenesis, processes of proliferation in organs of immune system (thymus, spleen) and blood formula were investigated. The formation immunnosupressivnyh disorders manifested by inhibition of antibody production, cellular reaction immunogenesis, and proliferative processes: reducing the number of thymocytes, splenocytes, the total number of peripheral blood leukocytes; change leukocyte. The formation of immunnosupression is manifested by inhibition of antibody production, cellular reaction of immunogenesis, and proliferative processes: reducing the number of thymocytes, splenocytes, the total number of peripheral blood leukocytes; change of leukocyte formula. Particularly strong adverse effects of the dapsone are in the older age group. Antioxidants **α**-tocopherol and emoksipin were used in combination with dapsone. Antioxidants prevent the formation of adverse reactions in the immune system. These data indicate that antioxidants have expressed immunomodulatory properties and can be used to optimize therapy of dapsone.

Keywords: dapsone, alpha-tocopherol acetate, emoxipine, immune system, correction

В последние десятилетия большое внимание уделяется повышению безопасности фармакотерапии различных заболеваний как при создании новых лекарственных средств, так и в процессе клинического использования препаратов в виде оптимизации их применения [1; 4].

Иммунная и кроветворная системы являются одними из основных индикаторов состояния гомеостаза организма [9]. Всё многообразие иммунных реакций направлено на поддержание физиологического равновесия, что и объясняет высокую чувствительность иммунной системы к различным факторам, в частности влиянию лекарственных средств. Экспериментальные данные ряда исследователей свидетельствуют, что вид, сила и продолжительность воздействия, а также исходное состояние организма определяют направленность иммунной реакции от глубокой иммуносупрессии до выраженной иммуностимуляции, оказывая при этом на организм иммунопротективное, иммунорегуляторное или иммунопатологическое действие [3, 6, 2].

Одно из центральных мест в развитии медикаментозных нарушений иммунного реагирования занимают противомикробные препараты. Более шестидесяти лет в качестве основного препарата для терапии лепры используют дапсон [8], также успешно применяющийся и для лечения и профилактики ряда других заболеваний, таких как герпетиформный дерматит Дюринга, туберкулез, малярия, пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз, кожный лейшманиоз, мицетома, провоцируемая актиномицетами; ревматоидный артрит, субкорнеальный дерматоз и некоторых других.

Несмотря на высокую фармакологическую активность, препарат обладает рядом негативных эффектов, обусловленных формированием в ходе метаболизма гидроксиламин-производных. Наряду с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, кожных покровов, органов ЖКТ, дапсон нередко проявляет и гематотоксическое действие, вызывая поражения системы крови (дозозависимый гемолиз с понижением уровня гемоглобина и повышением числа ретикулоцитов, гемолитическая анемия, метгемоглобинемия, гипопластическая анемия, агранулоцитоз) [8]. Высокий процент возникновения перечисленных выше нежелательных дапсон-индуцированных лекарственных реакций требует активного поиска оптимальных способов их коррекции.

Целью нашей работы явилось исследование возможных корригирующих свойств известного биорегулятора – альфа-токоферола и синтетического антиоксиданта – эмоксипина – в отношении показателей иммунореактивности у лабораторных животных, получающих дапсон.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 360 белых нелинейных крысах-самцах 3-х возрастных групп: 1,5–2 мес. (75–120 г), 6–8 мес. (210–280 г), 20–24 мес. (260–350 г). Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении. Все крысы были синхронизированы по питанию при свободном доступе к воде.

Проведено три серии экспериментов в весенне-летний период. Животные каждой серии были разделены на группы по 10 особей в каждой: 1-ю составляли контрольные крысы, получавшие эквиобъем дистиллированной воды; 2-ю – особи, получавшие внутрижелудочно дапсон (фирма «Novartis») в дозе 25 мг/кг в течение 14 дней; 3-ю – животные, получавшие внутрижелудочно дапсон в дозе 25 мг/кг в комбинации с α-токоферолом *per os* в дозе 5 мг/кг в течение 14 дней, 4-ю группу – животные, получавшие внутрижелудочно дапсон в дозе 25 мг/кг и эмоксипин в/м в дозе 5 мг/кг в течение 14 дней.

По завершению эксперимента животных забивали под хлороформным наркозом. Забирали кровь, органы, лапы.

Все манипуляции с животными осуществляли согласно Международным правилам GLP [5, 10].

Иммунный статус животных оценивали на основании стандартных иммунофармакологических тестов: реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) с определением индекса реакции (I-серия), реакции прямой гемагглютинации (РПГА) с определением титра антител (II-серия), изучения лейкоцитарной формулы, определения массы и клеточности иммунокомпетентных органов (III-серия) [7].

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США), BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1. с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ иммунореактивности показал, что на фоне применения дапсона происходит подавление клеточно-опосредованной РГЗТ и процесса антителообразования только у старых животных: индекс РГЗТ и титр антител в РПГА снизились на 20% ($p < 0,05$) и 30% ($p < 0,05$) соответственно. В остальных возрастных группах изменений не выявлено (табл. 1).

У животных, получавших в комбинации с дапсоном α-токоферол, статистически значимые изменения были зафиксированы только в старшей возрастной группе. На фоне введения α-токоферола отмечалось повышение титра антиэритроцитарных антител в сравнении с особями, получавшими только дапсон, на 25% ($p < 0,05$), ИР ГЗТ – на 20% ($p < 0,05$). У молодых и зрелых животных отмечалась лишь тенденция к активации иммунореактивности (табл. 1).

Воздействие эмоксипина на фоне применения дапсона имело по направленности сходный характер, но статистически значимыми изменения не являлись (табл. 1).

В процессе исследования было также установлено, что при воздействии дапсона у молодых и зрелых животных отмечаются тенденции к угнетению процессов пролиферации в иммунокомпетентных органах, о чём свидетельствовало снижение массы селезенки и тимуса в среднем на 15% ($p > 0,05$). У старых крыс данные изменения были более выражены ($p < 0,05$): количество спленоцитов и тимоцитов у молодых и зрелых животных уменьшилось относительно контроля на 10% ($p > 0,05$), у старых крыс-самцов в среднем на 25% ($p < 0,05$) (табл. 2).

Применяемые антиоксиданты в условиях дапсон-индуцированных нарушений (табл. 2) оказывали влияние на активность пролиферативных процессов, но статистически значимым это влияние было лишь у старых животных ($p < 0,05$). Воздействие α-токоферола в сравнении с эмоксипином было более выраженным.

При оценке показателей лейкопоэза в условиях введения дапсона выявлено снижение общего количества лейкоцитов в среднем на 20% ($p < 0,05$) во всех возрастных группах. В лейкоцитарной формуле отмечалось достоверное снижение эозинофилов более чем на 40% у молодых и зрелых ($p < 0,05$, $p < 0,001$) и на 75% ($p < 0,001$) у старых животных, сегментоядерных нейтрофилов в среднем на 25% у молодых и зрелых особей ($p > 0,05$) и более чем на 40% ($p < 0,05$) у старых крыс, также

следует отметить статистически значимое увеличение палочкоядерных форм нейтрофилов: у молодых на 60%, у зрелых в 1,5 раза и у старых животных почти на 100% (табл. 3).

Таблица 1

Влияние антиоксидантов на формирование РГЗТ и РПГА у разновозрастных крыс-самцов на фоне применения дапсона

Группы (n = 10) / Показатели (M ± m)	Контроль	Дапсон (25 мг/кг)	Дапсон (25 мг/кг) + α-ТФ (5 мг/кг)	Дапсон (25 мг/кг) + Э (5 мг/кг)
Крысы-самцы 1,5–2 мес.				
ИР ГЗТ, %	10,21 ± 0,7	10,11 ± 0,9	12,28 ± 1,1	11,84 ± 1,0
Титр антител в РПГА, lg	1,55 ± 0,1	1,50 ± 0,09	1,67 ± 0,1	1,59 ± 0,1
Крысы-самцы 6–8 мес.				
ИР ГЗТ, %	11,78 ± 1,1	11,70 ± 0,8	12,01 ± 1,0	12,87 ± 1,1
Титр антител в РПГА, lg	1,47 ± 0,9	1,42 ± 0,9	1,56 ± 0,1	1,61 ± 0,1
Крысы-самцы 20 – 24 мес.				
ИР ГЗТ, %	21,63 ± 2,2	16,82 ± 1,0*	20,41 ± 1,0#	19,81 ± 1,2
Титр антител в РПГА, lg	1,90 ± 0,2	1,29 ± 0,2*	1,62 ± 0,1#	1,57 ± 0,1

Примечания: * – $p < 0,05$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$ – относительно животных, получавших дапсон (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений); α-ТФ – α-токоферол, Э – эмоксипин.

Таблица 2

Влияние антиоксидантов на массу и клеточность иммунокомпетентных органов разновозрастных крыс-самцов на фоне применения дапсона

Показатели (M ± m) / Группы (n = 10)	Масса селезенки, мг	Кол-во спленоцитов в 1 мг органа, $\cdot 10^5$	Масса тимуса, мг	Кол-во тимоцитов в 1 мг органа, $\cdot 10^5$
Крысы-самцы 1,5–2 мес.				
Контроль	367,1 ± 19,7	126,2 ± 7,3	110,3 ± 7,8	42,3 ± 3,4
Дапсон (25 мг/кг)	310,1 ± 20,8	110,3 ± 6,5	95,4 ± 6,7	39,1 ± 2,7
Дапсон (25 мг/кг) + α-ТФ (5мг/кг)	359,6 ± 19,1	120,3 ± 7,8	101,2 ± 5,9	41,4 ± 2,8
Дапсон (25 мг/кг) + Э (5 мг/кг)	352,1 ± 18,2	116,2 ± 6,4	98,6 ± 5,2	39,7 ± 3,1
Крысы-самцы 6–8 мес.				
Контроль	377,1 ± 19,3	115,4 ± 6,3	73,4 ± 7,6	32,5 ± 2,8
Дапсон (25 мг/кг)	322,8 ± 19,5	99,2 ± 5,5	65,3 ± 5,6	30,3 ± 2,7
Дапсон (25 мг/кг) + α-ТФ (5мг/кг)	368,4 ± 18,1	110,1 ± 6,8	69,7 ± 6,1	31,3 ± 2,2
Дапсон (25 мг/кг) + Э (5 мг/кг)	359,2 ± 17,6	106,2 ± 6,4	68,3 ± 5,4	29,9 ± 2,6
Крысы-самцы 20–24 мес.				
Контроль	352,4 ± 17,3	73,2 ± 5,3	29,4 ± 3,4	29,5 ± 2,5
Дапсон (25 мг/кг)	292,1 ± 16,5*	50,3 ± 4,5**	20,3 ± 2,7*	21,6 ± 2,7*
Дапсон (25 мг/кг) + α-ТФ (5мг/кг)	348,6 ± 18,1#	67,4 ± 5,8#	27,2 ± 2,1#	31,2 ± 2,3#
Дапсон (25 мг/кг) + Э (5 мг/кг)	342,1 ± 18,6#	60,1 ± 6,1	24,7 ± 2,2	30,4 ± 2,6#

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$ – относительно животных, получавших дапсон (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений); α-ТФ – α-токоферол, Э – эмоксипин.

При комбинированном применении дапсона как с α-токоферолом, так и эмоксипином количество лейкоцитов оставалось в пределах «нормы». Следует отметить, что более выраженное действие оказал аналог природного антиоксиданта –

α-токоферол. Анализ лейкограммы показал, что применение α-токоферола совместно с дапсоном способствовало устранению ингибирующего влияния последнего: количество эозинофилов у молодых особей практически не отличалось от показателей контрольной группы, у зрелых было выше относительно группы, получавшей только дапсон, – на 35 % ($p < 0,001$), у старых крыс – более чем в 3,5 раза ($p < 0,001$). Под действием антиоксиданта уменьшалось негативное влияние и на сегментоядерное звено: количество нейтрофилов у молодых и зрелых крыс в этих группах по сравнению с «дапсоном» в среднем было выше на 25 % ($p > 0,05$), у старых животных на 55 % ($p < 0,001$). Кроме того, применение α-токоферола сопровождалось снижением палочкоядерных форм нейтрофилов. При применении эмоксипина выявлены идентичные тенденции, но несколько менее выраженные (табл. 3).

Таблица 3

Влияние антиоксидантов на показатели лейкоцитарной формулы животных на фоне применения дапсона

Группы (n = 10) / Показатели (M ± m)	Контроль	Дапсон (25 мг/кг)	Дапсон (25 мг/кг) + α-ТФ (5 мг/кг)	Дапсон (25 мг/кг) + Э (5 мг/кг)
Крысы-самцы 1,5–2 мес.				
Общее количество лейкоцитов, $\cdot 10^9$/л	12,8 ± 0,9	10,2 ± 0,8*	12,7 ± 0,9#	12,1 ± 1,0
Эозинофилы, %	2,5 ± 0,4	1,4 ± 0,05*	2,7 ± 0,3##	2,3 ± 0,4#
Палочкоядерные нейтрофилы, %	6,0 ± 0,7	9,5 ± 0,2***	5,1 ± 0,5###	7,2 ± 0,6##
Сегментоядерные нейтрофилы, %	11,0 ± 1,2	7,6 ± 2,1	9,7 ± 0,8	8,9 ± 0,9
Лимфоциты, %	70,3 ± 2,6	74,1 ± 3,1	73,4 ± 2,1	74,0 ± 2,9
Моноциты, %	10,4 ± 1,2	7,1 ± 1,3	8,9 ± 2,8	8,1 ± 2,7
Крысы-самцы 6–8 мес.				
Общее количество лейкоцитов, $\cdot 10^9$/л	13,1 ± 1,0	10,1 ± 0,9*	12,5 ± 0,8#	12,0 ± 0,9
Эозинофилы, %	10,2 ± 0,2	6,2 ± 0,2***	8,4 ± 0,3###	7,7 ± 0,4##
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,7 ± 1,2	9,4 ± 1,4*	4,9 ± 1,4#	7,4 ± 1,5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	37,4 ± 3,2	28,8 ± 2,9	35,0 ± 2,4	32,1 ± 1,8
Лимфоциты, %	39,7 ± 3,2	48,1 ± 2,8	43,3 ± 1,3	44,8 ± 1,7
Моноциты, %	8,9 ± 1,5	7,3 ± 1,6	8,1 ± 1,8	8,0 ± 1,9
Крысы-самцы 20–24 мес.				
Общее количество лейкоцитов, $\cdot 10^9$/л	13,5 ± 1,1	10,7 ± 0,8*	13,2 ± 0,9#	12,6 ± 0,9
Эозинофилы, %	4,6 ± 0,05	1,2 ± 0,05***	4,3 ± 0,06###	3,6 ± 0,5###
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4,2 ± 0,5	8,3 ± 0,2***	3,5 ± 0,2###	5,9 ± 0,7##
Сегментоядерные нейтрофилы, %	28,3 ± 2,4	16,4 ± 1,3**	25,5 ± 1,1###	21,9 ± 2,2#
Лимфоциты, %	53,5 ± 4,5	68,3 ± 5,9	58,5 ± 2,3	56,4 ± 3,7
Моноциты, %	9,6 ± 1,7	5,9 ± 0,9	8,2 ± 0,8	7,8 ± 0,7

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно животных, получавших дапсон (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений); α-ТФ – α-токоферол; Э – эмоксипин.

Выводы

Таким образом, α-токоферол и эмоксипин, применяемые на фоне введения дапсона, влияют на показатели гуморального и клеточного звена иммунитета, пролиферативные процессы в иммунокомпетентных органах и показатели лейкоцитарной формулы, оказывая корригирующее действие, более выраженное в позднем возрасте.

На основании полученных данных может быть разработан способ коррекции дапсон-индуцированных нарушений для оптимизации терапии дапсоном в дерматологии, в том числе в лепрологии, а также при лечении ряда инфекционных болезней (малярии, пневмоцистной пневмонии и др.).

Список литературы

1. Астахова А.В., Лепахин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарственных средств. – М.: КогитоЦентр, 2004. – 200 с.

2. Булгакова О.С. Иммунитет и различные стадии стрессорного воздействия // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 4. – С. 31–35.

3. Першин С.Б. Стресс и иммунитет / С.Б. Першин, Т.В. Кончугова. – М.: Крон-пресс, 1996. – 160 с.

4. Профилактика неблагоприятных побочных реакций / под общ. ред. проф. Н.В. Юргеля, акад. РАМН В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 450 с.

5. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях / под общ. ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. – М., 2010. – 345 с.

6. Федорова О.В. Постстрессовая модуляция органов иммуногенеза / О.В. Федорова, Н.Г. Краюшкина, Е.Г. Шефер [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – № 3. – С. 8–12.

7. Хаитов, Р.М. Методические указания по изучению иммунотропной активности фармакологических веществ / Р.М. Хаитов, И.С. Гущин, Б.В. Пинегин, А.И. Зебров // Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ; под. ред. Р.У. Хабриева. – М., 2005. – С. 501–514.

8. Ghu G.I., Stiller M.G. Dapsone and sulfones in dermatology overview and update // Journal of the American Academy of dermatology. – 2001. – Vol. 45. № 3. – P. 420–434.

9. Ichiki Y. Simultaneous cellular and humoral immune response against mutated p53 in a patient with lung cancer / Y. Ichiki, M. Takenoyama, M. Mizukami, T. So, M. Sugaya, M. Yasuda, T. Hanagiri, K. Sugio, K. Yasumoto // J. Immunol. 2004. – Vol. 72, № 8. – P. 4844–4850.

10. Directive 2004/9/EC of the European parliament and of the council of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP) // Official Journal of the European Union 20.2.2004. – P. 29–43.

References

1. Astahova A.V., Lepahin V.K. *Neblagoprijatnye pobochnye reakcii i kontrol› bezopasnosti lekarstvennyh sredstv* [Adverse collateral reactions and control of safety of medicines]. Moscow, KogitoCentr, 2004. 200 p.

2. Bulgakova O.S. *Immunitet i razlichnye stadii stressornogo vozdejstvija* [Immunity and the various stages of stress]. Uspehi sovremennogo estestvoznanija. 2011. no. 4. pp. 31–35.

3. Pershin, S.B., Konchugova T.V. *Stress i immunitet* [Stress and immunity]. M.: Kron-press, 1996. 160 p.

4. *Profilaktika neblagoprijatnyh pobochnyh reakcij* [Prevention of adverse drug reactions] pod obshh. red. prof. N.V. Jurgelja, akad. RAMN V.G. Kukesa. M.: GJEOTAR-Media, 2009. 450 p.

5. *Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i al›ternativnym modeljam v biomedicinskih tehnologijah* [Guidance on laboratory animals and alternative models in biomedical technology] pod obshh. red. N.N. Karkishhenko, S.V. Gracheva. M., 2010. 345 p.

6. Fedorova O.V., Krajushkina N.G., Shefer E.G. [i dr.] *Poststressovaja moduljacija organov immunogeneza* [Poststress modulation of immunogenesis] Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta 2010. no. 3. pp. 8–12.

7. Haitov R.M., Gushhin I.S., Pinegin B.V., Zebrov A.I. *Metodicheskie ukazanija po izucheniju immunotropnoj aktivnosti farmakologicheskih veshhestv* [Methodological guidelines for the study of immunotropic activity of pharmacological substances] Rukovodstvo po jeksperimental›nomu doklinicheskomu izucheniju novyh farmakologicheskih veshhestv. M., 2005. pp. 501–514.

8. Ghu G.I., Stiller M.G. *Dapsone and sulfones in dermatology overview and update*. Journal of the American Academy of dermatology. 2001. Vol. 45. no. 3. pp. 420-434.

9. Ichiki Y. *Simultaneous cellular and humoral immune response against mutated p53 in a patient with lung cancer* J. Immunol. 2004. Vol. 72. no. 8. pp. 4844–4850.

10. Directive 2004/9/EC of the European parliament and of the council of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP). Official Journal of the European Union 20.2.2004. pp. 29–43.

Рецензенты:

Тризно Н.Н., д.м.н., заведующий кафедрой патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Астрахань;

Котельников А.В., д.б.н., профессор кафедры «Гидробиология и общая экология», ФГБОУ ВПО «Астраханский технический университет», г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 02.12.2014.

УДК 618.2:616.12–008.331.1

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПЕРВОЙ ПОЛОВИНЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ляличкина Н.А., Пешев Л.П., Фоминова Г.В.

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: Peshev.lev@yandex.ru

У 141 беременной с артериальной гипертензией (АГ) исследованы в динамике первой половины беременности уровни хорионического гонадотропина (ХГ), трофобластического β-гликопротеина (ТБГ), эстриола, прегнандиола, дегидроэпиандростерона (ДЭА); щелочной фосфатазы, термостабильной щелочной фосфатазы; общей концентрации альбумина (ОКА), эффективной концентрации альбумина (ЭКА), малонового диальдегида (МДА) в плазме и эритроцитах, каталазы, SH-групп, глюкуроновой кислоты (ГК) в целях ранней диагностики плацентарной недостаточности (ПН). Проведен корреляционный анализ диагностической значимости каждого из показателей в выявлении ранних признаков дисфункций плаценты. Определены ключевые маркеры плацентарной недостаточности в первом триместре, в 13–16 недель, в конце первой половины беременности, которые рекомендовано использовать для прогнозирования данной патологии у беременных с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипертензия, плацентарная недостаточность, прогнозирование, гормоны, ферменты

BIOCHEMICAL MARKERS FOR THE PREDICTION OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN THE FIRST HALF OF PREGNANCY WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Lyalichkina N.A., Peshev L.P., Fominova G.V.

Mordovian state University. N.P. Ogarev, Saransk, e-mail: Peshev.lev@yandex.ru

At 141 pregnant with arterial hypertension (AH) is investigated in the dynamics of the first half of pregnancy, the HCG levels, TBG, estriol, pregnandiol, dehydroepiandrosterone; alkaline phosphatase (AP), TAP; GCA, ECA, MDA in plasma and erythrocytes, catalase, SH-groups, glucuronic acid for early detection of placental insufficiency (PI). Performed correlation analysis of the diagnostic value of each of the indicators in identifying early signs of dysfunction of the placenta. Identified key markers of PI in the first trimester, at 13–16 weeks, at the end of the first half of pregnancy, which is recommended to be used for prediction of this disease in pregnant women with hypertension.

Keywords: pregnancy, arterial hypertension, placental insufficiency, forecasting, hormones, enzymes

Ранняя диагностика и прогнозирование плацентарной недостаточности (ПН) у беременных с экстрагенитальной патологией остается до настоящего времени одной из нерешенных проблем акушерства. Анализ работ многих авторов показывает, что диагностика плацентарной недостаточности базируется, как правило, на констатации гемодинамических расстройств в маточно-плацентарном комплексе или на динамике содержания какого-то одного из метаболитов (хорионического гонадотропина, α-фетопротеина, плацентарного лактогена и др.) в организме матери, причем в основном во второй половине беременности, при уже сформировавшейся плаценте [2, 4, 6, 7]. Такая поздняя диагностика затрудняет назначение этиотропной терапии, значительно снижает ее эффективность, ухудшает прогноз беременности, перинатальные показатели. Отмеченный факт вызывает необходимость применения иной методологии при решении обозначенной проблемы.

В основе ее, мы полагаем, должна лежать концепция о единстве и взаимосвязи различных адаптационных и компенсаторно-защитных реакций организмов матери и плода при ПН, а не изучении патологических модуляций обмена только в маточно-плацентарном комплексе. Другими словами, проблема ПН при данной патологии беременности должна рассматриваться в контексте СДА – синдрома дезадаптации [5]. Особую значимость этот принцип приобретает при ранней диагностике ПН у беременных с фоновой экстрагенитальной патологией, в частности при артериальной гипертензии (АГ), когда плод изначально вынужден развиваться в условиях выраженного расстройства метаболического гомеостаза матери, обусловленного нарушениями системной гемодинамики.

Все вышеизложенное определило цель нашей работы – исследовать у беременных с артериальной гипертензией важнейшие показатели метаболического статуса

в динамике первой половины беременности в целях выявления ключевых маркеров ранней диагностики плацентарной недостаточности.

Материал и методы исследования

Для реализации поставленной цели обследована 141 беременная с АГ в сроки гестации от 7 до 20 недель. Контрольную группу составили 40 здоровых женщин с физиологической беременностью.

Критериями включения в обследование служили: наличие верифицированного диагноза АГ; активный репродуктивный возраст – от 20 до 35 лет; отсутствие другой экстрагенитальной патологии или осложнений беременности; одноплодная беременность; письменное добровольное согласие пациентки на участие в исследовании.

По возрасту и анамнестическим данным обследованные группы были сопоставимы.

Гормональный гомеостаз оценивали по динамике содержания трофобластического β-1-гликопротеина (ТБГ, в мг/л), хорионического гонадотропина (ХГ β, – в МЕ/л), определяемых иммуно-ферментными методами; экскрецию эстриола (в мкмоль – по методу Брауна с использованием полуавтоматического экстрактора), прегнандиола (мкмоль/л), дегидроэпиандростерона сульфата-ДЭА (мкмоль/л). Исследовали изменение активности щелочной фосфатазы и специфического изофермента плаценты – термостабильной щелочной фосфатазы (ТЩФ, в мкмоль/ч/л – методом Боданского).

Детоксикационная активность крови изучалась на основании интенсивности реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) по МДА плазмы и эритроцитов и активности антиоксидантной системы (АОС) организма (по уровню ключевого фермента – каталазы). Параллельно определяли в крови беременных общую (ОКА) и эффективную (ЭКА) концентрации альбуминов; содержание общих и небелковых (свободных) SH-групп. Концентрации альбуминов в сыворотке крови определяли флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд» с использованием набора реактивов фирмы «Зонд-Альбумин». По полученным результатам производили расчет: – резерва связывающей способности альбумина (РСА, в усл. ед.), который отражает долю центров альбумина в сыворотке, не блокированных метаболитами или токсинами, по формуле: РСА = ЭКА/ОКА [1]; – индекса токсичности (ИТ, усл. ед), отражающего степень заполнения тканевых центров токсическими лигандами, по формуле ИТ = ОКА/ЭКА-1 [1].

Сульфгидрильные группы в крови определяли методом В.Ф. Фаломеева [8], выражали в ммоль/л. По результатам вычисляли индекс детоксикации: ИДТ = $SH_{небелк}/SH_{общ}$ [5].

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере Microsoft Excel с вычислением *M* и *m*. Для оценки критической достоверности различий сравниваемых средних величин применяли t-критерий Стьюдента (для совокупностей с различной дисперсией выборки). Корреляционная связь оценивалась на основании индекса Пирсона – *r*. Различия признавались статистически достоверными при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании гормонального профиля установлено, что экскреция эстриола с мочой в первом триместре у беременных с артериальной гипертензией существенно не отличается от нормативных значений ($P > 0,05$), однако при прогрессировании беременности до 13–16 недель уровень его снижается в среднем на 25,3% ($P < 0,05$), причем в последующие сроки эта тенденция сохраняется и к концу первой половины беременности составляет лишь 63,6% от нормы ($P < 0,01$) (табл. 1).

В отличие от эстриола, содержание ХГ у беременных с АГ было снижено уже в начальные сроки гестации на 25,7% ($P < 0,05$), а затем эта гипофункция сохранялась и в 13–16 недель – уровень ХГ снижался на 32,3% ($P < 0,05$), а в 17–20 недель – на 15,6% ($P < 0,05$).

Динамика экскреции прегнандиола была несколько иной. В первом триместре уровень его в моче превышал нормативный показатель на 50,2% ($P < 0,01$), но, уже к 13–16 неделям снижался на 32,4% относительно нормы ($P < 0,01$), а в конце первой половины беременности уровень его достигал лишь 42,8% от нормативного показателя.

Интересно, что модуляции экскреции ДЭА («гормона плода») в течение анализируемых периодов беременности были аналогичной направленности, что и предыдущего гормона. В первом триместре уровень ДЭА был выше нормы на 26,8% ($P < 0,01$), в 13–16 недель содержание его приближалось к нормативному показателю ($P > 0,05$), а в 17–20 недель концентрация ДЭА была даже ниже нормы на 41,7% ($P < 0,01$).

Наряду с этим у беременных с АГ имела место белоксинтетическая гипофункция трофобласта: уровень ТБГ в первом триместре у них был ниже нормы на 41,2% ($P < 0,01$), в 13–16 недель – на 45,1% ($P < 0,01$) , а конце первой половины беременности содержание этого белка достигало лишь 55,9% от нормального уровня ($P < 0,01$).

Существенные патологические сдвиги наблюдались и в ферментативной активности плаценты. Раннее появление термостабильной щелочной фосфатазы в крови указывает на патологическую напряженность метаболических процессов в формирующейся плаценте. Согласно полученным нами данным, у беременных с АГ изофермент проявлял активность уже в конце первого триместра беременности, которая в 13–16 недель увеличивалась по сравнению с исходным показателем в 7,5 раз ($P < 0,01$), а в конце первой половины беременности превышала норму в 2,1 раза ($P < 0,01$).

Основной фермент – ЩФ (щелочная фосфатаза) у беременных с АГ в начальные сроки беременности была ниже нормы на 25,0% ($P < 0,01$), однако к 13–16 неделям активность ее резко повышалась – в 3,7 раза

по сравнению с нормой в эти сроки беременности ($P < 0,01$), причем в 17–20 недель активность ЩФ также значительно – в 2,6 раза – превышала норму.

Таблица 1

Показатели гормональной и ферментной функций фето-плацентарного комплекса при АГ (M ± m)

Группа / Показатель	Контрольная группа (норма) $n = 40$			Основная группа (АГ) $n = 141$		
	До 12 недель	13–16 недель	17–20 недель	До 12 недель	13–16 недель	17–20 недель
Эстриол мочи (мкмоль/л)	3,32 ± 0,55	11,05 ± 0,61	23,46 ± 1,82	3,20 ± 0,53	8,26 ± 1,55*	13,64 ± 3,56*
ХГ (МЕ/л)	69633 ± 1881	77325 ± 1552	45853 ± 2282	51779 ± 5415*	52359 ± 4240*	38727 ± 1685*
ТБГ(мг/л)	29,80 ± 2,77	66,00 ± 6,21	162,75 ± 16,81	20,32 ± 1,93*	35,71 ± 7,23*	91,06 ± 6,47*
Прегнандиол (мкмоль /л)	6,95 ± 0,39	9,04 ± 1,29	9,04 ± 2,08	10,44 ± 3,17*	6,12 ± 2,71	3,87 ± 1,29*
ДЭА (мкмоль/л)	0,365 ± 0,029	0,333 ± 0,026	0,523 ± 0,023	0,463 ± 0,022*	0,385 ± 0,092	0,307 ± 0,053*
Общая ЩФ (мкмоль/ч·л)	0,292 ± 0,08	0,468 ± 0,06	0,690 ± 0,21	0,230 ± 0,05	1,741 ± 0,44	1,790 ± 0,51*
ТЩФ (мкмоль/ч·л)	–	–	0,33 ± 0,03	0,13 ± 0,02	0,98 ± 0,19	0,71 ± 0,18*

О б о з н а ч е н и я : * – достоверная разница показателей ($P \leq 0,05$).

Следует заметить, что помимо ферментативных расстройств у беременных с АГ констатирована белоксинтетическая гипофункция печени – снижение альбуминов в крови – основного пластического материала, особенно в сроки беременности 17–20 недель, когда начинается интенсивный прирост массы плода. У беременных с АГ в этот период количество альбуминов в крови было ниже нормы на 13,3% ($P < 0,01$). Кроме того, у них же эффективная концентрация альбуминов (ЭКА) при норме 40,0 ± 2,6% достигала в среднем 32,59 ± 3,79%, т.е. была ниже нормы на 18,6% ($P < 0,01$) . В результате РСА (резерв связывания альбуминов) у них равнялся лишь 0,64 усл.ед. (в норме 0,69), а ИТ (индекс токсичности), наоборот, увеличивался до 0,57 усл.ед. при нормативном показателе 0,44 усл.ед., что указывало на повышении уровня эндогенной интоксикации в организме. Данное предположение подтверждалось также повышенным уровнем малонового диальдегида (МДА) как в плазме, так и в эритроцитах, который в первом случае был выше нормы на 52,4% ($P < 0,01$) , а во втором – на 9,3% ($P < 0,05$) (табл. 2), что свидетельствовало о патологической активности реакций свободнорадикального окисления липидов мембран клеток.

Таблица 2

Характер изменений реакций ПОЛ у беременных с АГ (M ± m)

Группа / Показатель	Контрольная группа (норма)	Основная группа (АГ)
МДА плазмы мкмоль/л	4,71 ± 0,75	7,19 ± 0,94*
МДА эритроцитов, мкмоль/л	36,08 ± 0,93	39,46 ± 0,76
Каталаза плазмы, нкат/мин/л	2239,72 ± 125,9	1736,87 ± 140,9*

П р и м е ч а н и е . * – достоверная разница показателей ($P \leq 0,05$).

Расстройство реакций ПОЛ у данной группы беременных можно объяснить функциональной недостаточностью антиоксидантной системы, которая, судя по активности ключевого фермента – каталазы, была ниже нормы на 22,5% ($P < 0,01$) .

Исследование тиолового звена метаболического профиля не выявило у беременных с АГ у значимой разницы суммарной концентрации SH-групп по сравнению с нормой в анализируемые сроки беременности (табл. 3).

Таблица 3

Уровень SH-групп в крови и глюкуроновой кислоты в моче у беременных с АГ (M ± m)

Показатель \ Группа		Контрольная группа			АГ с ДП		
		До 12 недель	13–16 недель	17–20 недель	До 12 недель	13–16 недель	17–20 недель
SH-группы (ммоль/л)	общие	147,16 ± 14,25	166,97 ± 0,06	146,99 ± 8,22	137,02 ± 11,28	139,56 ± 21,53	140,76 ± 20,25
	белок-связанные	96,01 ± 2,89	106,04 ± 1,14	99,15 ± 7,47	97,59 ± 11,83	97,99 ± 8,70	102,11 ± 7,82
	свободные	51,15 ± 2,60	60,93 ± 5,90	47,84 ± 3,71	39,43 ± 1,43*	41,57 ± 2,53*	38,65 ± 2,16*
ИДТ (усл. ед.)		0,35 ± 0,02	0,37 ± 0,03	0,33 ± 0,04	0,29 ± 0,04	0,30 ± 0,02	0,27 ± 0,04
ГК (мкмоль/л)		679,70 ± 35,79	450,69 ± 41,19	528,20 ± 20,42	342,11 ± 26,76	475,68 ± 8,45	403,69 ± 58,45

Примечание. * – достоверная разница показателей ($P \leq 0,01$).

Обращало внимание низкое содержание в крови свободных фракций сульфгидрильных групп: в первом триместре – на 22,9 % ($P < 0,01$), в 13–16 недель – на 31,7 % ($P < 0,01$), а в 17–20 недель – на 19,3 % ($P < 0,05$) ниже нормативных показателей. В результате индекс детоксикации (ИДТ) у них постоянно был ниже нормы в среднем на 6–7 условных единиц.

Отмечено изменение уровня глюкуроновой кислоты у женщин с артериальной гипертензией. Так, до 12 недель беременности зафиксировано снижение уровня изучаемого показателя в 2 раза. В сроки 13–16 недель при АГ у беременных концентрация ГК была меньше, чем при физиологической гестации на 1/3. После 17 недель уровень глюкуроновой кислоты в группе с АГ был ниже, чем в контрольной группе, в среднем на 25,0 % ($P \leq 0,05$).

Корреляционный анализ полученных результатов показал, что в первом триместре физиологической беременности наблюдается высокая обратная корреляционная связь ($r = –0,763$) между экскрецией эстриола и глюкуроновой кислоты, которая с развитием беременности начинает уменьшаться – в 13–16 недель коэффициент корреляции составляет только ($r = –0,504$), а в конце первой половины беременности практически исчезает (0,014). Другими словами, резкое увеличение продукции эстриола в первом триместре включает физиологический механизм по его инактивации.

Умеренная прямая корреляция между экскрецией прегнандиола и глюкуроновой кислотой ($r = 0,410$) при нормальной гестации свидетельствовала о наиболее активной выработке прогестерона плацентой в период ее функционального становления, которая способствует сохранению беременности.

При физиологической беременности отсутствовала значимая корреляция между экскрецией ДЭА, глюкуроновой кислоты и тиоловых групп.

В отличие от них, у беременных с артериальной гипертензией в первом триместре обратная корреляционная связь между экскрецией эстриола и глюкуроновой кислоты уменьшалась по сравнению с нормой ($r = –0,559$), а в сроках беременности 13–16 недель и 17–20 недель включались дополнительные компенсаторные механизмы инактивации эстриола с участием тиосульфидного звена, что подтверждалось повышением коэффициента Пирсона эстриол/SH-группы до $r = 0,507$ и $r = 0,804$ соответственно.

Уже в первом триместре беременности на фоне АГ выявлялась обратная корреляционная связь между экскрецией прегнандиола и глюкуроновой кислоты ($r = –0,510$), однако механизм инактивации у этих пациенток оказался недостаточным, и в этом сроке прослеживалась корреляция прегнандиола и общих SH-групп ($r = –0,566$). Связь между последними показателями возрастала и становилась положительной к срокам беременности 13–16 недель ($r = 0,708$), что также указывало на формирование дополнительных компенсаторно-защитных механизмов инактивации гормона.

В отличие от нормальной беременности, при АГ в 13–16 недель выявлялась умеренная положительная корреляционная связь между экскрецией ДЭА и содержанием общих и свободных тиоловых групп в крови ($r = 0,473$; $r = 0,541$ соответственно), что следует расценивать, мы полагаем, как одну из дополнительных компенсаторно-защитных реакций организмов матери (и плода) по инактивации избытка гормонов. Правомерность такой точки зрения подтверждается появлением положительной корреляционной связи между экскрецией ДЭА и глюкуроновой кислоты.

Приведенные результаты являются убедительным свидетельством глубоких разнообразных патологических сдвигов метаболического гомеостаза у беременных с АГ, возникающих на почве нарушений

системной гемодинамики и кровообращения в формирующейся маточно-плацентарной системе с ранних сроков гестации [5]. При дальнейшем развитии беременности эти изменения приводят к истощению компенсаторно-защитных реакций и развитию плацентарной недостаточности. Здесь следует подчеркнуть, что выявленные нами патологические модуляции обменных реакций у данного контингента беременных вызваны не изменением какого-то одного показателя, а находятся в функциональной взаимосвязи с другими показателями, что наглядно подтверждают результаты корреляционного анализа.

Обозначенные показатели гормонального и метаболического профиля, мы считаем, целесообразно использовать в качестве прогностических маркеров риска развития ПН у беременных с АГ уже в первом триместре беременности.

Список литературы

1. Грызунов Ю.А. Альбумины сыворотки крови в клинической медицине / Ю.А. Грызунов, Г.Е. Добрецов. – М., 1994. – С. 226–254.

2. Клементе Апумайта Х.М. Способ прогнозирования доклинической диагностики и контроля эффективности терапии хронической плацентарной недостаточности / Х.М. Клементе Апумайта // Медицинский альманах. – 2011. – № 6(19). – С. 58–60.

3. Колясова О.Е Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / О.Е. Колясова, А.А. Маркина, Т.Н. Федорова // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 540–545.

4. Оразмуразов А.А. Плацентарная недостаточность: реалиии и перспективы / А.А. Оразмуразов, С.В. Анресян // Серия «Передовые рубежи репродуктологии» Инф. Письма для практикующих врачей. – М.: Э Медиа бюро Статус презенс, 2009. – 31 с.

5. Пешев Л.П. Синдром дизадаптации при угрожающем аборте: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1998. – 34 с.

6. Протопопова Н.В. Изменение системной гемодинамики и метаболизма в генезе плацентарной недостаточности у беременных женщин с артериальной гипертензией / Н.В. Протопопова, Л.И. Колесникова, В.П. Ильин // Бюл. Восточно-Сибирского науч. центра СО РАМН. – 2007. – № 2. – С. 56–61.

7. Сидорова И.С. Фетоплацентарная недостаточность / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.: Медицина, 2000. – 251 с.

8. Фаломеев В.О. Фотоколориметрический ультрамикрометод количественного определения сульфгидрильных групп белков и небелковых соединений крови // Лаб. дело. – 1981. № 1. – С. 33–34.

References

1. Gryizunov Yu.A. Albuminyi syivorotki krovi v klinicheskoy meditsine / Yu.A. Gryizunov, G.E. Dobretsov. M., 1994. pp. 226–254.

2. Klemente Apumayta H.M. Sposob prognozirovaniya doklinicheskoy diagnostiki i kontrolya effektivnosti terapii hronicheskoy platsentarnoy nedostatochnosti / H.M. Klemente Apumayta // Meditsinskiy almanah. 2011. no. 6(19). pp. 58–60.

3. Kolyasova O.E Perekisnoe okislenie lipidov i metodyi opredeleniya produktov lipoperoksidatsii v biologicheskih sredah / O.E. Kolyasova, A.A. Markina, T.N. Fedorova // Lab. delo. 1984. no. 3. pp. 540–545.

4. Orazmurazov A.A. Platsentarnaya nedostatochnost: realiii i perspektivyi / A.A. Orazmurazov, S.V. Anresyan // Seriya «Peredovyie rubezhi reproduktologii» Inf. Pisma dlya praktikuyuschih vrachey. M.: E Media byuro Status prezens. 2009. 31 p.

5. Peshev L.P. Sindrom dizadaptatsii pri ugrozhayuschem aborte: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1998. 34 p.

6. Protopopova N.V. Izmenenie sistemnoy gemodinamiki i metabolizma v geneze platsentarnoy nedostatochnosti u beremennyih zhenschin s arterialnoy gipertenziey / N.V. Protopopova, L.I. Kolesnikova, V.P. Ilin // Byul. Vostochno-Sibirskogo nauch. tsentra SO RAMN. 2007. no. 2. pp. 56–61.

7. Sidorova I.S. Fetoplatsentarnaya nedostatochnost / I.S. Sidorova, I.O. Makarov. M.: Meditsina, 2000. 251 p.

8. Falomeev V.O. Fotokolorimetricheskiy ultramikrometod kolichestvennogo opredeleniya sulfgidrilnyih grupp belkov i nebelkovyih soedineniy krovi // Lab. delo. 1981. no. 1. pp. 33–34.

Рецензенты:

Зорькина А.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и функциональной диагностики, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск;

Лещанкина Н.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 18.11.2014.

УДК 612.1/.8

ВЛИЯНИЕ ТИПА КОНСТИТУЦИИ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ВОЗНИКАЮЩИХ ПОСЛЕ АМПУТАЦИИ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ НА УРОВНЕ БЕДРА ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОГРАНИЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА И КРАЙНЕГО СЕВЕРА

[1]Мазаев М.С., [1]Мальчевский В.А., [2]Петров С.А.

[1]ФГБУН «Тюменский научный центр» СО РАН, Тюмень, e-mail: mmcmed@mail.ru, malchevski@mail.ru;
[2]ФГБОУ ВПО «Тюменский государственный нефтегазовый университет», Тюмень, e-mail: tumiki@yandex.ru

Исследование посвящено изучению в динамике реабилитационного процесса влияния типа конституции на выраженность возникающих у пациентов после перенесённой травматической ампутации нижней конечности на уровне бедра психологических ограничений жизненной активности, социального функционирования, комплекса опасения выхода в окружающую среду и личностной оценки общего состояния здоровья. Работа основана на наблюдениях за 90 пациентами мужского пола с ампутационными культями бедра на уровне средней трети и 90 практически здоровыми мужчинами, проживающими в условиях Севера и Крайнего Севера. Выявлено, что тип конституции не влияет на выраженность психологических нарушений, возникающих у мужчин зрелого возраста после перенесённой ампутации нижней конечности на уровне бедра. Доказано, что у ампутантов со всеми типами конституции в динамике реабилитационного процесса значения балльной оценки выраженности психологических ограничений жизненной активности, социального функционирования, комплекса опасения выхода в окружающую среду, личностной оценки общего состояния здоровья всегда ниже, чем в контрольной популяции. Обоснована необходимость введения в состав стандартных реабилитационных мероприятий у мужчин зрелого возраста после перенесённой ампутации нижней конечности на уровне бедра психотерапии, направленной на нивелирование возникающих у них психологических ограничений.

Ключевые слова: ампутационная культя бедра, психологические ограничения, реабилитация, морфофункциональные особенности, протезирование

THE INFLUENCE OF THE CONSTITUTION ON THE SEVERITY OCCUR AFTER AMPUTATION OF THE LOWER LIMB AT THE HIP LEVEL PSYCHOLOGICAL LIMITATIONS, PATIENTS LIVING IN THE NORTH AND FAR NORTH

[1]Mazaev M.S., [1]Malchevskiy V.A., [2]Petrov S.A.

[1]Tyumen Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, e-mail: Logo-74@yandex.ru, malchevski@mail.ru;
[2]Tyumen State Oil and Gas University, Tyumen, e-mail: tumiki@yandex.ru

Study investigates the dynamics of the rehabilitation process influence the type of constitution on the severity occurs in patients after undergoing traumatic amputation of the lower limb at the hip psychological limitations vitality, social functioning, complex fears out into the environment and personal assessment of the overall state of health. The work is based on observations of 90 male patients with thigh amputation stump at the level of the middle third, and 90 healthy men living in the North and Far North. Revealed that the type of constitution does not affect the severity of psychological disorders occur in men of mature age after undergoing leg amputation at the thigh. It is proved that the amputee with all types of constitution in the dynamics of the rehabilitation process values point scoring severity of psychological limitations vitality, social functioning, complex fears out into the environment, the personal assessment of the overall state of health is always lower than in the control population. The necessity of the introduction of the standard rehabilitation in men of mature age after undergoing leg amputation at the thigh of psychotherapy aimed at leveling arising from them psychological limitations.

Keywords: amputation stump hip, psychological limitations, rehabilitation, morphological and functional features, prosthetics

В успешной реабилитации больных, имеющих статодинамические нарушения, огромную роль играет коррекция возникающих у них психологических самоограничений . [1; 2; 6]. Для пациентов, перенесших травматическую ампутацию нижней конечности, в связи с их ярко выраженным внешним дефектом проблема возникающих у них психологических самоограничений стоит чрезвычайно остро [3]. Основой для успешной реабилитации у больных с различными нозологиями и у ампутантов в частности, является учитывание при составлении плана реабилитационных мероприятий его индивидуальных морфофункциональных особенностей в зависимости от типа конституции [4; 5; 6; 7]. В доступных нам специальных литературных источниках нам не удалось обнаружить данных о влиянии типа конституции на выраженность психологических ограничений, возникающих у мужчин зрелого возраста после перенесённой ампутации нижней конечности на уровне бедра. Таким образом, актуальность изучения в динамике реабилитационного процесса влияния типа конституции на выраженность психологических ограничений, возникающих у данной категории пациентов, не подлежит сомнению.

Цель исследования: изучить в динамике реабилитационного процесса влияние типа конституции на выраженность психологических ограничений, возникающих у мужчин зрелого возраста после перенесённой ампутации нижней конечности на уровне бедра.

Материалы и методы исследования

Представленные в работе материалы основаны на наблюдениях за отпротезированными 90 пациентами мужского пола в возрасте 36–60 лет с ампутационными культями нижней конечности на уровне бедра, проживающими в условиях Севера и Крайнего Севера. У всех больных причиной ампутации была острая травма. Ампутанты нами были разделены в зависимости от типа конституции на три клинические группы по 30 человек в каждой. В I клиническую группу вошли пациенты с астеническим типом конституции, во II – гиперстеническим, а в III – нормостеническим.

Для выявления контрольных значений психологических показателей мы сформировали в зависимости от типа конституции три контрольные группы (IV, V, VI), состоящие из практически здоровых мужчин с сохраненными конечностями в возрасте 36–60 лет, проживающих в условиях Севера и Крайнего Севера, численностью по 30 человек в каждой.

Реабилитационные мероприятия у пациентов с ампутационными культями бедра на уровне средней трети состояли из: репротезирования протезом с индивидуальной, скелетированной приёмной гильзой из литьевого пластика по слепку с их культи, с креплением протеза посредством силиконового лайнера, коленным шарниром (механическим четырёхзвенным) и многоосной стопой; разработки контрактур в тазобедренном суставе; лечения болезней культи, обучения пользованию протезом, формирования правильного стереотипа ходьбы, освоения пациентом комплекса ЛФК, направленного на развитие вспомогательной мускулатуры и повышение навыка пользования протезом.

Оценка выраженности возникающих психологических ограничений у ампутантов, принимавших участие в исследовании, выполнялась в его начале, через 6 и 12 месяцев. Она осуществлялась в баллах (от 0 до 5, где 0 баллов наихудший, а 5 – наилучший возможный результат) по следующим критериям, жизненная активность, социальное функционирование, комплекс опасения выхода в окружающую среду, личностная оценка общего состояния здоровья.

Статистический обсчет материала проводился согласно международным требованиям, предъявляемым к обработке результатов данных научных исследований, при помощи программы для персональных компьютеров «Биостат».

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика значений оценки выраженности возникающих психологических ограничений (в баллах) у мужчин зрелого возраста после перенесённой ампутации нижней конечности на уровне бедра, в зависимости от типа конституции приведена в таблице.

Динамика значений оценки выраженности возникающих психологических ограничений (в баллах) у мужчин зрелого возраста после перенесённой ампутации нижней конечности на уровне бедра, в зависимости от типа конституции (M ± m)

Клинические группы	Время исследования			Контрольные значения (в баллах)
	в начале исследования	через 6 месяцев	через 12 месяцев	
Жизненная активность				
I	1,89 ± 0,09	3,15 ± 0,18[4]	4,11 ± 0,21[5,6]	4,68 ± 0,14[1,2,3]
II	2,03 ± 0,10	3,45 ± 0,12[4]	4,46 ± 0,19[5,6]	4,79 ± 0,31[1,2,3]
III	2,01 ± 0,14	3,21 ± 0,16[4]	4,37 ± 0,23[5,6]	4,71 ± 0,10[1,2,3]
Социальное функционирование				
I	2,10 ± 0,06	3,18 ± 0,14[4]	4,57 ± 0,17[5,6]	4,81 ± 0,03[1,2,3]
II	2,12 ± 0,13	3,21 ± 0,12[4]	4,41 ± 0,09[5,6]	4,77 ± 0,10[1,2,3]
III	2,09 ± 0,11	3,41 ± 0,21[4]	4,52 ± 0,15[5,6]	4,89 ± 0,07[1,2,3]
Комплекс опасения выхода в окружающую среду из дома				
I	1,81 ± 0,07	3,12 ± 0,10[47]	4,58 ± 0,25[5,6]	5,00 ± 0,00[1,2,3]
II	1,75 ± 0,18	3,30 ± 0,21[4]	4,61 ± 0,28[5,6]	5,00 ± 0,00[1,2,3]
III	1,80 ± 0,12	3,27 ± 0,32[4]	4,63 ± 0,18[5,6]	5,00 ± 0,00[1,2,3]
Личностная оценка общего состояния здоровья				
I	1,49 ± 0,13	2,51 ± 0,24[4]	3,43 ± 0,09[5,6]	4,12 ± 0,12[1,2,3]
II	1,57 ± 0,21	2,50 ± 0,22[4]	3,35 ± 0,11[5,6]	4,31 ± 0,30[1,2,3]
III	1,76 ± 0,07	2,66 ± 0,27[4]	3,64 ± 0,10[5,6]	4,22 ± 0,23[1,2,3]

Примечания: [1] – достоверность различий при $p < 0,01$ между значениями в начале исследования и контрольными. [2] – достоверность различий при $p < 0,01$ между значениями через 6 месяцев и контрольными. [3] – достоверность различий при $p < 0,01$ между значениями через 12 месяцев и контрольными. [4] – достоверность различий при $p < 0,01$ между значениями в начале исследования и через 6 месяцев. [5] – достоверность различий при $p < 0,01$ между значениями в начале исследования и через 12 месяцев. [6] – достоверность различий при $p < 0,01$ между значениями через 6 и 12 месяцев исследования. [7] – достоверность различий при $p < 0,01$ между значениями в I и во II клинической группе на одном этапе исследования. [8] – достоверность различий при $p < 0,01$ между значениями в I и в III клинической группе на одном этапе исследования. [9] – достоверность различий при $p < 0,01$ между значениями во II и в III клинической группе на одном этапе исследования.

Анализируя данные, приведенные в таблице, можно сделать вывод, что в динамике наблюдения во всех клинических группах значения балльной оценки жизненной активности, социального функционирования, комплекса опасения выхода в окружающую среду, личностной оценки общего состояния здоровья были достоверно ($p < 0,01$) ниже контрольных показателей.

У пациентов всех клинических групп значения балльной оценки жизненной активности, социального функционирования, комплекса опасения выхода в окружающую среду, личностной оценки общего состояния здоровья через 6 месяцев наблюдения были выше ($p < 0,01$), чем в начале исследования.

Через 12 месяцев наблюдения значения балльной оценки жизненной активности, социального функционирования, комплекса опасения выхода в окружающую среду, личностной оценки общего состояния здоровья были достоверно ($p < 0,01$) у пациентов перенесших, ампутацию нижней конечности на уровне бедра, отмечались выше ($p < 0,01$), чем в начале и через 6 месяцев исследования.

Мы не выявили достоверной ($p < 0,01$) разницы между значениями балльной оценки психологических ограничений среди обследованных, входящих в I, II, и III клинические группы, на одном этапе исследования в динамике наблюдения.

Выводы

1. В ходе исследования не выявлено влияние типа конституции на выраженность психологических нарушений, возникающих у мужчин зрелого возраста после перенесённой ампутации нижней конечности на уровне бедра.

2. У ампутантов со всеми типами конституции на протяжении исследования значения балльной оценки выраженности психологических ограничений жизненной активности, социального функционирования, комплекса опасения выхода в окружающую среду, личностной оценки общего состояния здоровья были всегда ниже, чем в контрольных группах. Следовательно, возникающие у мужчин зрелого возраста после перенесённой травматической ампутации нижней конечности на уровне бедра психологические ограничения могут отрицательно влиять на результаты их реабилитации в целом. Это обуславливает необходимость введения в состав стандартных реабилитационных мероприятий у данного контингента больных психотерапии, направленной на нивелирование возникающих у них психологических ограничений.

Список литературы

1. Мальчевский В.А. Итоги апробации комплексной системы оценки результатов реабилитационных мероприятий у больных с последствиями геморрагического инсульта проживающих в условиях Севера и Крайнего Севера / В.А. Мальчевский, В.Н. Филимонов, С.А. Петров // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9, Ч. 6. – С. 1049–1052.

2. Мальчевский В.А. Итоги апробации комплексной системы оценки результатов реабилитационных мероприятий у пациентов перенесших ампутацию нижней конечности на уровне бедра в условиях Севера и Крайнего Севера / В.А. Мальчевский, М.С. Мазаев, С.А. Петров // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4, Ч. 3. – С. 556–559.

3. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова Ю.Л. Шевченко. – М., 2007. – 320 с.

4. Филимонов В.Н. Динамика значений индексных показателей у больных с последствиями геморрагического инсульта, проживающих в условиях севера и крайнего севера / В.Н. Филимонов, В.А. Мальчевский, С.А. Петров // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7, Ч. 2. – С. 372–375.

5. Филимонов В.Н. Влияние типа конституции на функциональное состояние нервной системы у больных в восстановительном периоде после перенесённого геморрагического инсульта проживающих в условиях Севера и Крайнего Севера / В.Н. Филимонов, В.А. Мальчевский, С.А. Петров // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7, Ч. 3. – С. 574–577.

6. Филимонов В.Н. Динамика значений оценки психологических ограничений у больных с последствиями геморрагического инсульта, проживающих в условиях севера и крайнего севера / В.Н. Филимонов, В.А. Мальчевский, С.А. Петров // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7, Ч. 3. – С. 578–581.

7. Шапорев Д.Ю. Оптимизация восстановительного лечения больных с ампутацией бедра: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 22 с.

References

1. Mal’chevskij V.A., Filimonov V.N., Petrov S.A. Fundamental’nye issledovanija, 2013, no. 9, Vol. 6, pp. 1049–1052.

2. Mal’chevskij V.A., Mazaev M.S., Petrov S.A. Fundamental’nye issledovanija, 2014, no. 4, Vol. 3, pp. 556–559.

3. Novik A.A., Ionova T.I., Shevchenko Ju.L. Rukovodstvo po issledovaniju kachestva zhizni v medicine. M., 2007. 320 p.

4. Filimonov V.N., Mal’chevskij V.A., Petrov S.A. Fundamental’nye issledovanija, 2014, no. 7, Vol. 2, pp. 372–375.

5. Filimonov V.N., Mal’chevskij V.A., Petrov S.A. Fundamental’nye issledovanija, 2014, no. 7, Vol. 3, pp. 574–577.

6. Filimonov V.N., Mal’chevskij V.A., Petrov S.A. Fundamental’nye issledovanija, 2014, no. 7, Vol. 3, pp. 578–581.

7. Shaporev D.Ju. Optimizacija vosstanovitel’nogo lechenija bol’nyh s amputaciej bedra: Avtoref. dis. kand. med. nauk. M., 2005. 22 p.

Рецензенты:

Прокопьев Н.Я., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Тюменский государственный университет» Министерства образования и науки России, г. Тюмень;

Дуров А.М., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Тюменский государственный университет» Министерства образования и науки России, г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 02.12.2014.

УДК 617.711 – 002 : 615.2

ВЛИЯНИЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ ОТСЛОЙКЕ СЕТЧАТКИ

Малышев А.В., Порханов В.А., Аль-Рашид З.Ж., Лысенко О.И.

ГБУЗ «Краснодарская краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, e-mail: jak-7@mail.ru

Цель работы – оценка качества жизни (КЖ) при проведении витрэктомии у пациентов с отслойкой сетчатки (ОС). Всего было обследовано 67 пациентов, которым было проведено оперативное лечение ОС. Состояние КЖ пациентов оценивалось по опроснику VFQ-25 до операции, а также спустя 1 неделю и 6 месяцев от ее проведения. При исследовании показателя КЖ до операции у пациентов отмечали достоверное по отношению к группе контроля снижение суммарного индекса КЖ в среднем на 35% ($p < 0,001$). В отдаленном послеоперационном периоде фиксировалось прогрессивное увеличение суммарного индекса КЖ и зрительных функций пациентов. Проведение витрэктомии для лечения отслойки сетчатки улучшает состояние зрительных функций и качество жизни пациентов. При проведении оперативного лечения отслойки сетчатки показатели качества жизни целесообразно исследовать однократно в отдаленном послеоперационном периоде спустя 3–6 месяцев от выполнения операции после полного завершения послеоперационной зрительной и связанной с нею социальной реабилитации больного.

Ключевые слова: стекловидное тело, отслойка сетчатки, качество жизни, витрэктомия

THE IMPACT OF SURGICAL TREATMENT ON QUALITY OF LIFE IN RETINAL DETACHMENT

[1]Malyshev A.V., [1]Porkhanov V.A., [1]AlRashid Z.Z., [1]Lysenko O.I.

[1]GBUZ «Krasnodar Regional Clinical Hospital № 1 prof. Ochapovsky» Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, e-mail: jak-7@mail.ru

Purpose – assessment of quality of life during vitrectomy in patients with retinal detachment. Methods. All Were examined 67 patients who underwent surgical treatment of retinal detachment. State of quality of life was assessed by questionnaire VFQ-25 before surgery and at 1 week and 6 months of its implementation. In the study of quality of life indicators in patients before surgery had significantly relative to the control group, reduction of the total quality of life index by an average of 35% ($p < 0,001$). In the late postoperative period recorded a progressive increase in the total index of quality of life and visual function of patients. Vitrectomy to treat the retinal detachment improves the visual function and quality of life of patients. During the surgical treatment of retinal detachment indicators of quality of life appropriate to examine once in the late postoperative period, after 3–6 months of operation, after the completion of postoperative visual and related social rehabilitation of patients.

Keywords: corpus vitreous, retinal detachment, quality of life, vitrectomy

По данным различных авторов, ежегодные показатели инвалидизации пациентов с ОС достигают 2–9% [1, 2, 3]. При своевременно проведенном оперативном лечении с использованием новейших микроинвазивных методик анатомическое прилегание сетчатки обычно достигается в 90–95% случаев. Однако у 30% прооперированных пациентов острота зрения остается на достаточно низком уровне (0,4 или ниже), а послеоперационный период характеризуется развитием воспалительных и пролиферативных процессов в стекловидном теле (СТ) и длительным временем реабилитации [5, 8, 9].

Начало XXI века ознаменовалось значительным ростом числа медицинских публикаций, посвященных оценке качества жизни (КЖ), в том числе у пациентов с различными глазными заболеваниями [10]. Одним из самых распространенных офтальмологических опросников для оценки КЖ является NEI–VFQ (NEI–VFQ – National Eye Institute Visual Function Questionnaire). Он был разработан в середине 90–х годов прошлого века учеными Национального Института Глаза (National Eye Institute, США) и включает 51 вопрос [11]. В последующем были предложены сокращенные варианты опросника VFQ, состоящие из 25 или 39 вопросов, которые нашли широкое применение при исследовании пациентов с возрастной макулярной дегенерацией, диабетической ретинопатией, ретинитами различной этиологии, глаукомой, катарактой и т.д. [10].

В последние годы за рубежом опубликовано большое количество работ, посвященных исследованию КЖ пациентов при проведении различных видов офтальмологических хирургических вмешательств, в том числе и при ОС [4, 6]. В исследовании японских авторов установлена зависимость между уровнем КЖ пациентов и сохранностью функции контрастной чувствительности в послеоперационном периоде [7].

В связи с этим **целью** нашего исследования явилась оценка качества жизни при проведении витрэктомии у пациентов с отслойкой сетчатки.

Материал и методы исследования

Всего было обследовано 67 пациентов (67 глаз) в возрасте от 38 до 72 лет (средний возраст составил 54,3 ± 17,8 года) с ОС различной этиологии. Распределение обследованных пациентов по половому признаку показало подавляющее преобладание мужчин (49 пациентов, 73,1%) по сравнению с женщинами (18 пациентов, 26,9%). Критериями исключения из исследования служили наличие у пациентов сахарного диабета или тяжелой системной сопутствующей патологии (цирроз печени, терминальные стадии почечной недостаточности и т.д.). В анамнезе у пациентов наиболее часто встречались: миопия высокой степени (26 пациентов, 38,8%), травма глазного яблока (12 пациентов, 17,9%) и хориоретинальные дистрофии (10 пациентов, 14,9%). Оперативное вмешательство включало проведение стандартной трехпортовой витрэктомии с применением инструментов калибра 25–29 Ga, по показаниям осуществляли эндоскопическую лазеркоагуляцию сосудов сетчатки. Интраоперационно проводили контрастирование суспензией кортикостероида кортикальных слоев СТ, их удаление, а также, в зависимости от показаний, удаление кровяного сгустка, шварт, тракций, внутренней пограничной мембраны сетчатки с применением ретинального красителя. Для расправления сетчатки применяли введение перфтордекалина, который в конце операции заменяли на газовоздушную смесь.

В зависимости от особенностей проводимого лечения все пациенты методом случайной выборки были разделены на 3 группы. В I группе ($n = 23$) при проведении оперативного лечения использовались сбалансированные солевые растворы (Balansed Salt Solution – BSS) без антиоксидантов и не проводилось дополнительное назначение антиоксидантных препаратов *per os*; во II группе ($n = 24$) при проведении оперативного вмешательства использовались BSS с антиоксидантами (глутатионом) – BSS plus; в III группе ($n = 20$) – в послеоперационном периоде дополнительно *per os* назначались антиоксидантные препараты сроком на 3 месяца.

Методы обследования пациентов включали визометрию, тонометрию, биомикроскопию передних и задних отделов глаза с помощью бесконтактных линз, в том числе и на фоне медикаментозного мидриаза, а также ультразвуковое сканирование глазного яблока и витреальной полости в частности. Дополнительно всем пациентам проводилось исследование качества жизни на основании сокращенного русифицированного варианта опросника VFQ-25. Как следует из названия, опросник VFQ-25 включает 25 вопросов, разделенных по 12 основным разделам: общее состояние здоровья (ОСЗ), общая оценка зрения (ООЗ), глазная боль (ГБ), зрительные функции вблизи (ЗФБ), зрительные функции вдали (ЗФД), социальное функционирование (СФ), психическое здоровье (ПЗ), ролевые трудности (РТ), зависимость от посторонней помощи (ЗПП), вождение автомобиля (ВА), цветовое зрение (ЦЗ), периферическое зрение (ПЗр). В каждой из шкал числовой показатель выражался в пределах от 0 до 100 баллов и тем самым отражал процентное отношение к максимально возможному позитивному результату. Исходя из отдельных результатов по всем разделам, за исключением ОСЗ, рассчитывали общий показатель тестирования (ОПТ), соответствующий показателю VFQ-25 Composite. Исследования выполняли до операции, а также спустя 1 неделю и 6 месяцев от ее проведения.

Группу контроля составили 20 пациентов соответствующего возраста и пола, социально-культурной и национальной принадлежности, не имеющих показаний к оперативному лечению витреальной полости.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с помощью пакета прикладных программ статистического анализа AnalystSoft, BioStat 2007.

Результаты исследования и их обсуждение

Основной жалобой пациентов на момент обращения к врачу являлось выраженное снижение остроты зрения. Для уточнения характера возникших нарушений всем пациентам с ОС проводилось УЗИ, которое позволило оценить размеры, форму, расположение и подвижность отслойки, а также выявить сопутствующие изменения глазного яблока. Из сопутствующей патологии глаза почти у 1/2 пациентов отмечали наличие начальных субкортикальных помутнений хрусталика. Следует учитывать, что у части пациентов адекватный осмотр глазного дна был затруднен из-за экранирующего действия отслоенной сетчатки, шварт, внутриглазного кровоизлияния и т.д.

После проведения оперативного вмешательства в ранние сроки (через 1 неделю) практически не наблюдалось увеличения остроты зрения по отношению к исходным данным ($p > 0,05$), что было связано с введением в полость глазного яблока различных заменителей СТ. В отдаленном периоде послеоперационного наблюдения, спустя 6 месяцев, отмечалось достоверное повышение остроты зрения по сравнению с первоначальными значениями ($p < 0,001$). Наиболее высокие конечные показатели визометрии наблюдались во II группе, минимальные значения были у пациентов I группы, дополнительно не получавших антиоксидантную терапию. Также в отдаленные сроки после оперативного вмешательства оценивалась частота развития/прогрессирования катаракты в различных группах. Минимальное прогрессирование катаракты наблюдалось у пациентов II группы (в послеоперационном периоде возникла только у 4 человек), в I группе отмечалось увеличение частоты встречаемости катаракты в 1,7 раз (с 47,8 до 82,6%), в III группе – в 1,5 раза (с 5 до 85%). При исследовании показателя КЖ до операции у пациентов с ОС отмечали достоверное по отношению к группе контроля снижение суммарного индекса ОПТ более чем на 35% ($p < 0,001$). В раннем после-

операционном периоде ОПТ незначительно возрастал по сравнению с исходными данными, в основном за счет увеличения количественных значений отдельных показателей, но также достоверно отличался от уровня нормы ($p < 0,001$). При тестировании спустя 6 месяцев фиксировалось прогрессивное увеличение ОПТ, который при этом достигал значений группы контроля только у пациентов II группы ($p > 0,05$) (табл. 1). При сопоставлении данных ОПТ у всех пациентов до операции и в отдаленном послеоперационном периоде отмечалась высокая линейная корреляция показателей (коэффициент корреляции $r = 0,8046$, при $p < 0,001$).

При обследовании перед оперативным вмешательством уменьшение суммарного индекса ОПТ происходило за счет снижения всех входящих в него показателей по отношению к группе контроля ($p < 0,001$), за исключением ГБ. В раннем послеоперационном периоде отмечалось незначительное увеличение значений ООЗ, ЗФБ, ЗФД, ЦЗ и ПЗр с сохранением достоверной разницы по отношению к норме ($p < 0,001$). Показатели ООЗ, ЗФД и ЗФБ сохраняли тенденцию к повышению и в отдаленном послеоперационном периоде, однако во всех группах данные функции не достигали нормальных значений ($p < 0,001$; $p < 0,05$). В то же время спустя 6 месяцев после оперативного вмешательства у больных II группы уровень ЦЗ и ПЗр достигал значений нормы ($p > 0,05$); в остальных группах сохранялось достоверное различие по отношению к группе контроля ($p < 0,05$), несмотря на положительную динамику показателя. Оценка пациентами показателей СФ, ПЗ, ЗПП, РТ и ВА в раннем послеоперационном периоде практически не отличалась от первоначальных данных, что мы связываем, прежде всего, с невозможностью уловить весь спектр изменений КЖ в ограниченных условиях стационара. В отдаленном послеоперационном периоде отмечалось практически полное восстановление показателей СФ, ПЗ и ЗПП у всех пациентов по отношению к группе контроля ($p > 0,05$). Показатели РТ и ВА даже в отдаленном послеоперационном периоде не достигали значений нормы во всех трех группах ($p < 0,001$; $p < 0,05$). Из всех составляющих индекса ОПТ только показатель ГБ достоверно не отличался от нормы как до операции, так и в послеоперационном периоде ($p > 0,05$) (таблица).

Динамика качества жизни у пациентов с ОС при проведении витрэктомии (M ± m)

Показатель	I группа (n = 23)			II группа (n = 24)			III группа (n = 20)			Контроль (n = 20)
	До операции	1 нед.	6 мес.	До операции	1 нед.	6 мес.	До операции	1 нед.	6 мес.	
ОСЗ	39,2 ± 16,4*	41,8 ± 17,5*	50,5 ± 15,8***	38,1 ± 13,6*	40,7 ± 12,9*	51,4 ± 14,2***	37,3 ± 11,5*	39,8 ± 15,5*	50,6 ± 15,3***	60,4 ± 18,0
ООЗ	38,4 ± 14,9*	43,4 ± 16,5*	60,2 ± 15,4*	39,5 ± 11,9*	44,8 ± 17,6*	70,5 ± 15,8**	38,4 ± 17,9*	41,5 ± 16,8*	62,4 ± 14,3*	82,3 ± 14,6
ГБ	78,3 ± 15,5***	76,8 ± 14,9***	79,4 ± 13,6***	76,7 ± 14,8***	76,3 ± 17,1***	79,2 ± 10,6***	78,5 ± 13,2***	76,0 ± 16,4***	77,1 ± 15,4***	84,8 ± 12,2
ЗФБ	43,8 ± 11,4*	54,3 ± 16,4*	60,4 ± 13,6*	42,9 ± 12,5*	53,7 ± 15,9*	68,6 ± 14,3**	45,3 ± 16,1*	53,2 ± 11,8*	63,5 ± 14,9*	81,8 ± 14,1
ЗФД	45,6 ± 17,4*	55,1 ± 12,8*	63,5 ± 14,9*	44,8 ± 10,2*	53,6 ± 15,0*	71,4 ± 15,6**	45,9 ± 12,9*	55,2 ± 15,1*	65,9 ± 14,7*	83,3 ± 13,5
СФ	60,9 ± 17,6*	61,3 ± 13,9*	83,4 ± 18,5***	62,1 ± 15,4*	64,0 ± 14,2*	86,7 ± 16,5***	60,3 ± 11,6*	61,4 ± 15,2*	83,8 ± 17,6***	92,9 ± 11,1
ПЗ	57,2 ± 17,4*	60,8 ± 13,9*	80,4 ± 16,9***	58,1 ± 17,2*	59,4 ± 13,8*	85,6 ± 10,7***	59,4 ± 12,8*	62,3 ± 16,1*	81,6 ± 16,2***	89,6 ± 13,4
РТ	49,8 ± 15,2*	52,4 ± 12,1*	66,9 ± 14,8*	50,9 ± 14,4*	53,6 ± 16,7*	72,5 ± 10,2**	50,6 ± 14,9*	54,8 ± 10,5*	69,4 ± 13,6**	84,7 ± 15,0
ЗПП	66,4 ± 14,7*	68,2 ± 11,5*	87,5 ± 17,4***	67,5 ± 10,1*	69,4 ± 12,3*	88,6 ± 17,5***	65,8 ± 13,9*	65,9 ± 14,6*	87,9 ± 16,0***	96,4 ± 10,2
ВА	51,9 ± 12,4*	50,7 ± 14,6*	62,4 ± 13,6*	51,7 ± 16,0*	50,9 ± 13,5*	68,3 ± 12,1**	50,6 ± 11,4*	50,9 ± 12,7*	64,8 ± 14,2*	80,3 ± 12,3
ЦЗ	64,7 ± 11,8*	69,1 ± 17,6*	77,2 ± 15,4*	62,5 ± 16,7*	72,6 ± 14,0*	87,3 ± 16,9***	62,3 ± 13,5*	70,4 ± 14,9*	79,5 ± 14,6*	95,2 ± 10,2
ПЗр	52,9 ± 17,4*	63,7 ± 15,8*	68,2 ± 14,1*	50,6 ± 12,8*	65,9 ± 11,3*	79,1 ± 13,5***	51,4 ± 13,7*	63,1 ± 15,2*	72,1 ± 13,7**	86,9 ± 19,4
ОПТ	56,4 ± 13,3*	59,9 ± 15,2*	71,7 ± 12,7*	55,8 ± 12,4*	60,5 ± 16,4*	78,1 ± 16,9***	55,3 ± 15,7*	59,6 ± 14,5*	73,4 ± 14,2**	87,4 ± 13,2

Примечания: n – количество пациентов;
$p < 0,001$; ** $p < 0,05$; *** $p > 0,05$ – достоверность различий по сравнению с результатами, полученными в группе контроля.

В последние годы отмечается большой интерес к изучению КЖ в медицине и, в частности, в офтальмологии. Исследования, проведенные к настоящему времени, выявили значительное влияние патологии зрения на уровень КЖ пациента, сравнимое с развитием угрожающих жизни заболеваний – сердечно-сосудистых, онкологических и т.д. [10, 11]. Следует отметить, что очень короткий срок, который использовался нами для первой оценки КЖ после операции (1 неделя), не позволил больным определиться в изменениях качества зрительных и социальных функций, поскольку

проведение оперативного вмешательства при ОС даже в современных условиях относительно минимального травматизма требует определенного восстановительного периода. Поэтому оптимальным мы считаем исследование КЖ не в раннем послеоперационном периоде, а по прошествии определенного количества времени (3–6 месяцев), которое необходимо больному для полной оценки изменившегося состояния его здоровья и связанных с этим социальных и поведенческих возможностей.

Выводы

1. Развитие отслойки сетчатки приводит к достоверному снижению всех аспектов качества жизни больного, как непосредственно связанных со зрительными функциями, так и отражающих общее состояние здоровья.

2. Оптимальным в отношении функциональных результатов и достижения высокого уровня качества жизни в послеоперационном периоде является применение во время хирургического вмешательства средств антиоксидантной защиты, которое имеет преимущество как по сравнению с традиционным способом лечения, так и с системным назначением антиоксидантных препаратов.

3. При проведении оперативного лечения отслойки сетчатки показатели качества жизни целесообразно исследовать однократно в отдаленном послеоперационном периоде, спустя 3–6 месяцев от выполнения операции, после полного завершения послеоперационной зрительной и связанной с нею социальной реабилитации больного.

4. Раннее оперативное лечение отслойки сетчатки приводит не только к достижению оптимальных функциональных результатов, но и положительно влияет на сохранение высокого уровня качества жизни, препятствуя формированию у пациента негативной психической доминанты при длительном течении заболевания.

Список литературы

1. Кривошеина О.И. Локальные и системные нарушения иммунитета при пролиферативной витреоретинопатии // Вестн. офтальмол. – 2007. –№ 4. – P. 51–54.

2. Berman E.R., Michaelson J.C.: The chemical composition of the human vitreous body as related to age and myopia // Exp. Eye Res. – 1964. – Vol. 3. – P. 9–15.

3. Coppe A.M., Lapucci G. Posterior vitreous detachment and retinal detachment following cataract extraction // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2008. – № 19. – P. 239–242.

4. Fabian I.D., Abudy A., Kinori M., Skaat A., Glovinsky Y., Farkash I., Zohar J., Moisseiev J. Diagnosis of posttraumatic stress disorder after surgery for primary rhegmatogenous retinal detachment. Retina. – 2013 Jan. – № 33(1). – P. 111–9.

5. Ghazi N.G., Green W.R. Pathology and pathogenesis of retinal detachment // Eye. – 2002. – № 16. – P. 411–421.

6. Mozaffarieh M., Krepler K., Heinzl H., Sacu S., Wedrich A. Visual function, quality of life and patient satisfaction after ophthalmic surgery: a comparative study // Ophthalmologica. – 2004 Jan-Feb. – № 218(1). – P. 26–30.

7. Okamoto F., Okamoto Y., Hiraoka T., Oshika T. Vision-related quality of life and visual function after retinal detachment surgery // Am J Ophthalmol. – 2008 Jul. – № 146(1). – P. 85–90.

8. Schwartz SG, Flynn HW. Pars plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment. Clin Ophthalmol. 2008 Mar;2(1):57-63.

9. Sun Q., Sun T., Xu Y., Yang X.L., Xu X., Wang B.S., Nishimura T., Heimann H. Primary vitrectomy versus scleral buckling for the treatment of rhegmatogenous retinal detachment: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials // Curr Eye Res. – 2012 Jun. – № 37(6). – P. 492–9.

10. Whitehouse R. Measure of outcome in current clinical trials of eyecare // NIH. – 2001. – P. 98–201.

11. Yelin E. Measuring Functional Capacity of Persons with Disabilities in Light of Emerging Demands in the Workplace // NAP. – 1999. – P. 100–161.

References

1. Krivosheina O.I. Lokal'nye i sistemnye narushenija immuniteta pri proliferativnoj vitreoretinopatii [Local and systemic immune dysfunction in proliferative vitreoretinopathy] // Vestnik oftal'mologii [Gazette ophthalmology], 2007, no. 7, pp. 51–54.

2. Berman E.R., Michaelson J.C.: The chemical composition of the human vitreous body as related to age and myopia // Exp. Eye Res., 1964,Vol. 3, pp. 9–15.

3. Coppe A.M., Lapucci G. Posterior vitreous detachment and retinal detachment following cataract extraction // Curr. Opin. Ophthalmol. 2008. 19. 239–242.

4. Fabian ID, Abudy A, Kinori M, Skaat A, Glovinsky Y, Farkash I, Zohar J, Moisseiev J. Diagnosis of posttraumatic stress disorder after surgery for primary rhegmatogenous retinal detachment. Retina. 2013 Jan; 33(1): 111–9.

5. Ghazi N.G., Green W.R. Pathology and pathogenesis of retinal detachment // Eye. 2002. 16. 411–421.

6. Mozaffarieh M., Krepler K., Heinzl H., Sacu S., Wedrich A. Visual function, quality of life and patient satisfaction after ophthalmic surgery: a comparative study. Ophthalmologica. 2004 Jan-Feb; 218(1): 26–30.

7. Okamoto F., Okamoto Y., Hiraoka T., Oshika T. Vision-related quality of life and visual function after retinal detachment surgery. Am J Ophthalmol. 2008 Jul; 146(1): 85–90.

8. Schwartz S.G., Flynn HW. Pars plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment. Clin Ophthalmol. 2008 Mar; 2(1): 57–63.

9. Sun Q., Sun T., Xu Y., Yang X.L., Xu X., Wang B.S., Nishimura T., Heimann H. Primary vitrectomy versus scleral buckling for the treatment of rhegmatogenous retinal detachment: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Curr Eye Res. 2012 Jun; 37(6): 492–9.

10. Whitehouse R. Measure of outcome in current clinical trials of eyecare // NIH. 2001. pp. 98–201.

11. Yelin E. Measuring Functional Capacity of Persons with Disabilities in Light of Emerging Demands in the Workplace // NAP. 1999. pp.100–161.

Рецензенты:

Быков И.М., д.м.н., профессор, декан стоматологического факультета, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар;

Туманова А.Л., д.м.н., профессор кафедры «Физиология», Сочинский институт (филиал) ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Сочи.

Работа поступила в редакцию 24.11.2014.

УДК 616.36 – 001 – 092.98

АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ПОТОМСТВА САМОК КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ АЛКОГОЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ОНТОГЕНЕЗА

Мальгина Т.Д., Брюхин Г.В.

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: tatyana-malgina@rambler.ru

Известно, что плазматическая мембрана эритроцитов содержит адренорецепторы. Катехоламины связываются с ними и изменяют агрегационную способность эритроцитов. Существует метод определения адренореактивности эритроцитов (АРЭ), основанный на оценке скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в присутствии адреналина. Известно, что по β-адренореактивности мембраны эритроцитов можно судить об общей адренореактивности организма. В настоящем исследовании обсуждаются проблемы, связанные с адренореактивностью эритроцитов в ответ на различные концентрации адреналина у потомства самок крыс с алкогольным поражением печени. В опытной группе крысам моделировали алкогольную интоксикацию, для чего в течение 3-х месяцев поили только 15% спиртом. Затем самок скрещивали с самцами, получали потомство, которое исследовали на 30-е, 45-е, 60-е сутки онтогенеза. Уровень АРЭ определяли в венозной крови животных по изменению СОЭ в присутствии адреналина в концентрациях от 10^{-5} до 10^{-13} ммоль/л. Рассчитывали среднюю величину отклонений СОЭ от контрольной пробы во всех исследуемых концентрациях адреналина. При понижении СОЭ под воздействием адреналина АРЭ имеет положительный знак– антиагрегационный тип АРЭ, при повышении СОЭ – отрицательный знак, агрегационный тип АРЭ. Внутри каждого типа АРЭ мы выделили 3 степени выраженности АРЭ – слабовыраженную, умеренную и сильную. Результаты исследования демонстрируют отличия агрегатных свойств и адренореактивности эритроцитов потомства опытной и интактной групп животных. На 30-е сутки онтогенеза у опытных крыс наблюдается умеренновыраженная степень агрегационного типа АРЭ. На 45-е и 60-е сутки онтогенеза агрегация имеет слабовыраженную степень. У интактной группы на 30-е и 45-е сутки наблюдается слабовыраженная степень агрегация эритроцитов. На 60-е сутки появляется антиагрегационный тип АРЭ слабовыраженной степени.

Ключевые слова: патология печени, потомство, адренореактивность, агрегация эритроцитов, алкогольное поражение печени

RBC ADRENOREACTIVITY IN PROGENY OF FEMALE RATS WITH EXPERIMENTAL ALCOHOL-INDUCED LIVER INJURY IN DIFFERENT PERIODS OF ONTOGENESIS

Malgina T.D., Bryukhin G.V.

Budget Educational Institution of Higher Professional Education «South Ural State Medicine University», Chelyabinsk, e-mail: tatyana-malgina@rambler.ru

RBC plasma membrane is known to contain adrenoreceptors. Catechol amines bind to them and change RBC aggregation capacity. There is a method of defining RBC adrenoreactivity (RBC-AR) based on evaluation of erythrocyte sedimentation rate (ESR) in the presence of epinephrine. It is known that β-adrenoreactivity of RBC membrane allows of estimating total adrenoreactivity of the body. This research paper discusses problems connected with RBC adrenoreactivity in response to different epinephrine concentrations in progeny of female rats with alcohol-induced liver injury. We modeled alcohol intoxication in rats from experimental group by giving them only 15% alcohol to drink for 3 months. Then we cross-mated females with males and got progeny which was studied on the 30th, 45th and 60th days of ontogenesis. RBC-AR was defined in venous blood by ESR change in the presence of epinephrine in concentrations from 10^{-5} to 10^{-13} μmol/L. We cakculated standard deviations of ESR from control sample for all studied epinephrine concentrations. At ESR decrease upon epinephrine impact RBC-AR has positive sign – antiaggregant type of RBC-AR, at ESR increase it has negative sign, aggregant type of RBC-AR. Within each type of RBC-AR we distinguished 3 degree of RBC-AR manifestation – mild, moderate and strong. Research results show how RBC aggregative properties and adrenoreactivity in progeny of experimental group differ from those in progeny of intact group. On the 30h day of ontogenesis in experimental rats we observe moderate degree of aggregant type of RBC-AR. On the 45th and 60th days of ontogenesis aggregation has a mild degree of manifestation. Intact group has a mild degree of RBC aggregation on the 30th and 45th days. On the 60 day antiaggregant type of RBC-AR with a mild degree of manifestation appears.

Keywords: liver pathology, progeny, RBC adrenoreactivity, RBC aggregation, alcohol-induced liver injury

Важное место в нейрогуморальной регуляции витальных функций организма и гомеостатическом равновесии занимает симпато-адреналовая система. Она опосредует свою деятельность через катехоламины, которые оказывают влияние на метаболические, иммунные процессы, работу нервной системы, стресс и адаптационные процессы [2]. Известно, что плазматическая мембрана эритроцита содержит сложный рецепторный аппарат, важным компонентом которого являются адренорецепторы. Катехоламины и адренергические препараты, связываясь с мембранными рецепторами эритроцитов, изменяют их функциональное состояние, которое можно определить по изменению

агрегационной способности красных клеток [1]. Одним из важных способов косвенного измерения степени агрегации эритроцитов является оценка скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Существует метод определения адренореактивности эритроцитов (АРЭ), основанный на оценке СОЭ в присутствии адреналина, который при контакте с мембранными рецепторами приводит к уменьшению агрегации эритроцитов [9]. Проведены исследования, позволяющие считать β-адренореактивность мембраны эритроцитов системным маркёром адренореактивности организма в целом [5]. В литературе описаны различные способы изучения влияния адренергических веществ на мембрану эритроцитов на фоне их блокады β-адренорецепторов по изменению СОЭ у людей с различной патологией. Выявлено, что при активации симпато-адреналовой системы, сопровождающейся появлением в циркулирующей крови катехоламинов, наблюдается десенситизация мембранных рецепторов эритроцитов, которая сопровождается увеличением их адренореактивности и снижением адренореактивности организма в целом. При снижении в крови медиаторов адренореактивность эритроцитарной мембраны снижается, а адренореактивность организма увеличивается [5].

В связи с вышесказанным **целью** нашего эксперимента явился анализ адренореактивности эритроцитов у потомства самок крыс с экспериментальным поражением печени.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на белых лабораторных беспородных крысах-самках (60 взрослых половозрелых самок) и их потомстве на 30-е, 45-е и 60-е сутки постнатального развития (всего 60 крысят из 30 помётов). Для достижения поставленной цели в группе исследования моделировалась хроническая алкогольная интоксикация [3]. Предварительно крысы распределялись на предпочитающих этанол и только воду, что позволило использовать их для моделирования алкоголизма [4]. Хроническую алкогольную интоксикацию осуществляли 15% раствором этанола, который был единственным источником жидкости для самок в течение трёх месяцев. По окончании этого срока алкоголизацию прекращали, животных скрещивали с интактными самцами, получали потомство. Контрольная группа крыс в течение 3-х месяцев получала питьевую воду. Все животные содержались в виварии при естественном освещении, с соблюдением стандартов температурного и пищевого режимов, со свободным доступом к стандартному рациону и поилкам. Работа с экспериментальными животными проводилась в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием лабораторных животных», утверждёнными приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.77. Исследования проходили с учётом суточных и сезонных колебаний. Животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Повреждение печени у половозрелых самок крыс подтверждали на основании характерных морфологических (жировая дистрофия гепатоцитов, расширение синусоидных капилляров, дискомплексация гепатоцитов, умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы печени), биохимических (увеличение сывороточных трансаминаз, уровней общего и прямого билирубина, гамма-глобулина) и иммунологических изменений (титр противопечёночных антител 1:64 и 1:128) показателей.

Для определения АРЭ готовили раствор адреналина на физиологическом растворе 0,9% в концентрациях от 10^{-5} до 10^{-13} ммоль/л [10]. Цитратную венозную кровь разливали по 0,5 мл в 6 пробирок. Для проведения адренозависимой СОЭ в 5 пробирок с кровью добавляли по 0,05 мл раствора адреналина соответствующей концентрации (10^{-5}, 10^{-7}, 10^{-9}, 10^{-11}, 10^{-13} ммоль/л). Для определения контрольной СОЭ в 1 пробирку добавляли 0,05 мл физиологического раствора. Полученную смесь из каждой пробирки набирали в капилляр Панченкова до отметки «0» в объёме 0,1 мл, ставили капилляры в штатив и определяли результат СОЭ через 1 час. Значения АРЭ рассчитывали по разнице отклонения СОЭ каждой концентрации адреналина от исходного контрольного значения. Итоговый результат АРЭ представляли в виде среднего значения суммы отклонений СОЭ во всех концентрациях адреналина. При снижении в присутствии адреналина показателя СОЭ относительно контрольного значения АРЭ имеет положительный знак – агрегация эритроцитов уменьшается. При повышении экспериментальной СОЭ относительно исходного контрольного уровня – значения АРЭ с отрицательным знаком, т.е. агрегация усиливается [10]. Полученные результаты были обработаны на компьютере с использованием программы Statistica SPSS версия 17.0. Учитывая небольшую выборку животных, достоверность полученных результатов определяли при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Кровь, несмотря на константу своего химического и морфологического состава, является одним из ранних убедительных маркёров происходящих в организме преобразований под действием различных физиологических и патологических процессов. Под воздействием стрессовых факторов наблюдается выработка клетками мозгового слоя надпочечников катехоламинов и их выделение симпатической нервной системой [8]. Эффекты катехоламинов оказывают влияние практически на все функции организма. В первую очередь эритроциты и другие форменные элементы крови соприкасаются с адреналином и норадреналином, которые могут оказывать влияние на эти клетки. В результате при взаимодействии катехоламинов с мембранными рецепторами красных клеток могут изменяться реологические характеристики крови [6]. Адекватным методом оценки реологических свойств крови является изучение адренореактивности эритроцитов.

Согласно данным литературы, адренореактивность мембраны эритроцитов можно считать системным показателем адренореактивности организма [5].

Выделяют 3 типа АРЭ [10], в т.ч. антиагрегационный – когда средние значения отклонений СОЭ от исходного уровня имеют положительный знак, т.е. после внесения адреналина значения СОЭ были ниже контрольного уровня СОЭ; при агрегационном типе средние отклонения СОЭ от исходного уровня имеют отрицательный знак, т.е. после внесения адреналина значения СОЭ были выше контрольного уровня; ареактивный тип – отсутствуют значимые отклонения СОЭ от контрольного значения СОЭ при добавлении вышеуказанных концентраций адреналина. Оценка функционального состояния эритроцитов проводится по степени выраженности АРЭ с учётом знака: плюс при снижении величины СОЭ, минус – при увеличении СОЭ.

Очевидно, что адреналин может вызывать как снижение, так и рост агрегации эритроцитов, в зависимости от чувствительности их мембранных рецепторов [6]. В ходе исследования нами были выявлены возрастные различия наблюдаемых показателей в исследуемых группах. Полученные результаты отражены в таблице.

Адренореактивность эритроцитов у потомства матерей с экспериментальным хроническим алкогольным поражением печени на разных этапах онтогенеза.

Группа / Показатель	30-й день		45-й день		60-й день	
	Контроль (n = 10)	Опыт (n = 10)	Контроль (n = 10)	Опыт (n = 10)	Контроль (n = 10)	Опыт (n = 10)
АРЭ, балл	2,06 ± 0,35	7,9 ± 0,42*	1,2 ± 0,07	3,1 ± 0,46*	1,75 ± 0,02	2,06 ± 0,06*
Тип АРЭ	Агрегационный	Агрегационный	Агрегационный	Агрегационный	Антиагрегационный	Агрегационный
Степень выраженности АРЭ	–1	–2	–1	–2	+1	–1

Примечание. * – результат статистически достоверен по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

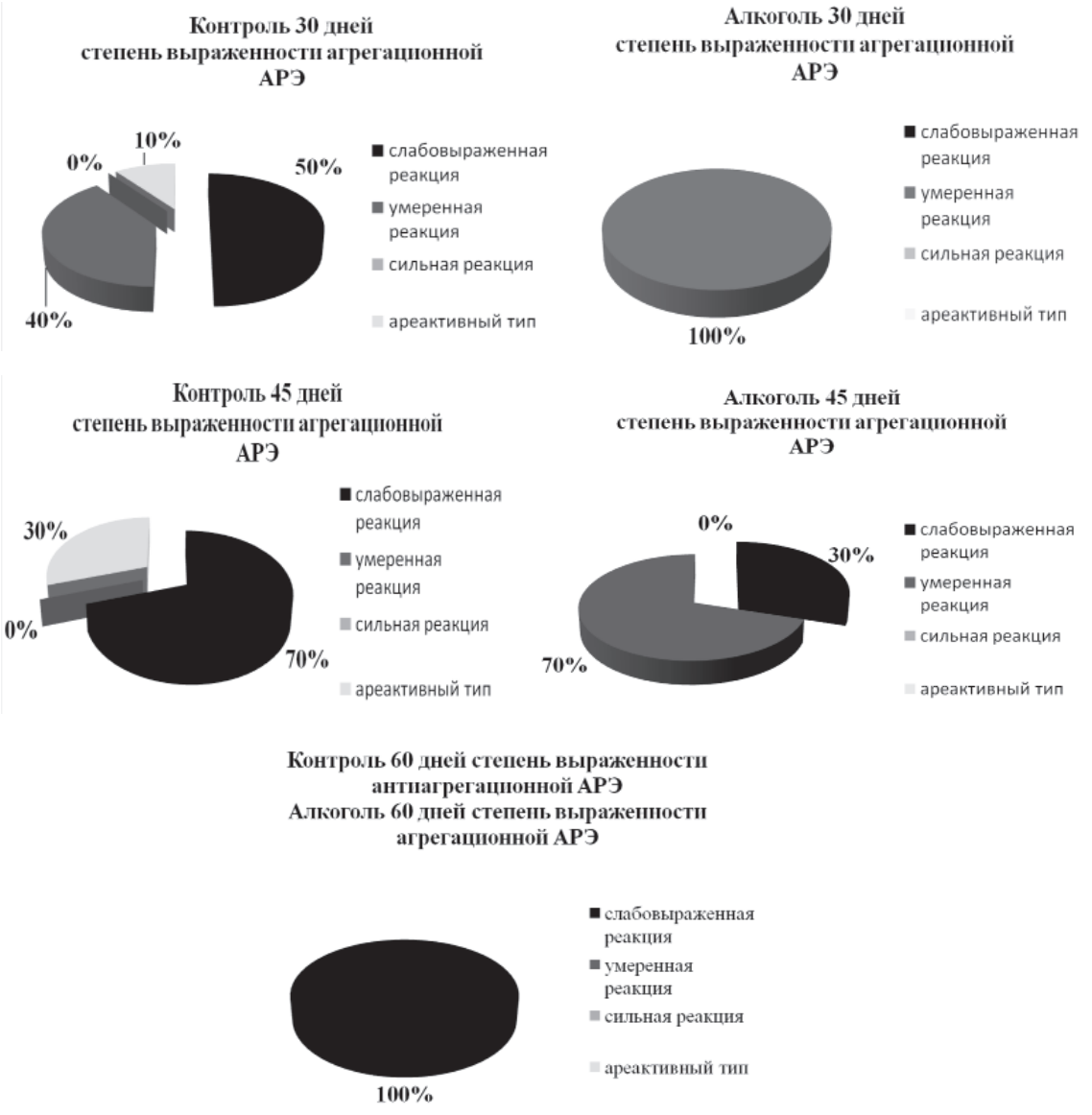
Анализ полученных нами данных показывает, что адреналин на 30-е сутки онтогенеза приводит к росту агрегации эритроцитов у потомства в обеих группах, причем у алкогольной группы агрегация в 3,8 раза выше, чем у контрольной группы. На 45-е сутки жизни крыс наблюдается аналогичная склонность эритроцитов обеих групп к агрегации в присутствии адреналина, причём АРЭ опытной группы в 2,6 раза превосходит АРЭ интактной группы. Яркие достоверные различия наблюдаются у потомства на 60-й день онтогенеза. У крыс контрольной группы в динамике онтогенеза проявляются изменения АРЭ противоположной направленности. Появляется АРЭ антиагрегационного типа, т.е. агрегация эритроцитов в присутствии адреналина на этом сроке снижается, прослеживается позитивная реакция в реологической картине крови по сравнению с 30-ми и 45-ми сутками. Наблюдаемое нами усиление агрегации эритроцитов у потомства в обеих исследуемых группах на 30-е и 45-е сутки можно считать признаком патологического процесса. Вместе с тем существует понятие о компенсаторной гиперагрегации эритроцитов, когда ухудшение некоторых показателей может являться благоприятным признаком и предшествовать последующему улучшению состояния [7]. В подтверждение наших предположений таковые изменения видны у крысят контрольной группы на 60-е сутки онтогенеза. Можно сделать вывод, что умеренная интенсификация агрегации эритроцитов на ранних сроках у данной группы носила компенсаторный характер. У крысят алкогольной группы на всех сроках наблюдения, в т.ч. на 60-е сутки, продолжает сохраняться АРЭ с агрегационным характером взаимодействия эритроцитов с адреналином. У крысят подопытной группы данная тенденция может свидетельствовать о возможной гемокоагуляции, что не может являться благоприятным признаком и вряд ли носит компенсаторный характер, скорее всего являясь деструктивным процессом [7, 12].

Для оценки степени выраженности АРЭ у потомства самок крыс мы выделили 3 уровня реактивности под влиянием разных концентраций адреналина. Слабовыраженная агрегационная реакция имеет границы увеличения СОЭ от 1,1 до 3 мм/ч, умеренная степень характеризуется повышением СОЭ от 3,1 до 6 мм/ч от контрольного значения, сильная агрегационная реакция – от 6,1 и выше мм/ч. При слабовыраженной антиагрегационной реакции СОЭ

снижается относительно исходного уровня от 1,1 до 3 мм/ч, при умеренной степени СОЭ распределяется в диапазоне от 3,1 до 6 мм/ч, при сильной АРЭ СОЭ характеризуется снижением от 6,1 и выше мм/ч.

Анализируя данные таблицы, можно сделать вывод, что на 30-е и 45-е сутки постнатального развития у крысят обеих групп наблюдается агрегационный тип АРЭ, однако у опытной группы степень выраженности АРЭ умеренная (–2), тогда как в контрольной группе АРЭ слабовыраженной степени (–1). На 60-е сутки онтогенеза у опытной группы сохраняется слабовыраженная степень АРЭ (–1), у крысят интактной группы наблюдается антиагрегационная реакция СОЭ слабовыраженной реактивности (+1).

Также в нашем исследовании у потомства крыс мы распределили степени реактивности у каждой исследуемой группы внутри полученных у них типов АРЭ на различных сроках (рисунок).



Структура АРЭ по степени выраженности у потомства самок крыс алкогольной и контрольной групп на 30-е, 45-е и 60-е сутки онтогенеза

Если рассмотреть возрастную динамику агрегационного типа АРЭ у опытной группы, то можно проследить значимое убывание величины умеренновыраженной реакции с 30-го по 60-й день онтогенеза с абсолютным преобладанием на 60-й день слабовыраженной АРЭ с агрегационным эффектом. Следовательно, у потомства

алкоголизированных крыс с возрастом не только увеличиваются агрегационные свойства эритроцитов по сравнению с контрольной группой, но и ослабевает степень реагирования адренорецепторов на адреналин. Встречаемость слабого уровня реагирования эритроцитов на адреналин в контрольной группе достоверно увеличивается с возрастом к 45-м суткам, по сравнению с 30-ми сутками онтогенеза.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что у потомства крыс с алкогольным поражением печени на 30-е, 45-е, 60-е сутки постнатального развития наблюдается разный тип реагирования СОЭ в присутствии адреналина в экспериментальных группах. АРЭ является объективным показателем оценки реологических свойств крови при происходящих в организме адаптационных и патологических процессах. Реологические характеристики крови имеют важное значение для формирования вязкости цельной крови и обеспечения эффективного тканевого газообмена. Важно отметить, что гемореологические изменения могут появиться как при патологических процессах, так и при действии внешних факторов, компенсаторно-приспособительных механизмов, адаптационных сдвигов, сопровождающихся активацией гемодинамики и системы красной крови [11]. Таким образом, по результатам исследования можно сделать вывод, что адренорецепция клеточных мембран эритроцитов выявляет ранние стадии патологических изменений в организме.

Список литературы

1. Авакян А.Э., Ткачук В.А. Структурная и функциональная организация систем передачи сигнала через рецепторы, сопряженные с G-белками // Российский физиологический журнал. – 2003. – Т. 89, № 2. – С. 219–239.

2. Андреев С.В., Кобкова И.Д. Роль катехоламинов в здоровом и больном организме. – М.: Медицина, 1970. – 296 с.

3. Буров И.В. Изменение гонадотропной функции гипофиза крыс при развитии экспериментального алкоголизма // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1986. – № 6. – С. 675–676.

4. Кампов-Полевой А.Б. Фармакология экспериментального алкоголизма // Сб. трудов НИИ Фармакологии АМН СССР. – М.: 1982. – С. 130–136.

5. Малкова М.И., Булашова О.В., Хазова Е.В. Определение адренореактивности организма по адренорецепции клеточной мембраны при сердечно-сосудистой патологии // Практическая медицина. – 2013. – № 3 (71). – С. 20–23.

6. Муравьев А.В., Муравьев А.А. Вне- и внутриклеточные механизмы изменения агрегации эритроцитов // Физиология человека. – 2005. – Т. 31, № 4. – С. 108–112.

7. Соколова И.А. Агрегация эритроцитов: некоторые вопросы и гипотезы // Росс. журнал биомеханики. – 2011. – Т. 15, № 1 (51). – С. 7–22.

8. Тихомирова И.А., Муравьев А.В., Гусева Е.П. Адренореактивность организма и агрегатные свойства эритроцитов в норме и при патологии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 63–68.

9. Циркин В.И., Дворянский С.А., Джергения С.Л. β-Адреномиметический эффект сыворотки крови человека и животных // Физиология человека. – 1997. – Т. 23, № 3. – С. 88–97.

10. Шамратова В.Г., Хазипова И.Р., Багаутдинова Р.Ш. Способ оценки адренореактивности эритроцитов // Патент России № 2471189. 27.12.2012. Бюлл. № 36.

11. Шамратова В.Г., Хазипова И.Р. Взаимосвязи адренореактивности эритроцитов с некоторыми макро- и микрореологическими параметрами крови у здоровых людей // Вестник Башкирского университета. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 1219–1222.

12. Schmid-Schonbein H. Pathological red cell aggregation (clump aggregation). Molecular and electrochemical factors // Bibliotheca Anatomica. – 1977. – № 16. – P. 484–489.

References

1. Avakyan A.E., Tkachuk V.A. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal – Russian Physiological Journal,* 2003, vol. 89, no. 2, pp. 219–239.

2. Andreyev S.V., Kobkova I.D. Rol' katekholaminov v zdorovom i bol'nom organizme [The role of catechol amines in healthy and diseased organism]. Moscow, Medicine, 1970. 296 p.

3. Burov I.V. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 1986, no. 6, pp. 675–676.

4. Kampov-Polevoy A.B. Farmakologiya eksperimental'nogo alkogolizma [Experimental Pharmacology alcoholism]. Moscow, 1982. pp. 130–136.

5. Malkova M.I., Bulashova O.V., Khazova Ye.V. *Prakticheskaya meditsina – The Journal of Practical Medicine*, 2013, no. 3 (71), pp. 20–23.

6. Muravyev A.V., Muravyev A.A. *Fiziologiya cheloveka – Human Physiology*, 2005, vol. 31, no. 4, pp. 108–112.

7. Sokolova I.A. *Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki – Russian Journal of Biomechanics*, 2011, vol. 15, no. 1 (51), pp. 7–22.

8. Tikhomirova I.A., Muravyev A.V., Guseva Ye.P. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya*, 2006, vol. 5, no. 2, pp. 63–68.

9. Tsirkin V.I., Dvoryayanskiy S.A., Dzhergeniya S.L. *Fiziologiya cheloveka – Human Physiology*, 1997, vol. 23, no. 3, pp. 88–97.

10. Shamratova V.G., Khazipova I.R. Vestnik Bashkirskogo universiteta – Bashkir University Bulletin, 2011, vol. 16, no. 4, pp. 1219–1222.

11. Shamratova V.G., Khazipova I.R., Bagautdinova R.SH. Sposob otsenki adrenoreaktivnosti eritrotsitov. Patent Rossii no. 2471189. 27.12.2012., Byul. no. 36.

12. Schmid-Schonbein H. Bibliotheca Anatomica, 1977, no. 16, pp. 484–489.

Рецензенты:

Кривохижина Л.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Челябинск;

Сашенков С.Л., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 24.11.2014.

УДК 616–092:616.921.5

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ГРИППА

Мироманова Н.А., Мироманов А.М.

ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, e-mail: detinf-chita@mail.ru

Проведено исследование уровня цитокинов (IL-1β, TNF-α, IL-4, IL-10, IL-18, TGF-β1) в сыворотке крови у 201 ребенка с неосложненным гриппом A H1N1pdm09 различной степени тяжести и при осложненном его течении пневмонией. Выявлено, что при гриппе A H1N1pdm09 уровень IL-1β, TNF-α, IL-18, IL-4 и TGF-β1 превышал аналогичные показатели при гриппе A H3N2, а тяжелые формы пандемического гриппа сопровождались их гиперпродукцией. Максимальные показатели провоспалительных цитокинов отмечены у детей при тяжелом течении гриппа A H1N1pdm09 с признаками синдрома системной воспалительной реакции. Нетяжелая пневмония при гриппе A H1N1pdm09 протекала с гиперпродукцией IL-1β, TNF-α, IL-18, TGF-β1 и увеличением IL-4, IL-10, тогда как тяжелая пневмония – с гиперпродукцией противовоспалительных цитокинов и снижением концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNF-α). Следовательно, изменения концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у детей могут учитываться для определения тяжести течения гриппа A H1N1pdm09 и развития осложнений.

Ключевые слова: цитокины, грипп, пневмония, дети

FEATURES OF CYTOKINE PRODUCTION IN CHILDREN WITH DIFFERENT VARIANTS OF INFLUENZA

Miromanova N.A., Miromanov A.M.

Chita State Medical Academy, Chita, e-mail: detinf-chita@mail.ru

A cytokines' study (IL-1β, TNF-α, IL-4, IL-10, IL-18, TGF-β1) in serum of 201 children with uncomplicated influenza A H1N1pdm09 varying severity and its course in complicated pneumonia. Revealed that in influenza A H1N1pdm09 level IL-1β, TNF-α, IL-18, IL-4 and TGF-β1 exceeded those indicators in influenza A H3N2, and severe pandemic influenza accompanied by their overproduction. Maximum values of proinflammatory cytokines observed in children for severe influenza A H1N1pdm09 with signs of systemic inflammatory response syndrome. Mild pneumonia in influenza A H1N1pdm09 proceeded to overproduce IL-1β, TNF-α, IL-18, TGF-β1 and increased IL-4, IL-10, whereas severe pneumonia – with overproduction of anti-inflammatory cytokines and decrease in the concentration of proinflammatory cytokines (IL-1β, TNF-α). Therefore, the change in the concentration of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in children may be considered to determine the severity of influenza A H1N1pdm09 and development of complications.

Keywords: cytokines, influenza, pneumonia, children

Острые респираторные вирусные инфекции, несмотря на очевидные успехи в их диагностике и лечении, и к настоящему времени не теряют своей актуальности для клинической и фундаментальной медицины. Из этиологически многообразной группы респираторных вирусных инфекций более серьезную проблему для здравоохранения представляет грипп, по-прежнему оставаясь практически неконтролируемой глобальной инфекцией, наносящей колоссальный социально-экономический ущерб [5]. В последнее время удалось установить, что вирусы гриппа человека, в зависимости от их филогенетической принадлежности, не только существенно отличаются по своим генетическим характеристикам, обладая при этом разной степенью патогенности, но и способны обуславливать штамм-специфический иммунный ответ организма [3]. Так, многие работы демонстрируют основные парадоксы, свойственные пандемическим штаммам вируса гриппа: прогрессирующая иммуносупрессия на грани иммунопаралича в процессе развития заболевания и индукция «цитокинового шторма» с гиперцитокинемией, являющиеся фоном развития тяжелых и осложненных форм гриппозной инфекции [7, 9, 10]. Интимные патогенетические механизмы гриппа A H1N1pdm09, явившегося причиной последней крупной вспышки в XXI веке и унесшего более 18 тысяч человеческих жизней в сезон 2009–2010 гг., и до настоящего времени служат объектом пристального исследования. Усиление экспрессии цитокинов при гриппе A H1N1pdm09 показано многими исследователями, но их механизмы остаются не вполне ясными. Но, несмотря на этот факт, большинство авторов схожи во мнении, что вирусы гриппа пандемических групп способны уклоняться от иммунного надзора, а увеличение вирусной нагрузки при гриппе всегда коррелирует

с гиперпродукцией цитокинов и хемокинов [11]. При этом, определяющую роль в развитии «цитокинового шторма» у больных гриппом часто отводят TNF-α, IL-6 и хемокинам [13, 14]. Широкомасштабные исследования цитокинового статуса при тяжелых и осложненных формах гриппа A H1N1pdm09 в основном затронули взрослое население. В то же время сведения о содержании цитокинов и хемокинов у детей при тяжелых и осложненных формах гриппозной инфекции крайне ограничены. В связи с чем представляется актуальным расширение представлений об особенностях продукции цитокинов у детей с различными вариантами течения гриппа.

Цель исследования – изучить содержание про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1β, TNF-α, IL-4, IL-10, IL-18, TGF-β1) у детей с неосложненным гриппом A H1N1pdm09 различной степени тяжести и при осложнении его пневмонией.

Материалы и методы исследования

В исследование включен 201 ребенок с гриппом A H1N1pdm09, рандомизированный в две группы: первую группу составили 114 детей с неосложненным гриппом. Группу сравнения для этой группы составили 27 детей с сезонным гриппом AH3N2 в постэпидемический период. 87 детей с развившейся внебольничной вторичной вирусно-бактериальной пневмонией на фоне пандемического гриппа объединены во вторую группу. Диагноз внебольничной пневмонии устанавливался на основании достоверных критериев, предложенных А.Г. Чучалиным и соавт. [1]. В качестве критериев тяжести внебольничной пневмонии у детей использовали модифицированную шкалу тяжелых внебольничных пневмоний у взрослых (2007) [8]. Группой сравнения для второй клинической группы явились 50 детей с внебольничной пневмонией в постэпидемический по гриппу период. Дети с атипичной этиологией внебольничной пневмонии (микоплазменная, хламидийная) из данной группы исключались.

Диагноз гриппа A H1N1pdm09 устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, комплекса характерных клинических симптомов и верифицировался путем обнаружения РНК вируса в назофарингеальных мазках методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или с помощью реакции торможения гемагглютинации (РТГА) в парных сыворотках с нарастанием титра антител. Сезонный грипп устанавливался на основании идентификации РНК вируса гриппа A H3N2 в назофарингеальных мазках.

Распределение исследуемых по группам, полу и возрасту представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных по группам, полу и возрасту

Группы обследуемых	*n*	Возраст, мес. (M ± m)	Пол (абс.ч./%)	
			Мальчики	Девочки
I клиническая группа	114		63 (72,4%)	51 (27,6%)
Грипп A H1N1pdm09 легкой степени тяжести	40	38,5 ± 8,7	27 (67,5%)	13 (32,5%)
Грипп A H1N1pdm09 средней степени тяжести	56	56,5 ± 8,7	29 (51,8%)	27 (48,2%)
Грипп A H1N1pdm09 тяжелой степени тяжести	18	59,3 ± 8,2	7 (38,9%)	11 (61,1%)
Группа сравнения (сезонный грипп)	27	45,6 ± 5,5	12 (44,5%)	15 (55,5%)
II клиническая группа	87		53 (60,9%)	34 (39,1%)
Нетяжелая пневмония как осложнение гриппа A H1N1pdm09	67	19,98 ± 1,6	43 (64,2%)	24 (35,8%)
Тяжелая пневмония как осложнение гриппа A H1N1pdm09	20	21,35 ± 4,8	10 (50%)	10 (50%)
Группа сравнения (внебольничная пневмония), из них: – пневмония нетяжелая – пневмония тяжелая	50 35 15	 21,6 ± 3,1 19,73 ± 3,6	 21(60%) 9 (60%)	 14 (40%) 6 (40%)

Контрольную группу составили 20 здоровых детей, сопоставимые по возрасту и полу с исследуемыми клинических групп. Объектом для исследования явилась сыворотка крови. В 1–2 сутки госпитализации определяли содержание цитокинов – IL-1β, TNF-α, IL-4, IL-10 и IL-18 в сыворотке крови иммуноферментным методом (иммуноферментный анализатор «Expert 96») с использованием коммерческих тест-систем «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург, Россия) и «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). Определение содержания трансформирующего фактора роста β1 (TGF-β1) в сыворотке крови проводили с помощью набора для иммуноферментного анализа (производство фирмы «DGR Internarionalinc.», Германия). Количественное содержание цитокинов выражали в пг/мл.

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью программы «BIOSTAT». Количественные данные выражали в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD).

Достоверность различий между двумя независимыми совокупностями оценивали с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Различия сравниваемых показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование продукции цитокинов у детей при неосложненных формах гриппозной инфекции относительно здоровых лиц выявило повышение содержания в сыворотке крови провоспалительных интерлейкинов (IL-1β, IL-18, TNF-α) при всех вариантах течения гриппа, независимо от штамма вируса, вызвавшего заболевание (табл. 2).

Обнаруженное увеличение продукции провоспалительных цитокинов в период разгара гриппозной инфекции свидетельствует о развитии воспалительной реакции с формированием комплекса регулируемых цитокинами провоспалительных реакций, приводящих к уничтожению и элиминации патогенов. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов коррелировала с тяжестью пандемического гриппа. Так, концентрация IL-1β повышалась по сравнению с контролем в 3,2 раза при тяжелых формах инфекции и в 2 раза – при нетяжелом течении гриппа. А содержание TNF-α у детей при тяжелом гриппе А H1N1pdm09 превышало показатели здоровых индивидуумов более чем в 4 раза. Кроме того, содержание провоспалительных цитокинов у детей с гриппом А H1N1pdm09 значительно отличалось от таковой при сезонном гриппе, демонстрируя повышенную их продукцию в случае инфекции, вызванной новым штаммом вируса. Выявив значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов при тяжелом гриппе, мы протестировали детей с признаками тяжелого гриппа на соответствие критериям синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и оценили продукцию цитокинов у детей, отвечающих данным критериям [12]. Благодаря чему удалось выяснить, что у шести детей с тяжелым гриппом, отвечающим критериям ССВР, значения провоспалительных цитокинов превышали аналогичные показатели пациентов с тяжелым гриппом, но не соответствующие этим критериям. В частности, значения IL-1β и TNF-α у больных тяжелым гриппом и признаками ССВР составили соответственно 136,8 ± 33,1 и 145,2 ± 4,1 пг/мл, тогда как у остальных пациентов – 104 ± 26,9 пг/мл ($p = 0,031$) и 133,2 ± 13,7 пг/мл ($p = 0,043$). Полученные данные подтверждают имеющиеся сведения о гиперпродукции провоспалительных цитокинов при гриппе у наиболее тяжелых пациентов, что, вероятно, обуславливает дальнейшее течение и исход болезни [7, 9, 10]. В более ранних работах нами убедительно показано прогностическое значение IL-1β и TNF-α в формировании тяжелых форм гриппа А H1N1pdm09 в детском возрасте [4].

Таблица 2

Содержание цитокинов в сыворотке крови у детей при неосложненном течении гриппа, пг/мл (M ± SD)

	Контроль, $n = 20$	Грипп А H1N1pdm09 легкой степени, $n = 40$	Грипп А H1N1pdm09 средней степени, $n = 56$	Грипп А H1N1pdm09 тяжелой степени, $n = 18$	Сезонный грипп, $n = 27$
IL-1β	39,6 ± 4,9	75,6 ± 11$^{*/**}$	78,1 ± 9,9$^{*/**}$	127,3 ± 36,5$^{*/**}$	61,3 ± 9,7*
IL-4	41,4 ± 3,4	59,4 ± 7,1$^{*/**}$	59,4 ± 7,7$^{*/**}$	68,2 ± 8,7$^{*/**}$	51,6 ± 8,1*
IL-10	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,3	0,4 ± 0,2
IL-18	0,9 ± 0,7	2,7 ± 1,8$^{*/**}$	2,85 ± 1,2$^{*/**}$	6,2 ± 4,6$^{*/**}$	1,4 ± 0,9*
TNF-α	36,6 ± 3,3	92,3 ± 13,4$^{*/**}$	102,3 ± 12,1$^{*/**}$	149,2 ± 21,1$^{*/**}$	86,6 ± 12,2*
TGF-β1	41,4 ± 3,4	103,2 ± 9,3$^{*/**}$	110,3 ± 10,1$^{*/**}$	151,4 ± 26,5$^{*/**}$	97,8 ± 8,7*

Примечания: * – статистическая значимость различий с контролем;
** – статистическая значимость различий с группой клинического сравнения.

Наряду с повышением концентрации IL-1β у детей с неосложненным течением гриппа, независимо от штамма вируса и тяжести течения инфекции, увеличивалась и продукция IL-18 (представитель семейства IL-1, обладающий провоспалительными свойствами вследствие активации транскрипционного фактора NF-**к**B). Однако при нетяжелых формах гриппа А H1N1pdm09 его уровень увеличивался всего в 3 раза по сравнению со здоровыми детьми, а при тяжелом IL-18 превышал показатели контро-

ля практически в 7 раз. При сопоставлении содержания IL-18 у пациентов с гриппом, обусловленным разными штаммами вируса, обнаружено статистически значимое его повышение у детей при инфекции, ассоциированной с пандемическим вариантом гриппозного вируса. Уровень IL-18 в этом случае превышал аналогичные показатели группы пациентов с сезонным гриппом при тяжелом течении гриппа A H1N1pdm09 в 4,4 раза и в 2 раза – при нетяжелых его вариантах. Таким образом, увеличение продукции IL-18 у детей при нетяжелых формах неосложненного гриппа, наряду с IL-1β, необходимо для адекватной противоинфекционной защиты, которая сопровождается экспрессией генов провоспалительных цитокинов в ответ на взаимодействие TLR с патоген-ассоциированными паттернами и последующей активацией эффекторных клеток в зоне воспаления, обеспечивающих раннюю фазу инфекционного процесса. В то же время гиперпродукция IL-18 в случае тяжелого течения пандемического гриппа может свидетельствовать о высокой активности клеток-продуцентов (Th-1-лимфоцитов), которые наряду с другими провоспалительными цитокинами (IL-1β, TNF-α) могут способствовать запуску деструктивных механизмов и способствовать развитию неблагоприятных исходов болезни.

Повышение продукции провоспалительных цитокинов при неосложненном гриппе сопровождалось увеличением содержания провоспалительного цитокина IL-4 (табл. 2). Причем повышение его значений наблюдалось как при пандемическом, так и сезонном гриппе. Увеличение уровня IL-4 коррелировало с тяжестью течения гриппа A H1N1pdm09, аналогично динамике провоспалительных цитокинов, превышая контрольный уровень при нетяжелых формах в 1,4 раза, а при тяжелых – в 1,6 раза. Концентрация этого провоспалительного цитокина статистически значимо увеличивалась при пандемическом гриппе, независимо от тяжести его течения, относительно показателей у больных гриппом A H3N2 ($p = 0,0001$). Таким образом, вслед за активацией провоспалительных сигналов при гриппе, независимо от тяжести течения инфекции и причинного штамма вируса, происходит активация и противовоспалительной защиты, необходимой для завершения воспаления. При этом нами не отмечено изменений продукции исследуемого провоспалительного цитокина IL-10 во всех группах больных гриппом. Вполне возможно, что отсутствие гиперпродукции IL-10 в раннем периоде гриппозной инфекции способствует физиологическому функционированию клеточного звена иммунной защиты, направленного на элиминацию патогена.

Изменение концентрации TGF-β1 отмечено во всех исследуемых группах больных. Кроме того, его значения при гриппе A H1N1pdm09 достоверно превышали таковые при сезонном гриппе. А максимальное его увеличение отмечено у пациентов с тяжелыми формами гриппа A H1N1pdm09, превышая аналогичные показатели контроля в 3,65 раза и в 1,5 раза – уровни нетяжелых вариантов течения пандемического гриппа и сезонного гриппа. Известно, что TGF-β1 является полифункциональным цитокином, регулирующим большое количество биологических процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз различных клеток. Вероятно, при неосложненном течении гриппа повышенная продукция TGF-β1 не должна рассматриваться как основной фактор иммуносупрессии в связи с низким уровнем экспрессии основного ингибитора клеточного иммунитета – IL-10.

При изучении содержаний цитокинов при пневмонии выявлена их разнонаправленная секреция в зависимости от тяжести течения пневмонического процесса и связи с вирусом пандемического гриппа (табл. 3).

У детей при нетяжелом течении пневмонии отмечалось увеличение как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов относительно здоровых лиц, а также группы сравнения – больных с нетяжелой пневмонией вне эпидемического сезона по гриппу A H1N1pdm09. Нетяжелое течение пневмонии у детей при гриппе сопровождалось превышением показателей контроля IL-1β, IL-18, TNF-α в 3,6; 24 и 4,4 раза соответственно. Тогда как повышение их уровня при нетяжелой пневмонии, этиологически не связанной с гриппом, отмечено всего в 2,8; 4,4 и 2,7 раза, что подтверждает сведения об имеющихся особенностях выработки цитокинов при осложненных и неосложненных формах гриппа сезона 2009–2010 гг. Одновременно с повышением уровня провоспалительных цитокинов при нетяжелой пневмонии регистрировалось увеличение концентрации противовоспалительных IL-4 и IL-10, более выраженное при развитии пневмонии на фоне гриппа A H1N1pdm09 ($p = 0,0001$) и свидетельствующие об ограничении воспалительной реакции. Уровень TGF-β1 при нетяжелом течении пневмонии, ассоциированной с гриппом, превышал в 1,6 раза аналогичный уровень группы сравнения и в 4,4 раза – показатели контроля.

Более интересной оказалась динамика цитокинов у детей при осложненном гриппе

с развитием тяжелых форм пневмонии. Так, содержание провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-18, TNF-α в этом случае определялось либо на более низких значениях по сравнению с больными соответствующей тяжестью пневмонии в постпандемический сезон, или изменение их концентрации не выявляло статистической разницы (соответственно p = 0,682; p = 1,000; p = 0,794). Наряду с этим зарегистрировано значительное повышение концентрации IL-4 и IL-10. Аналогичные результаты демонстрируют исследования Чаваниной С.А. и соавт. (2011), свидетельствующие о повышении содержания IL-10 в крови у детей при пневмониях, ассоциированных с пандемическим вирусом гриппа сезона 2009 года [6]. IL-10 – ключевой регулятор иммунного ответа, чаще рассматривается не только как противовоспалительный цитокин, но и как иммуносупрессорный фактор, способствующий изменению направленности иммунитета с Th-1 на Th-2 тип, способствуя низкой противовирусной защите [2]. Однако крайне интересны сведения Sun L. и соавт. (2011) о возможной роли этого цитокина в индукции фиброза легких у экспериментальных животных [15]. Вполне возможно, что IL-10 наряду с гиперпродукцией TGF-β1, обнаруженной у больных гриппом при развитии тяжелой пневмонии, помимо реализации иммуносупрессорной направленности и снижения уровня провоспалительных цитокинов, может стать значимым фактором риска формирования фиброза легочной ткани.

Таблица 3

Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных гриппом, осложненным пневмонией, пг/мл (M ± SD)

Группа	Контроль, *n* = 20	Пневмония при гриппе A H1N1pdm09		Пневмония вне сезона по гриппу	
		Нетяжелое течение, *n* = 67	Тяжелое течение, *n* = 20	Нетяжелое течение, *n* = 35	Тяжелое течение, *n* = 15
IL-1β	39,6 ± 4,9	144,5 ± 22,8$^{*/**}$	109 ± 31,3*	105,6 ± 7,5*	112,4 ± 6,2*
IL-4	41,4 ± 3,4	75,6 ± 9,1$^{*/**}$	99,2 ± 10,4$^{*/**}$	61,9 ± 6,3*	63,2 ± 7,5*
IL-10	0,4 ± 0,2	0,6 ± 0,2$^{*/**}$	8,22 ± 5$^{*/**}$	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,1
IL-18	0,9 ± 0,7	21,7 ± 8,2$^{*/**}$	10,1 ± 5,8*	3,8 ± 1,6*	10,1 ± 5,9*
TNF-α	36,6 ± 3,3*	161,4 ± 18,9$^{*/**}$	122,3 ± 56,5*	106,4 ± 6,4*	118,4 ± 10,6
TGF-β1	41,4 ± 3,4	182 ± 17,9$^{*/**}$	249,5 ± 24,8$^{*/**}$	110,4 ± 6,6*	113,6 ± 6,6*

Примечания: * – статистическая значимость различий с контролем;
** – статистическая значимость различий с группой клинического сравнения.

Таким образом, выявленные особенности продукции про- и противовоспалительных цитокинов у детей при гриппе, обусловленном новым, ранее не циркулировавшим штаммом вируса типа A H1N1pdm09, подтверждают имеющиеся сведения о формировании штамм-специфического иммунного ответа организма при гриппе A H1N1pdm09. Выявленное повышение продукции провоспалительных цитокинов при гриппе A H1N1pdm09 объясняет высокую активность эффекторных клеток крови в зоне воспаления, обеспечивающих раннюю фазу инфекционного процесса. В то же время тяжелые формы гриппа сопровождались гиперпродукцией провоспалительных цитокинов в результате гиперреактивности клеток моноцитарно-макрофагального ряда, свидетельствующие об их чрезмерном патологическом влиянии на организм с запуском синдрома полиорганной недостаточности и высокой вероятностью неблагоприятного исхода. Однако увеличение продукции провоспалительного цитокина IL-4 у детей в ранний период при тяжелых вариантах пандемического гриппа способствовало уменьшению интенсивности воспалительной реакции и формированию ранних благоприятных исходов, о чем свидетельствует отсутствие летальных случаев среди наблюдаемых нами больных. В формировании осложненных форм гриппа при развитии тяжелого пневмонического процесса в легких ведущую роль играет разбалансировка продукции цитокинов с гиперпродукцией противовоспалительных цитокинов и снижением уровня провоспалительных цитокинов, но не способствующие уменьшению интенсивности воспалительной реакции, а приводящие к замедленной кооперации Т- и В-клеток и элиминации патогена.

Список литературы

1. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика: научно-практическая программа. – М.: Оригинал-макет, 2011. 64 с.

2. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.

3. Киселев О.И. Геном пандемического вируса гриппа A/H1N1v-2009. – СПб.: Дмитрейд График Групп, 2011. – 164 с.

4. Мироманова Н.А., Жамсуева Д.Р. Прогнозирование тяжести течения гриппа А H1N1/v у детей // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 2. – С. 124–130. Режим доступа: http://medacadem.chita.ru/zmv (31 окт. 2013).

5. Онищенко Г.Г., Ежлова Е.Б., Лазикова Г.Ф., Мельникова А.А., Демина Ю.В., Ватолина А.А. Пандемия гриппа A/H1N1/09 в мире и Российской федерации в 2009–2010 гг. и прогноз на 2010–2011 гг. // Журнал микробиологии. – 2010. – № 6. – С. 12–17.

6. Чаванина С.А., Богомолова И.К., Левченко Н.В. Клиническое течение и иммунологические показатели при пневмониях у детей в период эпидемии гриппа А H1N1/09 // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 6. – С. 21–24.

7. Bermejo-Martin J.F., de Lejarazu R.O, Pumarola T., Rello J., Almansa R., Ramírez P., Martin-Loeches I., Varillas D., Gallegos M.C., Serón C., Micheloud D., Gomez J.M., Tenorio-Abreu A., Ramos M.J., Molina M.L., Huidobro S., Sanchez E., Gordón M., Fernández V., del Castillo A., Marcos M.Á., Villanueva B., López C.J., Rodríguez-Domínguez M., Galan J.-C., Cantón R., Lietor A., Rojo S., Eiros J.M., Hinojosa C., Gonzalez I., Torner N., Banner D., Leon A., Cuesta P., Rowe T., Kelvin D.J. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza // Critical Care Medicine. – 2009. – Vol. 13 (6). – P. 201.

8. Bradley J.S, Byington C.L, Shah S.S., Alverson B., Carter E.R., Harrison C., Kaplan S.L., Mace S.E., Mc Cracken G.H., Moore M.R., St Peter S.D., Stockwell J.A., Swanson J.T. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. – Aduance Access published August 30, 2011. – P. 1–5.

9. Cheng X.W., Lu J., Wu C.L., Yi L.N., Xie X., Shi X.D., Fang S.S., Zan H., Kung H.F., He M.L. Three fatal cases of pandemic 2009 influenza A virus infection in Shenzhen are associated with cytokine storm // Respiratory physiology & neurobiology. – 2011. – Vol. 175(1). – P. 185–187.

10. de Jong M.D., Simmons C.P., Thanh T.T., Hien V.M., Smith G.J., Chau T.N., Hoang D.M., Chau N.V., Khanh T.H., Dong V.C., Qui P.T., Cam B.V., Ha do Q, Guan Y., Peiris J.S., Chinh N.T., Hien T.T., Farrar J. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia // Nature Medicine. – 2006. – Vol. 12. – P. 1203–1207.

11. Gao R., Bhatnagar J., Blau D.M., Greer P., Rollin D.C., Denison A.M., Deleon-Carnes M., Shieh W.-J., Sambhara S., Tumpey T.M., Patel M., Liu L., Paddock C., Dre C.W., Shu Y., Katz J.M., Zaki S.R. Cytokine and chemokine profiles in lung tissues from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1): role of the host immune response in pathogenesis // American Journal of Pathology. – 2013. – Vol. 183. – P. 1258–1268.

12. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // Pediatr. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 6. – P. 2–8.

13. Hagau N., Slavcovici A., Gonganau D.N., Oltean S., Dirzu D.S., Brezoszki E.S., Maxim M., Ciuce C., Mlesnite M., Gavrus R.L., Laslo C., Hagau R., Petrescu M., Studnicska D.M. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection // Critical Care Medicine. – 2010. – Vol. 14(6). – P. 203.

14. Lai C., Wang X., Yang P. Cytokines network and influenza virus infection // Clin. Microbial. – 2014. – Vol. 3 (147). doi:10.4172/2327-5073.1000147.

15. Sun L., Louie M.C., Vannella K.M., Wilke C.A., LeVine A.M., Moore B.B., Shanley T.P. New concepts of IL-10-induced lung fibrosis: fibrocyte recruitment and M2 activation in a CCL2/CCR2 axis // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. – 2011. – Vol. 300. – P. 341–353.

References

1. Community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnosis, treatment and prevention: scientific and practical program. – *Moskow: Original maquette*, 2011. 64 p.

2. Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. *St.Peterburg: Foliant,* 2008. 552 p.

3. Kiselev O.I. Genome of pandemic influenza A / H1N1v-2009. St.Peterburg: Dmitreyd Graph Group, 2011. 164 p.

4. Miromanova N.A., Zhamsueva D.R. *Zabaikalskii Medical Gazette.* 2013. no. 2. pp 124-130. Mode of access: http://medacadem.chita.ru/zmv (31okt. 2013).

5. Onishchenko G.G., Ezhlova E.B., Lazikova G.F., Melnikova A.A., Demina Yu.V., Vatolina A.A. *Journal of Microbiology.* 2010. no. 6. pp. 12–17.

6. Chavanina S.A., Bogomolova I.K., Levchenko N.V. *Siberian Medical Review.* 2011. no. 6. pp. 21–24.

7. Bermejo-Martin J.F., de Lejarazu R.O, Pumarola T., Rello J., Almansa R., Ramírez P., Martin-Loeches I., Varillas D., Gallegos M.C., Serón C., Micheloud D., Gomez J.M., Tenorio-Abreu A., Ramos M.J., Molina M.L., Huidobro S., Sanchez E., Gordón M., Fernández V., del Castillo A., Marcos M.Á., Villanueva B., López C.J., Rodríguez-Domínguez M., Galan J.-C., Cantón R., Lietor A., Rojo S., Eiros J.M., Hinojosa C., Gonzalez I., Torner N., Banner D., Leon A., Cuesta P., Rowe T., Kelvin D. J. *Critical Care Medicine.* 2009. Vol. 13 (6). pp. 201.

8. Bradley J.S, Byington C.L, Shah S.S., Alverson B., Carter E.R., Harrison C., Kaplan S.L., Mace S.E., Mc Cracken G.H., Moore M.R., St Peter S.D., Stockwell J.A., Swanson J.T. *Clin. Infect. Dis.* – Aduance Access published August 30, 2011. pp. 1–5.

9. Cheng X.W., Lu J., Wu C.L., Yi L.N., Xie X., Shi X.D., Fang S.S., Zan H., Kung H.F., He M.L. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2011. Vol. 175(1). pp. 185–187.

10. de Jong M.D., Simmons C.P., Thanh T.T., Hien V.M., Smith G.J., Chau T.N., Hoang D.M., Chau N.V., Khanh T.H., Dong V.C., Qui P.T., Cam B.V., Ha do Q, Guan Y., Peiris J.S., Chinh N.T., Hien T.T., Farrar J. *Nature Medicine.* 2006. Vol. 12. pp. 1203–1207.

11. Gao R., Bhatnagar J., Blau D.M., Greer P., Rollin D.C., Denison A.M., Deleon-Carnes M., Shieh W.-J., Sambhara S., Tumpey T.M., Patel M., Liu L., Paddock C., Dre C.W., Shu Y., Katz J.M., Zaki S.R. *American Journal of Pathology.* 2013. Vol.183. pp. 1258–1268.

12. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 6. **pp**. 2–8.

13. Hagau N., Slavcovici A., Gonganau D.N., Oltean S., Dirzu D.S., Brezoszki E.S., Maxim M., Ciuce C., Mlesnite M., Gavrus R.L., Laslo C., Hagau R., Petrescu M., Studnicska D.M. *Critical Care Medicine.* 2010. Vol. 14(6). pp. 203.

14. Lai C., Wang X., Yang P. *Clin. Microbial.* 2014. Vol. 3 (147). doi:10.4172/2327-5073.1000147.

15. Sun L., Louie M.C., Vannella K.M., Wilke C.A., LeVine A.M., Moore B.B., Shanley T.P. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2011. Vol. 300. pp. 341–353.

Рецензенты:

Цыбиков Н.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита;

Щербак В.А., д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии ФПК И ППС, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита.

Работа поступила в редакцию 12.11.2014.

УДК 612.67+615.83

ВАЗО- И ГЕРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА ПРИ ЕГО ВОЗДЕЙСТВИИ НА ЭНДОТЕЛИЙ СОСУДОВ ПРИ СТАРЕНИИ

[1]Молодцова И.Д., [2]Полякова В.О., [1]Медведев Д.С.

[1]Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург, e-mail: irusik-m@list.ru;

[2]Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург

В статье представлены собственные данные о влиянии электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию сигнальных молекул в культуре клеток эндотелия сосудов при ее старении. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона в зависимости от времени воздействия может оказывать различные по выраженности и направленности эффекты на экспрессию сигнальных молекул (eNOS, I-CAM-1, VEGF, CD141, эндотелин-1, ангиотензин-2, вазопрессин) в эндотелии сосудов при его старении в культуре клеток. Вазопротекторный эффект ЭМИ ММД с экспозицией 5 минут в «старых» культурах клеток выражается в стимуляции экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). При увеличении длительности облучения с 5 до 15 минут в «старых» культурах клеток эндотелия ЭМИ ММД приобретает способность активировать экспрессию более широкого спектра молекул – ангиотензина-2, вазопрессина, VEGF, ICAM-1, CD141. Полученные данные позволяют заключить, что ЭМИ ММД по-разному проявляет вазо- и геропротекторные эффекты в зависимости от длительности воздействия. Регулируя экспозицию облучения, можно активировать экспрессию различных молекул, нарушение синтеза которых лежит в основе эндотелиальной дисфункции при старении сосудистой системы.

Ключевые слова: сосудистый эндотелий, сигнальные молекулы, электромагнитное излучение миллиметрового диапазона, пожилой возраст

VASO- AND GEROPROTECTIVE EFFECTS OF ELECTROMAGNETIC RADIATION OF MILLIMETER WAVE IN ITS EFFECTS ON THE VASCULAR ENDOTHELIUM DURING AGING

[1]Molodtsova I.D., [2]Polyakova V.O., [1]Medvedev D.S.

[1]St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, e-mail: irusik-m@list.ru;

[2]Research Institute of obstetrics and gynecology behalf of the D.O. Ott, St. Petersburg

The article presents its own data on the effect of electromagnetic radiation of millimeter range on the expression of signaling molecules in the cell culture of vascular endothelium during its aging. The influence of low-intensity electromagnetic radiation of millimeter range depending on the time of exposure can have a different intensity and orientation effects on the expression of signaling molecules (eNOS, I-CAM-1, VEGF, CD141, endothelin-1, angiotensin-2, vasopressin) in vascular endothelium during its ageing in culture cells. Vasoprotective effect AMY MMD with exposure time of 5 minutes in the «old» cell cultures is expressed in the stimulation of the expression of endothelial NO synthase (eNOS). When increasing the exposure time from 5 to 15 minutes in the «old» cultures of endothelial cells AMY MMD acquires the ability to activate the expression of a wider range of molecules angiotensin-2, vasopressin, VEGF, ICAM-1, CD141. The data obtained allow to conclude that AMY MMD different shows, VASO and geroprotective effects depending on the duration of exposure. Adjusting the exposure the exposure, you can activate the expression of different molecules, disruption of synthesis which underlies the endothelial dysfunction during aging of the vascular system.

Keywords: vascular endothelial, signaling molecules, electromagnetic radiation of millimeter range, old age

Развитие возрастной патологии, такой как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда и др., в первую очередь обусловлено возрастными изменениями эндотелия сосудов (Charbit M., Blazy I., Gogusev J. el. al., 1997; Touyz R.M., 2000).

Существующие в настоящее время медикаментозные и хирургические методы лечения сердечно-сосудистой патологии у лиц старшего возраста имеют множество противопоказаний и не всегда способствуют устранению причины возникновения эндотелиальной дисфункции на молекулярно-клеточном уровне.

Среди разработок последних десятилетий широкое распространение получило направление, связанное с использованием электромагнитного излучения миллиметрового диапазона длин волн (ЭМИ ММД) или, по другой классификации, электромагнитного излучения крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ). ЭМИ ММД достаточно широко вошло в медицинскую практику

и показало свою эффективность в лечении широкого ряда заболеваний, оказывая нормализующее действие на нарушенные болезнью физиологические процессы. Этот аспект применения получил название крайне высокочастотной терапии (КВЧ-терапии). Современная КВЧ-терапия – это метод лечебного воздействия электромагнитным излучением миллиметрового диапазона (1–10 мм) крайне высокой частоты (30–300 ГГц) низкой интенсивностью (менее 10 мкВт/см^2).

В большом количестве клинических работ показана эффективность применения КВЧ-терапии при сердечно-сосудистой патологии у людей разного возраста, однако молекулярные механизмы действия низкоинтенсивного ЭМИ ММД на эндотелий сосудов до сих пор остаются недостаточно изученными.

Цель исследования – изучить влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию сигнальных молекул в культуре клеток эндотелия сосудов при ее старении.

Материал и методы исследования

Для создания культур клеток материал аорты (диаметр 0,2 см, 8 фрагментов) без патологических изменений был получен от эмбриона человека (21 неделя гестации) в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН. Путем ферментативной диссоциации (коллагеназа) из материала аорты была получена первичная культура ткани эндотелия. Выделение первичной культуры проводили на чашках Петри (Sarstedt), обработанных раствором фибриногена (Gibco), последующее культивирование осуществляли во флаконах с обработанной поверхностью (Sarstedt, 25 см^2).

Для исследования аутопсийного материала аорты использовали гистологический и иммуногистохимический методы исследования. Для изучения культур клеток применяли метод иммуноцитохимии. Все полученные данные подвергали морфометрическому и иммуноцитохимическому анализу.

Культивирование проводили до 3 пассажа («молодые» культуры клеток) и до 20 пассажа («старые» культуры клеток) в соответствии с рекомендацией Международной ассоциации исследований клеточных культур (США, Сан-Франциско, 2007).

Облучение клеток проводили на 3 и 20 пассаже с помощью аппарата КВЧ-ИК терапии «Триомед», модификация «Универсал» (ООО «Триомед», г. Санкт-Петербург), который является источником низкоинтенсивного излучения электромагнитных волн крайне высокочастотного и инфракрасного диапазонов для неинвазивного воздействия на участки кожного покрова человека (Рег. уд. ФСР № 2009/06554 от 17 августа 2012 г.).

Для облучения культур клеток излучатель подводили к горлышку культурального флакона и производили облучение в течение 5, 10 или 15 минут. В работе использовали программу модуляции № 1 по единому реестру программ производителя. Частота излучения составила 40 ГГц, частота модуляции несущей частоты была равна 10,0 ± 0,5 Гц, длина волны – от 6,98 до 7,50 мм, средняя мощность излучения 0,01 мВт.

Все культуры были разделены на 4 группы:

1 – контроль (без облучения);

2 – с облучением культуры в течение 5 минут;

3 – с облучением культуры в течение 10 минут;

4 – с облучением культуры в течение 15 минут.

Эндотелин-1, вазопрессин и ангиотензин-2 были выбраны нами в качестве объектов изучения, поскольку эти молекулы принимают участие в регуляции сосудистого тонуса. Так, эндотелин-1, связываясь с эндотелин А-рецепторами, тормозит синтез NO в эндотелии и вызывает сужение сосудов. Присоединившись к рецепторам В-1, эндотелин-1 вызывает расширение сосудов (тормозится образование цАМФ и усиливается синтез NO). В норме эндотелин-1 синтезируется в небольшом количестве и, реагируя с В-1-рецепторами, расширяет сосуды. Ангиотензин-2 и вазопрессин являются антагонистами NO, способствуя вазоконстрикции.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Влияние ЭМИ ММД на экспрессию эндотелиальной NO-синтазы в клетках эндотелия сосудов при старении

ЭМИ ММД оказывало сходное действие на «молодые» и «старые» культуры клеток, однако направленность эффекта зависела от длительности воздействия. В «молодых» культурах эндотелиоцитов наблюдалось увеличение экспрессии на 24% и составило 0,25 ± 0,03% по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе (0,23 ± 0,03%), и оптической плотности после 5-минутного воздействия. Площадь экспрессии eNOS 1,35 ± 0,16% в «молодых» контрольных культурах клеток. После 5-минутного облучения экспрессия eNOS в «молодых» культурах клеток возрастала на 32% и составила 1,98 ± 0,2%. При этом увеличение времени экспозиции до 10 и 15 минут приводило к обратному эффекту – снижению экспрессии eNOS в эндотелии сосудов при его старении соответственно на 28% (до 0,98 ± 0,08%) и 51% (до 0,67 ± 0,05%).

В «старых» контрольных культурах клеток значение площади экспрессии eNOS равно 0,64 ± 0,09%. После 5-минутного облучения экспрессия eNOS в «старых» культурах клеток возрастала на 57% (1,47 ± 0,11%). При этом увеличение времени экспозиции до 15 минут приводило к обратному эффекту – снижению экспрессии eNOS в эндотелии сосудов при его старении на 33% (до 0,43 ± 0,06%).

Оптическая плотность экспрессии eNOS в «старых» культурах клеток, так же, как и в «молодых» культурах, достоверно повышалась после 5-минутного воздействия на 34% (0,29 ± 0,03%). При этом увеличение длительности экспозиции не оказывало статистически достоверного влияния

на уровень экспрессии eNOs в «старых» культурах клеток.

Таким образом, ЭМИ ММД 5-ти минутной длительностью может вызывать вазодилатацию, оказывая стимулирующий эффект на продукцию эндотелиальной NO синтазы как в «молодых», так и в «старых» культурах клеток эндотелия. На это обстоятельство указывает как достоверное увеличение индекса площади – на 24 и на 57% соответственно, так и увеличение оптической плотности экспрессии – на 24 и 34% для «молодых» и «старых» культур клеток эндотелия.

2. Влияние ЭМИ ММД на экспрессию ангиотензина-2 в клетках эндотелия сосудов при старении

В «молодых» контрольных культурах клеток значение площади экспрессии ангиотензина-2 равно 0,83 ± 0,05%. ЭМИ ММД длительностью 5 и 10 минут не влияло на экспрессию ангиотензина-2 в «молодых» культурах клеток. Однако при повышении экспозиции до 15 минут площадь экспрессии ангиотензина-2 возрастала в 2,46 раза по сравнению с контролем и составила 2,05 ± 0,04%.

ЭМИ ММД в «молодых» культурах клеток не оказывало достоверного влияния на значение оптической плотности экспрессии ангиотензина-2.

В «старых» культурах клеток ЭМИ ММД 15-минутной длительности достоверно вызывало увеличение значений как площади экспрессии, так и оптической плотности экспрессии ангиотензина-2 на 65 и 37% соответственно. При этом экспозиции более короткой длительности – 5 и 10 минут не вызывали существенного увеличения исследуемых показателей.

Следовательно, ЭМИ ММД длительной экспозиции (15 минут) вызывает сильный сосудосуживающий эффект путем воздействия на уровень экспрессии ангиотензина-2.

3. Влияние ЭМИ ММД на экспрессию вазопрессина в клетках эндотелия сосудов при старении

В «молодых» контрольных культурах клеток значение площади экспрессии вазопрессина равно 0,53 ± 0,06%. ЭМИ ММД длительностью 5 и 10 минут достоверно не влияло на экспрессию вазопрессина в «молодых» культурах клеток. Однако при повышении экспозиции до 15 минут площадь экспрессии вазопрессина достоверно возрастала в 2,2 раза в «молодых» культурах. Сходный эффект наблюдался для оптической плотности экспрессии. Только увеличение времени экспозиции до 15 минут вызывало увеличение оптической плотности экспрессии на 48%, излучение меньшей длительности не вызывало такого эффекта.

В «старых» культурах клеток площадь экспрессии и оптическая плотность экспрессии так же, как и в «молодых» культурах клеток, достоверно повышали свои значения только после продолжительного воздействия – 15 минут. При этом значение площади экспрессии возросло на 59% по сравнению с контролем и составило 0,52 ± 0,07%, а значение оптической плотности экспрессии увеличилось на 41% (0,22 ± 0,03%) по сравнению с контрольным значением.

Таким образом, ЭМИ ММД длительностью 15 минут вызывает вазоконстрикцию, реализуемую через повышение уровня синтеза вазопрессина, о чем свидетельствует увеличение оптической плотности и площади экспрессии исследуемого биомаркера.

4. Влияние ЭМИ ММД на экспрессию молекулы адгезии ICAM в клетках эндотелия сосудов при старении

Под действием ЭМИ ММД площадь экспрессии молекулы адгезии ICAM-1 снижалась как в «молодых» так и в «старых» культурах клеток. В «молодых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии молекулы адгезии ICAM составила 0,64 ± 0,09%. После воздействия КВЧ-излучения уровень экспрессии молекулы адгезии ICAM-1 достоверно снижался на 22% (0,5 ± 0,08%), на 22,5% (0,56 ± 0,13%) и на 54% (0,43 ± 0,07%) при длительности экспозиции 5, 10 и 15 минут соответственно.

При этом ЭМИ ММД различной длительности не оказывало достоверного влияния на значение оптической плотности экспрессии ICAM-1 в «молодых» культурах эндотелия сосудов.

В «старых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии молекулы адгезии ICAM составила 2,33 ± 0,1%. После воздействия ЭМИ ММД уровень экспрессии молекулы адгезии ICAM-1 достоверно снижался на 46% (1,28 ± 0,13%), на 38% (1,45 ± 0,17%) и на 59% (0,97 ± 0,07%) при длительности экспозиции 5, 10 и 15 минут соответственно. При этом наиболее сильно снижался уровень экспрессии при длительной экспозиции 15 минут – в «молодых» культурах на 1,48 раза.

Оптическая плотность экспрессии также достоверно снижалась под воздействием ЭМИ ММД длительностью 5, 10 и 15 минут на 34, 25 и 34% соответственно по сравнению с соответствующим показателем в контроле и составила 0,08 ± 0,02; 0,09 ± 0,02 и 0,08 ± 0,02%.

5. Влияние ЭМИ ММД на экспрессию тромбомодулина (CD141) в клетках эндотелия сосудов при старении

В «молодых» культурах клеток эндотелиоцитов ЭМИ ММД с различным вре-

менем экспозиции не оказывало достоверного влияния на уровень экспрессии тромбомодулина, а также на значение оптической плотности экспрессии.

В «старых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии тромбомодулина (CD141) составила 0,98 ± 0,05 %. После КВЧ-излучения длительностью 5 и 10 минут уровень экспрессии тромбомодулина (CD141) снижался на 66 и 54 % соответственно (0,34 ± 0,06 %) и (0,46 ± 0,08 %). Наибольшее снижение уровня экспрессии наблюдалось при увеличении времени экспозиции до 15 минут – в 4,9 раза по сравнению с контрольным значением.

Вместе с этим под воздействием КВЧ-излучения также снижалась оптическая плотность экспрессии. В контроле её значение составило – 0,11 ± 0,02 %. После 5- и 10-минутного облучения значение оптической плотности опускалось до 0,06 ± 0,01 и 0,06 ± 0,02 % соответственно, т.е. почти в 2 раза.

Действие тромбина на сосудистый тонус проявляется в его способности освобождать из эндотелия при разных условиях либо оксид азота (NO) и простациклин, тем самым стимулируя вазодилатацию, либо эндотелии-1, а из тромбоцитов – тромбоксан А2, стимулируя процессы тромбообразования.

Таким образом, снижение уровня экспрессии тромбомодулина под действием ЭМИ ММД различной длительности может оказывать различные биологические эффекты через активацию тромбина. В «старых» культурах ЭМИ ММД способно нивелировать процессы тромбообразования, путем уменьшение уровня тромбина через снижение уровня экспрессии тромбомодулина.

6. Влияние ЭМИ ММД на экспрессию эндотелина-1 в клетках эндотелия сосудов при старении

В «молодых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии эндотелина-1 составила 2,05 ± 0,19 %. После 5-минутного облучения экспрессия эндотелина-1 в «молодых» культурах клеток возрастала на 51 % (4,17 ± 0,23 %). При этом увеличение времени экспозиции до 10 минут также увеличивало уровень экспрессии эндотелина-1, но в меньшей степени – на 23 % (2,63 ± 0,1 %). На протяжении всего времени экспозиции КВЧ-излучение не оказывало достоверного влияния на эндотелин-1, на оптическую плотность экспрессии.

В «старых» культурах клеток ЭМИ ММД оказывало сходное с «молодыми» культурами воздействие на клетки эндотелия. После 5-минутного облучения экспрессия эндотелина-1 так же, как и в «молодых» культурах клеток, возрастала на 72 % и составила 3,96 ± 0,09 %. При этом увеличение времени экспозиции до 10 минут также увеличивало уровень экспрессии эндотелина-1 – на 48 % (2,12 ± 0,16 %) .

При этом оптическая плотность экспрессии возрастала под действием 5-минутного облучения на 35 % (0,26 ± 0,03 %) по сравнению с контрольным значением – 0,17 ± 0,03 %. Дальнейшее увеличение длительности экспозиции не приводило к увеличению оптической плотности экспрессии эндотелина-1.

Таким образом, ЭМИ ММД длительностью от 5 до 10 минут способно в значительной степени оказывать сосудосуживающее действие, воздействуя на синтез эндотелина-1. Наиболее интенсивный уровень экспрессии эндотелина-1 как в «молодых», так и «старых» культурах клеток эндотелия наблюдается после воздействия 5-минутным КВЧ-излучением.

7. Влияние ЭМИ ММД на экспрессию фактора роста эндотелия сосудов VEGF в клетках эндотелия сосудов при старении

В «молодых» контрольных культурах клеток площадь значения экспрессии VEGF равна 3,35 ± 0,17 %. После 5-минутного облучения экспрессия VEGF в «молодых» культурах клеток возрастала на 14 % и составила 3,89 ± 0,07 %. При этом увеличение времени экспозиции до 10 минут, также увеличивало уровень экспрессии VEGF – на 16 % (3,95 ± 0,11 %).

Оптическая площадь экспрессии VEGF достоверно повышалась под воздействием ЭМИ ММД длительностью 15 минут на 39 % (0,28 ± 0,03 %) по сравнению с соответствующим показателем в контроле.

В «старых» культурах уровень экспрессии VEGF достоверно повышался на 29 % (2,04 ± 0,2 %), на 48 % (2,78 ± 0,12 %) и на 54 % (3,14 ± 0,09 %) при длительности КВЧ-излучения 5, 10 и 15 минут соответственно. Оптическая плотность экспрессии VEGF так же, как и в «молодых» культурах, повышалась под воздействием ЭМИ ММД длительностью 15 минут. Величина оптической плотности повышалась на 39 % по сравнению с соответствующим показателем в контроле и составила 0,26 ± 0,03 %. При этом ЭМИ ММД меньшей длительности – 5 и 10 минут – не оказывали такого эффекта на «старые» культуры клеток эндотелия.

Следовательно, увеличение уровня VEGF под воздействием ЭМИ ММД может способствовать вазодилатации опосредованно путем стимулирования высвобождения эндотелиальной NO синтазы как в «молодых», так и в «старых» культурах эндотелиоцитов.

Выводы

1. Электромагнитное излучение миллиметрового диапазона (мощность 0,01 мВт, частота 40 ГГц) в зависимости от времени воздействия по-разному влияет на экспрессию сигнальных молекул (eNOS, I-CAM-1, VEGF, CD141, эндотелин-1, ангиотензин-2, вазопрессин) в эндотелии сосудов при старении клеточных культур.

2. ЭМИ ММД длительностью 5 минут оказывает вазопротекторный эффект благодаря стимуляции экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), причем в «старых» культурах клеток этот эффект проявляется больше в сравнении с «молодыми».

3. ЭМИ ММД длительностью 15 минут оказывает вазопротекторный эффект благодаря стимуляции экспрессии ангиотензина-2, вазопрессина, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и снижению синтеза молекулы адгезии ICAM-1, тромбомодулина (CD141). В «старых» культурах клеток эффект КВЧ-излучения был в несколько раз выше, чем в «молодых» культурах клеток.

4. ЭМИ ММД на молекулярно-клеточном уровне оказывает различные вазопротекторные и геропротекторные эффекты на эндотелий сосудов при его старении в зависимости от длительности воздействия.

Список литературы

1. Киричук, В.Ф. Антистрессорное действие электромагнитного излучения терагерцового диапазона частот молекулярного спектра оксида азота / В.Ф. Киричук, О.Н. Антипова, А.Н. Иванов и др. // Биомед. технолог. – 2004. – № 11. – С. 12–20.

2. Медведев Д.С. Возможности коротковолновочастотной терапии в регуляции общего периферического сосудистого сопротивления при сочетанной патологии у пожилых // Вестник РУДН. Серия «Медицина». – 2010. – № 4. – С. 330–332.

3. Медведев Д.С. Оксидативный статус у больных с артериальной гипертензией в гериатрической практике и миллиметровая терапия // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 5. – С. 118–121.

4. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. и др. Сигнальные молекулы: место в персонифицированной диагностике, лечении и профилактике социально значимых заболеваний // Молекулярная медицина. – 2012. – № 5. – С. 4–8.

5. Charbit M. Nitric oxide and the renin-angiotensin system: contributions to blood pressure in the young rat / M. Charbit, Blazy I., J. Gogusev el al. // Pediat. Nephrology. – 1997. – Vol. 11. – P. 617–622.

6. Touyz R. M. Oxidative stress and vascular damage in hypertension // Curr. Hypertens. Rep. – 2000. – Vol. 2. – P. 98-105.

References

1. Kirichuk, V.F. Antistressornoe dejstvie jelektromagnitnogo izluchenija teragercovogo diapazona chastot molekuljarnogo spektra oksida azota / V.F. Kirichuk, O.N. Antipova, A.N. Ivanov i dr. // Biomed. tehnolog. 2004. no. 11. pp. 12–20.

2. Medvedev D.S. Vozmozhnosti korotkovolnovochastotnoj terapii v reguljacii obshhego perifericheskogo sosudistogo soprotivlenija pri sochetannoj patologii u pozhilyh // Vestnik RUDN. Serija «Medicina». 2010. no. 4. pp. 330–332.

3. Medvedev D.S. Oksidativnyj status u bol'nyh s arterial'noj gipertenziej v geriatricheskoj praktike i millimetrovaja terapija // Fundamental'nye issledovanija. 2011. no. 5. pp. 118–121.

4. Pal'cev M.A., Kvetnoj I.M., Poljakova V.O. i dr. Signal'nye molekuly: mesto v personificirovannoj diagnostike, lechenii i profilaktike social'no znachimyh zabolevanij // Molekuljarnaja medicina. 2012. no. 5. pp. 4–8.

5. Charbit M. Nitric oxide and the renin-angiotensin system: contributions to blood pressure in the young rat / M. Charbit, Blazy I., J. Gogusev el al. // Pediat. Nephrology. 1997. Vol. 11. pp. 617–622.

6. Touyz R.M. Oxidative stress and vascular damage in hypertension // Curr. Hypertens. Rep. 2000. Vol. 2. pp. 98–105.

Рецензенты:

Кветной И.М., д.м.н., профессор, руководитель отдела патоморфологии Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург;

Прощаев К.И., д.м.н., профессор, директор АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 28.11.2014.

УДК 616.379-008-64-06/07

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS 231775 И RS 3087243 ГЕНА CTLA-4 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

[1]Репина Е.А., [2]Болдырева М.Н., [1]Сунцов Ю.И., [3]Батенева Е.И., [3]Кадочникова В.В., [1]Ильин А.В., [1]Трошина Е.А.

[1]ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва, e-mail: e_repina@mail.ru;
[2]ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва;
[3]ЗАО «ДНК-Технология», Москва

Проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов *rs 231775* и *rs 3087243* гена *CTLA-4* у 83 пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и 91 пациента с сочетанием СД1 с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Контрольную группу составили 108 доноров крови без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности по ним. Установлены достоверное увеличение частоты аллеля G (p = 0,005) и генотипа GG (p = 0,0116) полиморфизма rs 231775 в группе пациентов с СД1 по сравнению с контролем. Также установлено достоверное увеличение частоты аллеля *G* (p = 0,0016) данного полиморфизма в группе пациентов с СД1 в сочетании с АИТ по сравнению с пациентами с изолированным СД1, по результатам тренд-теста установлены статистически значимые различия в частоте генотипов между данными группами (p = 0,002). Достоверных отличий между аллелями и генотипами SNP *rs 3087243* гена *CTLA-4* во всех исследуемых группах выявлено не было. Увеличение частоты аллеля *G* (p = 0,005) и генотипа GG (p = 0,0116) в группе пациентов с изолированным СД1 по сравнению с контролем свидетельствует об ассоциации данного варианта полиморфного маркера *rs 231775* гена *CTLA-4 c* повышенным риском развития СД1, что совпадает с данными других исследователей.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, ген CTLA- 4, аллельные варианты, полиморфизм

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE FREQUENCY DISTRIBUTION OF ALLELES AND GENOTYPES POLYMORPHISMS RS 231775 AND RS 3087243 GENE CTLA-4 IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1 AND TYPE 1 DIABETES COMBINED WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

[1]Repina E.A., [2]Boldyreva M.N., [1]Suntsov Y.I., [3]Bateneva E.I., [3]Kadochnikova V.V., [1]Ilin A.V., [1]Troshina E.A.

[1]FGBU «Endocrinology Research Centre» The Ministry of Health, Moscow, e-mail: e_repina@mail.ru;
[2]FGBU «Institute of Immunology» FMBA of Russia, Moscow;
[3]ZAO «DNA Technology», Moscow

A comparative analysis of the distribution of allele and genotype frequencies of polymorphisms rs 231775 and rs 3087243 CTLA-4 gene in 83 patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and 91 patients with a combination of type 1 diabetes with autoimmune thyroiditis (AIT). The control group consisted of 108 blood donors without autoimmune diseases, and family history on them. A significant increase in the frequency of allele G (p = 0,005) and genotype GG (p = 0,0116) polymorphism rs 231775 in patients with type 1 diabetes compared to the control. Also found a significant increase in the frequency of allele G (p = 0,0016) of polymorphism in patients with type 1 diabetes in combination with AIT compared to patients with isolated T1D, the results of the trend test set of statistically significant differences in genotype frequencies between the groups (p = 0,002). Significant differences between the allele and genotype SNP rs 3087243 CTLA-4 gene in all groups have been identified. Increasing the frequency of allele G (p = 0,005) and genotype GG (p = 0,0116) in the group of patients with isolated DM1 compared to the control indicates the association of this embodiment, the polymorphic marker gene rs 231775 CTLA-4 with an increased risk of developing type 1 diabetes, coinciding with the data of other researchers.

Keywords: diabetes mellitus type 1, autoimmune thyroiditis, *CTLA-4* gene, allelic variants, polymorphism

Сахарный диабет 1 типа (СД1) – полигенное многофакторное заболевание, развитие которого связано с аутоиммунной деструкцией β-клеток поджелудочной железы.

Генетическая предрасположенность играет определяющую роль в механизмах манифестации и прогрессирования аутоиммунного воспаления при СД1 [2, 4].

К настоящему времени выявлено 18 локусов, находящихся на разных хромосомах, которые в той или иной степени предрасполагают к СД1. Некоторые из них ассоциированы не только с СД1, но и с другими аутоиммунными заболеваниями (АИЗ), такими как АИЗ щитовидной железы, болезнь Аддисона, целиакия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит [8].

На одном из таких локусов находится ген *CTLA-4*, который занимает около 6,2 kb на второй хромосоме (2q33), состоит из 4 экзонов. Его белковый продукт экспрессируется Т-лимфоцитами на поздних стадиях активации и ингибирует их пролиферацию.

В многочисленных работах, посвященных патогенетической роли гена *CTLA-4,* была обнаружена ассоциация ряда однонуклеотидных полиморфизмов данного гена с развитием СД1 [6], диффузного токсического зоба (ДТЗ) [9] и аутоиммунного тиреоидита (АИТ) [10].

Из всех вариантов сочетаний АИЗ наиболее частой является ассоциация СД1 с АИТ. Распространенность АИТ у родственников больных СД1 достигает 48% по сравнению с общей популяцией – лишь 3–10% [11]. До 50% больных СД1 имеют положительные антитела к ткани щитовидной железы (АтЩЖ), из них примерно у 50% отмечались клинические проявления АИТ [9]. С другой стороны, 2,3% детей с АИТ имели антитела к островковым клеткам поджелудочной железы (ICA) по сравнению с 0% в контроле [7].

Трудности в изучении особенностей иммуногенетики СД1 всегда были сопряжены с клинической гетерогенностью данного заболевания. Многочисленные исследования показали сильное влияние наряду с генами HLA II класса, гена *CTLA-4* на совместную предрасположенность к СД1 и АИТ в семьях и у одного и того же человека [5].

Наиболее часто в литературе упоминаются два полиморфизма гена *CTLA-4 – rs 231775 (49 A/G)* и *rs 3087243* (*CT60 A/G)*. Первый из них – более исследованный полиморфизм, расположенный в первом экзоне гена *CTLA-4*, характеризуется заменой треонина на аланин в 17 кодоне лидерного пептида и ассоциирован со многими заболеваниями [1, 3].

Полиморфный маркер *rs3087243,* расположенный в промоторной области гена *CTLA-4*, был исследован ранее в основном в связи с риском развития аутоиммунных заболеваний, кодирует антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов и отвечает за уровень активации Т-клеток [3].

Задачей настоящего исследования является сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов двух полиморфизмов *rs 231775* и *rs 3087243* гена *CTLA-4* у пациентов с СД1 и пациентов, имеющих сочетание СД1 с АИТ.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 174 пациента с СД1, которые находились на обследовании и лечении в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ. Все пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошел 91 пациент с СД1 и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), вторую группу составили 83 пациента с СД1 и отрицательными титрами АтЩЖ. При исследовании полиморфизма *rs 231775* гена *CTLA-4* были сформированы следующие группы:

1) СД1 + серонегативные по АтЩЖ ($n = 70$), средний возраст пациентов 27,89 ± 12,16 лет, из них мужчин – 40 (57%), женщин – 30 (43%);

2) СД1 + АИТ ($n = 60$), средний возраст пациентов 36,05 ± 12,39 лет, из них мужчин – 10 (17%), женщин – 50 (83%).

При исследовании полиморфизма *rs 3087243* гена *CTLA-4* – группы:

1) СД1 + серонегативные по АтЩЖ ($n = 65$), средний возраст пациентов 27,34 ± 12,24 лет, из них мужчин – 37 (65%), женщин – 28 (35%);

2) СД1 + АИТ ($n = 28$), средний возраст пациентов 36,68 ± 13,24 лет, из них мужчин – 2 (7%), женщин – 26 (93%).

Контрольную группу составили 108 человек из московской популяции без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности по ним, средний возраст в контрольной группе ($n = 108$) – 46,3 ± 9,3 лет, мужчин 73 (68%), женщин – 35 (32%). У всех пациентов предварительно было получено информированное согласие на проведение данного исследования.

Типирование однонуклеотидных полиморфизмов *rs 231775* и *rs 3087243* гена *CTLA-4* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флюоресцентными метками и автоматической регистрацией результатов реакции в режиме реального времени (real-time PCR) наборами компании «ДНК-Технология» (Москва) на приборе ДТ-96 («ДНК-Технология») в соответствии с инструкциями производителя.

Количественное определение титров аутоантител к тиреоглобулину (ATG) и тиреопероксидазе (ATPO) в сыворотках крови осуществляли методом непрямого иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Biomerica» (лаборатория клинической биохимии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, зав. – А.В. Ильин).

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных подходов, используемых при проведении популяционно-генетических исследований.

Аллельные варианты полиморфных генов подвергались классическому молекулярно-эпидемиологическому анализу – сопоставлению встречаемости аллелей и генотипов у больных СД1, СД1 + АИТ и контролей. Тест на соответствие контрольной выборки равновесию Харди – Вайнберга проводили с использованием метода $\chi 2$ ($\alpha = 0,05$, $df = 1$). Для выявления ассоциации между заболеванием и генотипом использовались мультипликативная и аддитивная модели наследования.

Ассоциацию между заболеванием и генотипом определяли с помощью критерия $\chi 2$ (с коррекцией Йейтса на непрерывность выборки), либо точным двусторонним критерием Фишера, сравнивая распределение генотипов и аллелей по каждому полиморфизму между группами пациентов и контролей. Статистика: аллель предрасположенности (риска) А против второго аллеля (протекторного) В. Анализ тенденций (trend test) проводили с использованием аддитивной модели наследования (тест Кохрана – Армитажа для линейных трендов с одной степенью свободы). Достоверными считали различия при уровне

ошибки $p \leq 0,05/3 = 0,016$, то есть допускали 1,6% вероятность того, что найденная в выборке связь между переменными является лишь случайной особенностью данной выборки. Уменьшение уровня значимости связано с наличием множественных сравнений и, как следствие, введением поправки Бонферрони.

Показатели «отношения шансов» (OR-odds ratio) с 95% доверительным интервалом (95% CI) рассчитывались для «редкого» аллеля, носителей «редкого» аллеля (гетерозигот + гомозигот по «редкому» аллелю) относительно «частых» аллелей и гомозигот по «частому» аллелю соответственно. Аналогичный расчет проводился для гомозигот по «редкому» аллелю относительно гетерозигот и гомозигот по «частому» аллелю.

Сравнение частот встречаемости сочетаний генотипов проводилось с использованием критерия Краскела – Уоллиса и точного двустороннего критерия Фишера.

Отношение рисков (RR-related risk) рассчитано как отношение риска наступления события (СД1) у лиц, имеющих фактор риска (определенное сочетание генотипов) по отношению к контрольной группе.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами впервые проведено сравнительное исследование SNP *rs 231775* и *rs 3087243* гена *CTLA-4* у пациентов с СД1 и СД1 в сочетании с АИТ.

Исследование частоты встречаемости однонуклеотидной замены 49 A/G (rs231775), расположенной в первом экзоне гена CTLA4

Результаты исследования частот полиморфных вариантов гена *CTLA4* в выборке пациентов с СД1, серонегативных по АтЩЖ, и случайной (контрольной) выборке представлены в табл. 1. Наблюдаемое распределение частот генотипов по исследованному локусу гена *CTLA-4* в контрольной выборке соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди – Вайнберга ($p = 0,78$).

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs 231775 гена *CTLA-4* выявил повышение встречаемости «редкого» аллеля G среди больных СД1, серонегативных по АтЩЖ, – 81/140 (58%), в сравнении со здоровыми лицами 91/216 (42%) (OR = 1,89, 95% CI: 1,23–2,90, $p = 0,005$) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма *rs 231775* гена *CTLA-4* у пациентов с СД1 и в контрольной группе

Группы	Частота генотипов, абс./отн.				Частота аллелей, абс./отн.		
	AA	AG	GG	Всего	A	G	Всего
СД1 без АтЩЖ	13/0,19	33/0,48	24/0,34	70/1	59/0,421	81/0,579	140/1
Контроль	35/0,32	55/0,51	18/0,17	108/1	125/0,579	91/0,421	216/1

Частота носителей «редкого» аллеля G у больных СД1, серонегативных по АтЩЖ (лица с генотипами AG и GG), была незначимо выше – 57/70 (81%), чем в группе контроля – 73/108 (68%) (относительно лиц с генотипом AA – OR = 2,1, 95% CI: 1,02–4,34, $p = 0,063$). При этом частота генотипа GG достоверно выше в группе пациентов (34%) по сравнению с группой контроля (17%), $p = 0,0116$, OR = 2,1, 95% CI: 1,21–3,5. Оценочный тест для анализа изменения степени ассоциации между генотипом *CTLA*-4 rs 231775 и предрасположенностью к развитию СД1, серонегативного по АтЩЖ, в зависимости от числа полиморфных аллелей (тренд-тест Кохрана – Армитажа) показал статистически значимые различия между сравниваемыми генотипами ($p = 0,004$), что свидетельствует о наличии тенденции к повышению степени ассоциации генотипа с риском развития изолированной формы СД1 при увеличении в генотипе количества аллелей G. Вывод о том, что носители аллеля G и генотипа GG имеют повышенный риск развития СД1, согласуется с данными ряда исследователей [1, 3].

Результаты исследования частот полиморфных вариантов гена *CTLA4* в выборке пациентов с СД1, сочетанным с аутоиммунным тиреоидитом, и случайной (контрольной) выборке представлены в табл. 2.

Таблица 2

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма *rs 231775* гена *CTLA-4* у пациентов с СД1, сочетанным с АИТ, и в контрольной группе

Группы	Частота генотипов, абс./отн.				Частота аллелей, абс./отн.		
	AA	AG	GG	Всего	A	G	Всего
СД1 + АИТ	27/0,45	21/0,35	12/0,2	60/1	75/0,625	45/0,375	120/1
Контроль	35/0,32	55/0,51	18/0,17	108/1	125/0,579	91/0,421	216/1

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs 231775 гена *CTLA-4* среди больных СД1 с АИТ и доноров не выявил статистически значимых различий (p = 0,48 для «редких» аллелей, p = 0,15 для носителей «редкого» аллеля и p = 0,68 для генотипов, гомозиготных по «редкому» аллелю).

Результаты исследования частот полиморфных вариантов гена *CTLA4* в выборке пациентов с изолированным СД1 и СД1, сочетанным с АИТ, представлены в табл. 3.

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs 231775 гена *CTLA-4* выявил повышение встречаемости «редкого» аллеля G среди больных СД1, серонегативных по АтЩЖ, – 81/140 (58 %), в сравнении с пациентами, страдающими СД1 в сочетании с АИТ, – 45/120 (37,5 %) (OR = 2,29, 95 % CI: 1,39–3,77, p = 0,0016) (табл. 3).

Таблица 3

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма *rs 231775* гена *CTLA-4* у пациентов с СД1 и СД1 в сочетании с АИТ

Группы	Частота генотипов, абс./отн.				Частота аллелей, абс./отн.		
	AA	AG	GG	Всего	A	G	Всего
СД1 без АтЩЖ	13/0,19	33/0,48	24/0,34	70/1	59/0,421	81/0,579	140/1
СД1 в сочетании с АИТ	27/0,45	21/0,35	12/0,2	60/1	75/0,625	45/0,375	120/1

Частота носителей «редкого» аллеля G у больных СД1, серонегативных по АтЩЖ (лица с генотипами AG и GG), была достоверно выше – 57/70 (81 %), чем в группе СД1 + АИТ – 33/60 (55 %), OR = 3,59, 95 % CI: 1,63–7,89, p = 0,0022. При этом частота генотипа GG недостоверно выше в группе пациентов (34 %) по сравнению с группой контроля (20 %), p = 0,11, OR = 1,7, 95 % CI: 0,94–3,13. Оценочный тест для анализа изменения степени ассоциации между генотипом *CTLA*-4 rs 231775 и определенной клинической формой СД1, в зависимости от числа полиморфных аллелей (тренд-тест Кохрана – Армитажа) показал статистически значимые различия между сравниваемыми генотипами (p = 0,002), что свидетельствует о наличии тенденции к высокой степени ассоциации генотипа данного полиморфизма с клинической формой сахарного диабета.

Исследование частоты встречаемости однонуклеотидной замены CT60 A/G (rs 3087243), расположенной в промоторной области гена CTLA4

Результаты исследования частот аллельных вариантов и генотипов полиморфизма CT60 A/G (rs 3087243) гена *CTLA4* в выборке пациентов с СД1, сочетанным с аутоиммунным тиреоидитом, и случайной (контрольной) выборке представлены в табл. 4. Наблюдаемое распределение частот генотипов по исследованному локусу гена *CTLA-4* в контроле соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди – Вайнберга (p = 0,67).

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs 3087243 гена *CTLA-4* среди больных СД1 с АИТ доноров не выявил статистически значимых различий (p = 1 для «редких» аллелей, p = 1 для носителей «редкого» аллеля и p = 1 для генотипов, гомозиготных по «редкому» аллелю).

Таблица 4

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма *rs 3087243* гена *CTLA-4* у пациентов с СД1, сочетанным с АИТ, и в контрольной группе

Группы	Частота генотипов, абс./отн.				Частота аллелей, абс./отн.		
	AA	AG	GG	Всего	A	G	Всего
СД1 + АИТ	5/0,18	12/0,43	11/0,39	28/1	22/0,39	34/0,61	56/1
Контроль	18/0,17	48/0,44	42/0,39	108/1	84/0,39	132/0,61	216/1

Результаты исследования частот аллельных вариантов и генотипов полиморфизма CT60 A/G (rs 3087243) гена *CTLA4* в выборке пациентов с СД1, серонегативным по АтЩЖ, и случайной (контрольной) выборке представлены в табл. 5.

Аллель *G* полиморфизма *rs 3087243* гена *CTLA-4* – более частое явление для пациентов с СД1, серонегативных по АтЩЖ (73 %), по сравнению с группой контроля (61 %), OR = 1,73, 95 % CI: 1,07–2,78. Однако анализ распределения аллелей и ге-

нотипов полиморфизма rs 3087243 гена *CTLA-4* среди больных СД1 без АтЩЖ доноров выявил следующие различия, близкие к достоверным: p = 0,0314 для «редкого» аллеля, p = 0,0507 для гомозигот по «редкому» аллелю (OR = 1,42, 95 % CI: 1,00–1,97). Согласно данным других исследователей, маркер *rs 3087243* гена *CTLA-4* высоко достоверно ассоциирован с СД1 [22]. В связи с этим полученные нами данные, по-видимому, обусловлены малой выборкой исследуемых групп.

Таблица 5

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма *rs 3087243* гена *CTLA-4* у пациентов с СД1, серонегативным по АтЩЖ, и в контрольной группе

Группы	Частота генотипов, абс./отн.				Частота аллелей, абс./отн.		
	AA	AG	GG	Всего	A	G	Всего
СД1 без АтЩЖ	6/0,09	23/0,35	36/0,56	65/1	35/0,27	95/0,73	130/1
Контроль	18/0,17	48/0,44	42/0,39	108/1	84/0,39	132/0,61	216/1

Результаты исследования частот аллельных вариантов и генотипов полиморфизма CT60 A/G (rs 3087243) гена *CTLA4* в выборке пациентов с СД1, серонегативным по АтЩЖ, и пациентов с СД1, сочетанным с АИТ, представлены в табл. 6. Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs 3087243 гена *CTLA-4* не выявил статистически значимых различий.

Таблица 6

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма *rs 3087243* гена *CTLA-4* у пациентов с СД1, серонегативным по АтЩЖ, и у пациентов с СД1, сочетанным с АИТ

Группы	Частота генотипов, абс./отн.				Частота аллелей, абс./отн.		
	AA	AG	GG	Всего	A	G	Всего
СД1 без АтЩЖ	6/0,09	23/0,35	36/0,56	65/1	35/0,27	95/0,73	130/1
СД1 + АИТ	5/0,18	12/0,43	11/0,39	28/1	22/0,39	34/0,61	56/1

В настоящее время не решен вопрос о взаимном влиянии отдельных локусов гена CTLA-4 и вкладе их белковых продуктов в формирование аутоиммунного воспаления. Поэтому исследования в этом направлении необходимо продолжить.

Выводы

Таким образом, полученные нами данные подтверждают результаты других исследователей о том, что СД1 ассоциирован с *G(GG)* в *rs231775* гена *CTLA-4*.

При этом мы не получили доказанную ассоциацию данного полиморфизма с СД1 в сочетании с АИТ.

Пациенты с сочетанием СД1 с АИТ по распределению *rs231775* ближе к норме по сравнению с изолированным СД1.

Для полиморфизма *rs 3087243* гена *CTLA-4* нами не выявлено достоверной ассоциации ни с одной из исследованных групп, что скорее всего связано с их малочисленностью.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с рукописью.

Источник финансирования – работа выполнена на средства, выделенные для Федеральной целевой программы «Сахарный диабет».

Список литературы

1. Абрамов Д.Д., Дедов И.И., Трофимов Д.Ю., Болдырева М.Н., Кураева Т.Л., Алексеев Л.П. Полиморфизм гена CTLA-4 (49A/G) в русской популяции у больных сахарным диабетом 1 типа и здоровых доноров // Сахарный диабет. – 2007. – № 3. – С. 5–8.

2. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., Болдырева М.Н., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А. Клиническая значимость определения HLA-DRB1-генотипов, ассоциированных с предрасположенностью или устойчивостью к сахарному диабету 1 типа в различных этнических группах России // Сахарный диабет. – 2007. – № 3. – С. 2–5.

3. Бровкина О.И. Исследование ассоциации генов-кандидатов с сахарным диабетом 1 типа и диагностическая тест-система для ранней диагностики риска развития сахарного диабета 1 типа: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2012. – 22 с.

4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: руково для врачей. – М.: Универсум паблишинг, 2003. – С. 77–81.

5. Репина Е.А. Общие генетические маркеры сахарного диабета 1 типа и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Сахарный диабет. – 2011. – № 2. – С. 23–30.

6. Dittmar M., Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88. – P. 2983–2992.

7. Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. Autoimmune polyendocrine syndromes // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 2068–2079.

8. Encinas J.A., Kuchroo V.K. Mapping and identification of autoimmunity genes // Curr. Opin. Immunol. – 2000. – Vol. 12. – P. 691–697.

9. Huber A., Menconi F., Corathers S., Jacobson E.M., Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms // Endocr. Rev. – 2008. – Vol. 29. – P. 697–725.

10. Levin L., Tomer Y. The etiology of autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common genetic susceptibility // Autoimmun. Rev. – 2003. – Vol. 2. – P. 377–386.

11. Sougioultzoglou F., Falorni A., Kassi G., Brozzetti A., Karamitsos D., Koliakos G.G. Coincidence of high antiislet and antithyroid autoantibody titles in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2005. – Vol. 113. – P. 85–89.

References

1. Abramov D.D., Dedov I.I., Trofimov D.Y., Boldyreva M.N., Kuraeva T.L., Alekseev L.P. Polymorphism of CTLA-4 (49A/G) in the Russian population of the patients with type 1 diabetes and healthy donors // Diabetes. 2007. Vol. 3. pp. 5–8.

2. Alekseev L.P., Dedov I.I., Khaitov R.M., Boldyreva M.N., Shestakova M.V., Peterkova V.A., Kuraeva T.L., Prokofiev S.A. Clinical significance of determination of HLA-DRB1-genotypes associated with susceptibility or resistance to type 1 diabetes in different ethnic groups in Russia // Diabetes. 2007. Vol. 3. pp. 2–5.

3. Brovkina O.I. Investigation of association of candidate genes with type 1 diabetes and diagnostic test systems for the early detection of risk development of type 1 diabetes: Author. Dis. cand. med. sciences. Moscow, 2012. 22 p.

4. Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes: Hands-on for physicians. M.: Universum Publishing, 2003. pp. 77–81.

5. Repina E.A. Common genetic markers of type 1 diabetes and autoimmune thyroid diseases // Diabetes. 2011. Vol. 2. pp. 23–30.

6. Dittmar M., Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. pp. 2983–2992.

7. Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. Autoimmune polyendocrine syndromes // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. pp. 2068–2079.

8. Encinas J.A., Kuchroo V.K. Mapping and identification of autoimmunity genes // Curr. Opin. Immunol. 2000. Vol. 12. pp. 691–697.

9. Huber A., Menconi F., Corathers S., Jacobson E.M., Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms // Endocr. Rev. 2008. Vol. 29. pp. 697–725.

10. Levin L., Tomer Y. The etiology of autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common genetic susceptibility // Autoimmun. Rev. 2003. Vol. 2. pp. 377–386.

11. Sougioultzoglou F., Falorni A., Kassi G., Brozzetti A., Karamitsos D., Koliakos G.G. Coincidence of high antiislet and antithyroid autoantibody titles in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2005. Vol. 113. pp. 85–89.

Рецензенты:

Алексеев Л.П., д.м.н., профессор, зам. директора, заведующий отделом иммуногенетики, ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА, г. Москва;

Кондраченко М.Ю., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 28.11.2014.

УДК 614.253.6 : 614.253.5

ПРИЧИНЫ ПРОБЛЕМ УПРАВЛЕНЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ГЛАВНЫХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ Г. КИРОВА

Романовская С.В., Куковякин С.А., Мухачева Е.А.

ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Киров, e-mail: kafhealth@kirovgma.ru

В настоящее время менеджеры сферы здравоохранения в процессе своей управленческой деятельности встречаются с трудностями, препятствиями, которые в науке и практике управления определяются как «проблемы». Целью исследования являлось совершенствование деятельности руководителей сестринских служб лечебно-профилактических учреждений путем выявления причин проблем их управленческой деятельности. Исследование проводилось в 2013 году по специально разработанной программе у выборочной совокупности главных медицинских сестер лечебно-профилактических учреждений г. Кирова в количестве 30 человек. Выявлено, что главными причинами возникновения проблем управленческой деятельности главных медицинских сестер являются недостаточное финансирование системы здравоохранения, низкая заработная плата медицинского персонала, высокая психологическая и физическая нагрузка на средний медицинский персонал, низкий престиж профессии медицинского работника, выполнение работ, превышающих должностные обязанности.

Ключевые слова: причины проблем управления, лечебно-профилактическое учреждение, главная медицинская сестра

CAUSES OF THE PROBLEMS MANAGEMENT HEAD NURSES MEDICAL INSTITUTIONS OF KIROV

Romanovskaya S.V., Kukovyakin S.A., Mukhacheva E.A.

Kirov state medical academy, Kirov, e-mail: kafhealth@kirovgma.ru

Currently, managers of health care in the course of their management activities meet with difficulties, obstacles that are in the science and practice of management is defined as «problems». The aim of the study was to improve the performance of managers of nursing services of medical institutions by identifying the causes of the problems of their management activities. The study was conducted in 2013 by a specially developed program in the total sample head nurses of medical institutions in the city of Kirov amount of 30 persons. It is revealed that the main cause of the problems of management activity head nurses are inadequately funded health system, low salaries of medical personnel, high psychological and physical burden on the nursing staff, the low prestige of the medical worker, works in excess of the duties.

Keywords: causes of management problems, medical institutions, the head nurse

Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. определила новые требования к модернизации и развитию сестринского дела, поэтому неизмеримо возрастают задачи главных медицинских сестер лечебно-профилактических учреждений по преодолению новых, сложных проблем, решаемых в реформируемых учреждениях здравоохранения [2, 3].

На современном этапе главные медицинские сестры отечественных лечебно-профилактических учреждений в своей управленческой деятельности сталкиваются с проблемами различного уровня и характера: по-прежнему сохраняется дисбаланс между количеством средних медицинских работников и врачей, остаются высокая текучесть кадров, низкая заработная плата медицинского персонала, высокая нагрузка на медицинский персонал, низкий уровень профессиональной компетентности данных категорий специалистов, отсутствие системы мотивации персонала и др. [1, 4, 5].

Изменения взглядов на качество и объем оказываемой медицинской помощи, рациональной и эффективной организации труда руководителей сестринского персонала актуализировали вопрос о комплексном выявлении проблем и причин, вызывающих их, в профессиональной деятельности менеджеров здравоохранения.

Цель исследования – совершенствование деятельности руководителей сестринских служб лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) г. Кирова путем выявления причин проблем их управленческой деятельности.

Материалы и методы исследования

Методы исследования – социологический и статистический. Сбор материала проводился путем анкетирования по специально разработанной программе у выборочной совокупности главных медицинских сестер ЛПУ г. Кирова в количестве 30 человек. В анкете респондентам предлагалось указать и проранжировать наиболее часто возникающие проблемы при осуществлении их управленческой деятельности, а также причины их возникновения.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди опрошенных респондентов 100 % составляли лица женского пола, в возрастной группе от 30 до 39 лет – 53,33 % респондентов, от 40 до 49 лет – 23,33 %, от 50 до 59 лет – 16,67 %, 60 и более лет – 6,67 % респондентов. Средний возраст респондентов составил 42,6 ± 9,5 лет.

Общий стаж работы в здравоохранении имели: от 10 до 15 лет – 16,67 %, от 15 до 20 лет – 26,67 %, от 20 до 25 лет – 36,66 %, от 30 и более лет – 20,00 % опрошенных главных медицинских сестер ЛПУ г. Кирова. Средний стаж работы респондентов в системе здравоохранения составил 22,6 ± 8,8 лет.

Стаж работы в должности главной медицинской сестры ЛПУ г. Кирова у 53,33 % респондентов был менее чем 5 лет, от 5 до 10 лет – у 13,33 %, от 10 до 15 лет – у 3,34 %, от 15 до 20 лет – 16,67 %, от 20 до 25 лет – у 13,33 % опрошенных респондентов. Средний стаж работы респондентов в должности главной медицинской сестры ЛПУ г. Кирова составил 9,5 ± 8,8 лет.

Из опрошенных респондентов не имели квалификационной категории 10,00 % респондентов, имели вторую – 10,00 %, первую – 26,67 %, высшую – 53,33 % респондентов.

Из наиболее приоритетных проблем (первого уровня значимости) остро стоит проблема недостаточного количества среднего и младшего медицинского персонала. Причинами данной проблемы, как считают главные медицинские сестры ЛПУ г. Кирова, являются: низкая заработная плата данных категорий персонала (20,00 случаев на 100 опрошенных), высокая физическая и психологическая нагрузка на персонал (10,00 случаев на 100 опрошенных), отсутствие жилья для персонала (6,67 случая на 100 опрошенных), низкий престиж профессии медицинской сестры (6,67 случая на 100 опрошенных), медицинский персонал нетрудоспособного (пенсионного) возраста (3,33 случая на 100 опрошенных), высокая ответственность в деятельности главной медицинской сестры ЛПУ (3,33 случая на 100 опрошенных), сокращение медицинских кадров в учреждениях здравоохранения (3,33 случая на 100 опрошенных), расформирование медицинских училищ и колледжей на территории Кировской области (3,33 случая на 100 опрошенных), отсутствие распределения выпускников медицинских училищ (3,33 случая на 100 опрошенных), отток медицинских работников в другие регионы РФ (3,33 случая на 100 опрошенных).

Причинами проблемы «низкая заработная плата персонала» вышеуказанные респонденты считали – недостаточное финансирование ЛПУ (13,33 случая на 100 опрошенных), неэффективная система оплаты труда специалистов сестринского дела (3,33 случая на 100 опрошенных), отсутствие стимулирующих выплат персоналу (3,33 случая на 100 опрошенных), зависимость от администрации ЛПУ (3,33 случая на 100 опрошенных).

К причинам проблемы «недостаточная материально-техническая база ЛПУ» главные медицинские сестры ЛПУ Кировской области отнесли: недостаточное финансирование учреждений здравоохранения (20,00 случаев на 100 опрошенных), отсутствие финансов в ЛПУ (3,33 случая на 100 опрошенных), устаревшее медицинское оборудование (3,33 случая на 100 опрошенных).

Исследование показало, что причинами проблемы «недостаточное количество времени у главной медицинской сестры для выполнения своих профессиональных обязанностей» вышеуказанные респонденты считали – выполнение работ, превышающих должностные обязанности (10,00 случаев на 100 опрошенных), большое количество времени затрачивается на процедуру контроля (3,33 случая на 100 опрошенных).

Причиной проблемы «недостаточное финансирование ЛПУ» является: недостаточное выделение средств на здравоохранение (6,67 случаев на 100 опрошенных), утвержденный бюджет (3,33 случая на 100 опрошенных).

Причинами проблемы «недостаточное информационное обеспечение ЛПУ» главные медицинские сестры ЛПУ г. Кирова считают: недостаточное финансирование ЛПУ (3,33 случая на 100 опрошенных), отсутствие снабжения документацией и специальной медицинской литературой ЛПУ (3,33 случая на 100 опрошенных), недостаточное материально-техническое обеспечение (3,33 случая на 100 опрошенных), отсутствие доступа к сети интернет в ЛПУ (3,33 случая на 100 опрошенных).

По мнению главных медицинских сестер, причинами проблемы «большая психологическая и физическая нагрузка на персонал» являются: отсутствие стандартов профессиональной сестринской деятельности, утвержденных на уровне МЗ РФ (3,33 случая на 100 опрошенных), недостаточное количество кадров (3,33 случая на 100 опрошенных), низкая заработная плата персонала (3,33 случая на 100 опрошенных), расформирование медицинских училищ и колледжей на территории Кировской области (3,33 случая на 100 опрошенных),

недостаточное количество механизированных средств труда (3,33 случая на 100 опрошенных).

Причиной проблемы «компьютеризация рабочих мест» главные медицинские сестры ЛПУ г. Кирова считали – недостаточное финансирование ЛПУ (6,67 случаев на 100 опрошенных).

В ходе проведенного исследования вышеуказанные респонденты считали, что причинами проблемы «низкий уровень знаний главной медицинской сестры» являются: отсутствие стажа работы в должности главной медицинской сестры (3,33 случая на 100 опрошенных), отсутствие опыта работы (3,33 случая на 100 опрошенных), на этапе обучения на факультете высшего сестринского образования недостаточно внимания уделялось вопросам по госзакупкам в ЛПУ (3,33 случая на 100 опрошенных), в процессе обучения недостаточное количество времени уделяется вопросам нормативно-правового регулирования (3,33 случая на 100 опрошенных), а также недостаточно проводится обучающих семинаров и конференций в ЛПУ (3,33 случая на 100 опрошенных).

Причинами проблемы «текучесть кадров в ЛПУ» главные медицинские сестры ЛПУ г. Кирова считали: низкую заработную плату персонала (6,67 случаев на 100 опрошенных), отток кадров в другие ЛПУ (3,33 случая на 100 опрошенных), высокая нагрузка на персонал (3,33 случая на 100 опрошенных), низкая мотивация и стимулирование сотрудников (3,33 случая на 100 опрошенных).

Исследование показало, что причинами проблемы «отток кадров из ЛПУ», по мнению главных медицинских сестер вышеуказанных учреждений здравоохранения, являются: низкий престиж профессии медицинского работника (3,33 случая на 100 опрошенных), низкая заработная плата персонала со средним медицинским образованием (3,33 случая на 100 опрошенных), отсутствие возможности самореализации на рабочем месте (3,33 случая на 100 опрошенных).

В ходе проведенного исследования выявлено, что причиной проблемы «недостаточное лекарственное обеспечение» является недостаточное финансирование ЛПУ (3,33 случая на 100 опрошенных).

Причинами проблемы «рост числа профессиональных заболеваний» главные медицинские сестры ЛПУ г. Кирова назвали – недостаточное оснащение ЛПУ средствами малой механизации, которые бы применялись при уходе за больным (3,33 случая на 100 опрошенных), недостаточное финансирование ЛПУ (3,33 случая на 100 опрошенных), большая нагрузка на персонал (3,33 случая на 100 опрошенных), влияние вредных условий труда: антибактериальные препараты, дезинфицирующие средства и др. (3,33 случая на 100 опрошенных).

Причинами проблемы «высокая нагрузка на главную медицинскую сестру» вышеназванные респонденты считали: отсутствие ставок эпидемиолога и клинического фармаколога (3,33 случая на 100 опрошенных), нежелание руководства разграничивать сферы деятельности сотрудников (3,33 случая на 100 опрошенных).

Причиной проблемы «недостаточное количество оргтехники в ЛПУ» главные медицинские сестры ЛПУ г. Кирова считали недостаточное финансирование системы учреждений здравоохранения (6,67 случаев на 100 опрошенных).

Исследование показало, что причинами проблемы «несвоевременное поступление медикаментов и дезинфицирующих средств по госконтрактам» являются продолжительные торги (3,33 случая на 100 опрошенных), закупка лекарственных препаратов по электронным торгам (3,33 случая на 100 опрошенных).

Наиболее часто встречающиеся причины проблем управленческой деятельности главных медицинских сестер ЛПУ г. Кирова

№ п/п	Виды причин проблем	Количество случаев на 100 опрошенных
1.	Недостаточное финансирование системы здравоохранения	70,00
2.	Низкая заработная плата медицинского персонала	33,33
3.	Высокая психологическая и физическая нагрузка на средний медицинский персонал	13,33
4.	Выполнение работ, превышающих должностные обязанности	10,00
5.	Низкий престиж профессии медицинского работника	10,00
6.	Отток медицинских кадров из учреждений здравоохранения	6,67
7.	Отсутствие возможности предоставления жилья медицинским работникам	6,67
8.	Расформирование медицинских колледжей на территории Кировской области	6,67

Также в процессе проведения исследования выяснилось, что причиной проблемы «изношенность медицинского оборудования и инвентаря» вышеназванные респонденты назвали недостаточное финансирование ЛПУ (6,67 случаев на 100 опрошенных).

Проведенное исследование позволило выявить причины проблемы «низкая юридическая грамотность персонала». Вышеназванные респонденты считали, что причиной данной проблемы являются: недостаток полученных знаний при обучении (3,33 случая на 100 опрошенных), отсутствие стандартов оказания медицинских услуг (3,33 случая на 100 опрошенных), отсутствие мотивации персонала к самообразованию (3,33 случая на 100 опрошенных).

Исходя из вышеизложенного, можно выделить наиболее часто встречающиеся причины проблем управленческой деятельности главных медицинских сестер г. Кирова (таблица).

Заключение

Анализ вышеизложенного позволяет сделать вывод о том, что многие проблемы управленческой деятельности главных медицинских сестер ЛПУ г. Кирова, наряду с индивидуально-специфическими, часто обусловлены одними и теми же причинами: недостаточное финансирование системы здравоохранения, низкая заработная плата медицинского персонала, высокая психологическая и физическая нагрузка на средний медицинский персонал, низкий престиж профессии медицинского работника.

Список литературы

1. Андреева И.Л. Стратегические направления кадровой политики в условиях модернизации системы здравоохранения // Социальные аспекты здоровья населения. – 2010. – Т. 13, № 1. – С. 1–6

2. Голикова Т.А. Оценка мероприятий региональных программ модернизации здравоохранения // Главная медицинская сестра. – 2010. – № 11. – С. 55–64.

3. Двойников С.И. Управление развитием сестринского персонала: учеб. пособие. – М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2006. – 119 с.

4. Тахтарова Ю.Н. Совершенствование организации деятельности среднего медицинского персонала (структурно-функциональный аспект): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 25 с.

5. Шляфер С.И. Кадровый потенциал сестринской службы Российской Федерации // Главная медицинская сестра. – 2011. – № 7 – С. 20–28.

References

1. Andreeva I.L. *Socialnye aspekty zdorovya naseleniya*, 2010, t. 13, no. 1, pp. 1–6.

2. Golikova T.A. *Glavnaya medicinskaya sestra*, 2010, no. 11, pp. 55–64.

3. Dvojnikov S.I. *Upravlenie razvitiem sestrinskogo personala*, ucheb. posobie, Moskva, 2006. 119 p.

4. Taxtarova Yu.N. *Sovershenstvovanie organizacii deyatelnosti srednego medicinskogo personala (strukturno-funkcionalnyj aspekt)*, avtoref. dis. kand. med. nauk, Moskva, 2007. 25 p.

5. Shlyafer S.I. *Glavnaya medicinskaya sestra*, 2011, no 7, pp. 20–28.

Рецензенты:

Шешунов И.В., д.м.н., профессор, ректор, ГБОУ ВПО «Кировская ГМА» Минздрава России, г. Киров;

Петров Б.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления, ГБОУ ВПО «Кировская ГМА» Минздрава России, г. Киров.

Работа поступила в редакцию 18.11.2014.

УДК 61 (075.8)

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В КБР И ПРОШЕДШИХ КУРС САНАТОРНО-КУРОРТНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Семенова И.Л., Инарокова А.М., Тлапшокова Л.Б., Кимова Л.Ф.

ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, e-mail: jaec@yandex.ru

Проведено исследование 388 историй болезней пациентов, выявлены медико-социальные характеристики больных. Лица, перенесшие мозговой инсульт, относятся к одной из самых неблагоприятных в отношении выживаемости групп населения. Огромное значение в решении проблемы реабилитации больных с острым нарушением мозгового кровообращения имело создание комплексной реабилитациии [2]. Был проведен анализ амбулаторных карт больных, прошедших курс санаторно-курортной реабилитации в центре восстановления неврологических больных на базе санатория им. Калмыкова за 2007–2009 гг. При выполнении работы использован метод ретроспективного эпидемиологического анализа. Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи программы «Statistica 6.0». В целом контингент больных, прошедших санаторно-курортную реабилитацию, был в большей степени представлен возрастной категорией от 55 до 75 и более т.е. лицами старше трудоспособного возраста. Острое нарушение мозгового кровообращения наблюдалось у мужчин в 1,5 раза чаще, чем у женщин. Более чем в 70% случаев инсульт носил, преимущественно ишемический характер. Около половины больных отмечали улучшение двигательных, сенсорных и афатических функций после прохождения курса санаторно-курортной реабилитации, что позволило сделать вывод об успешности применения поэтапной системы реабилитации.

Ключевые слова: медико-социальная характеристика, острое нарушение мозгового кровообращения, реабилитация, мозговой инсульт, специализированная медицинская помощь

MEDICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS UNDERGOING ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT IN KBR AND HAVING UNDERGONE SANATORIUM REHABILITATION

Semenova I.L., Inarokova A.M., Tlapshokova L.B., Kimova L.F.

FGBO VPO «Kabardino-Balkar State University by K.M. Berbekov», Nalchik, e-mail: jaec@yandex.ru

The study of 388 patient's case histories identified medical and social characteristics of these patients. Persons who had been stroken, refer to the unfavourable kind of patients in the connection with the survival of the population. The creation of a comprehensive rehabilitation is of great importance in the rehabilitation of patients with acute ischemic stroke. The analysis of the outpatient cards of the patients who had gone a course of sanatorium-resort rehabilitation in the centre for rehabilitation for neurological patients at the sanatorium by Kalmykov for the period of 2007–2009 were performed. While fulfilling the task the research method of retrospective epidemiological analysis was used. During the statistical processing of the results of the studies the «Statistica 6.0» was used. In General, the majority of patients, with previous sanatorium-resort rehabilitation were mostly represented by the category of 55 to 75 i.e. persons above working age. Acute violation of cerebral circulation was observed in men 1,5 times more often than women. More than 70% of the cases of stroke were predominantly ischemic in nature. After a course of sanatorium-resort rehabilitation about a half of the patients noted improvement in motor, sensory and optic functions. That has allowed to make a conclusion about the success of the phased rehabilitation system.

Keywords: health and social characteristics, acute ischemic stroke, rehabilitation, stroke, specialized medical care

Инсульт – одна из наиболее тяжелых форм сосудистых поражений головного мозга. Это остро возникающий дефицит мозговых функций, вызванный нетравматическим повреждением головного мозга.

Реабилитация больных, перенесших ОНМК, является важной медицинской и социальной проблемой. Это определяется частотой сосудистых поражений головного мозга и его осложнений. В России ежегодно регистрируется более 450 тысяч ОНМК, заболеваемость инсультом в Российской Федерации составляет 2,5–3 случая на 1000 населения в год. Научно обоснованное планирование и организация системы оказания специализированной медицинской помощи больным с инсультом являются необходимыми условиями снижения заболеваемости, смертности и летальности при данной патологии [1].

Проблемы лечения, реабилитации и профилактики больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга на сегодняшний день являются особо важными. В целом же по России заболеваемость и смертность от острых нарушений мозгового кровообращения занимает угрожающее второе место. 21% – таков показатель в структуре общей

смертности острых нарушений мозгового кровообращения в нашей стране [2]. В экономически развитых странах смертность от нарушений мозгового кровообращения стоит на третьем месте после заболеваний сердца и опухолей.

Инвалидность после перенесенного инсульта достигает 3,2 на 10 000 населения и занимает первое место среди всех остальных причин первичной инвалидности [1].

Выявлено, что только 20 % больных возвращаются к труду. В последние годы обнаружена тенденция к нарастанию частоты возникновения острого нарушения мозгового кровообращения (за последние 20 лет она выросла в 1,6 раза). Инсульт становится одним из наиболее распространенных заболеваний людей среднего и пожилого возраста во всем мире. Проводимые исследования показали, что повторный инсульт становится основной причиной смерти и инвалидности у больных, ранее перенесших инсульт. Как правило, повторный инсульт развивается в течение первого года у 5–25 % больных, в течение 3 лет – у 18 %, а после 5 лет – у 20–40 % пациентов [3].

Цель исследования – дать медико-социальную характеристику больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и прошедших курс санаторно-курортной реабилитации. Обосновать значимость совершенствования медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями головного мозга и роль санаторно-курортной реабилитации в восстановлении утраченных функций.

Материалы и методы исследования

При выполнении работы использован метод ретроспективного эпидемиологического анализа. В качестве первичных материалов использовались сведения базы данных МЗ КБР. Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи программы «Statistica-6.0». Различия значений между группами считались достоверными при $p < 0,05$. Нами проведен анализ амбулаторных карт больных, прошедших курс санаторно-курортной реабилитации в центре восстановления неврологических больных на базе санатория им. Калмыкова за 2007–2009 гг.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении исследовании было выявлено, что острые нарушения мозгового кровообращения наблюдаются у мужчин примерно в 1,5 раза чаще, чем у женщин, что может быть связано с факторами риска (рис. 1).

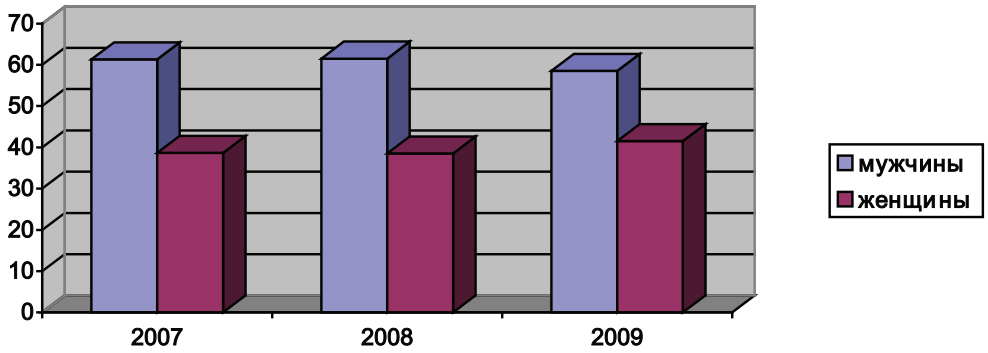


Рис. 1. Распределение пациентов с нарушениями мозгового кровообращения по полу

При рассмотрении возрастного состава исследуемых пациентов нами было выявлено, что в 2009 г. нарушения мозгового кровообращения были отмечены у 2 пациентов в молодом возрасте (табл. 1). По данным исследований Л.В. Стаховской, О.А. Клочихиной, М.Д. Богатыревой, В.В. Коваленко, заболеваемость ОНМК встречается чаще среди лиц старше трудоспособного возраста, чем среди трудоспособного возраста. Наши данные совпадают с данными авторов [4].

При изучении возникновения острых нарушений мозгового кровообращения среди работников умственного и физического труда нами было выявлено, что у служащих достоверно чаще происходили нарушения, чем у рабочих (рис. 2).

Однако, рассматривая тенденцию по годам, можно констатировать, что развитие острых нарушений мозгового кровообращения у служащих уменьшается, тогда как у людей физического труда наблюдается увеличение. Также мы рассматривали возникновение ОНМК у людей в зависимости от места проживания. Так нами отмечено, что жители сельской местности менее подвержены нарушениям мозгового кровообращения, чем городские. Возможно это связано с тем, что жители сельской местности менее подвержены стрессам, чем жители городов (табл. 2).

Таблица 1

Анализ острых нарушений мозгового кровообращения среди исследуемых лиц по возрастам

Возраст	Показатели заболеваемости					
	2007 (n = 137)		2008 (n = 104)		2009 (n = 147)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–24					1	0,68* ± 0,7
25–34					1	0,68* ± 0,7
35–44	6	4,38 ± 1,7	1	0,96 ± 1,0	5	3,40 ± 1,5
45–54	23	16,79 ± 3,2	13	12,50 ± 3,2	33	22,45* ± 3,4
55–64	51	37,23 ± 4,1	45	43,27 ± 4,9	55	37,41 ± 4,0
65–74	37	27,01 ± 3,8	21	20,19 ± 4,0	40	27,21 ± 3,7
75 и более	20	14,60 ± 3,0	23	22,12 ± 4,1	12	8,16* ± 2,3

Примечание. * – достоверные отличия ($p < 0,05$).

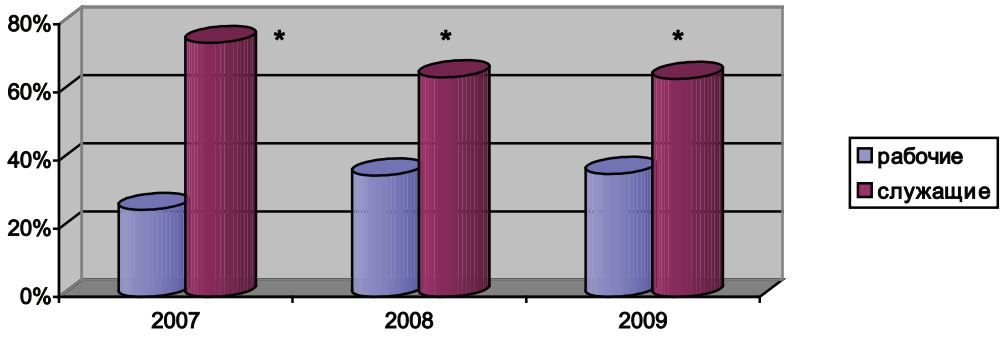


Рис. 2.
Примечание. * – достоверные отличия ($p < 0,01$)*

Таблица 2

Анализ острых нарушений мозгового кровообращения лиц в зависимости от места проживания в динамике

Место проживания	2007 (n = 137)		2008 (n = 104)		2009 (n = 147)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Город	84	61,31* ± 4,2	67	64,42* ± 4,7	98	66,67* ± 3,9
Село	53	38,69 ± 4,2	37	35,58 ± 4,7	49	33,33 ± 3,9

Примечание. * – достоверные отличия ($p < 0,01$).

Как видно из таблицы, в динамике с 2007 по 2009 гг. имеется тенденция к увеличению ОНМК у людей, проживающих в городской местности. По характеру патологического процесса инсульты разделяются на 2 группы: преимущественно ишемические и преимущественно геморрагические. Основной вклад в распространенность инсульта вносил ишемический тип инсульта, доля которого составила 71,3%, что соответствует средним общероссийским показателям. За три года увеличился показатель заболеваемости геморрагическим инсультом с 37,5 на 100 тыс. населения до 43,8 случаев, и увеличился показатель заболеваемости ИИ с 75,3 случаев. Отношение ИИ к ГИ в 2007 г. составило 1:1,1, в 2008 г. – 1:1,5, в 2009 г. – 1:1,2. Реабилитационные мероприятия способствовали восстановлению трудоспособности у 48% больных, а при отсутствии реабилитационных мероприятий к труду возвращаются только 25%.

Выводы

В целом контингент больных, прошедших санаторно-курортную реабилитацию, был в большей степени представлен возрастной категорией от 55 до 75 и более, т.е.

лицами старше трудоспособного возраста. Острое нарушение мозгового кровообращения наблюдалось у мужчин в 1,5 раза чаще, чем у женщин. Более чем в 70% случаев инсульт носил преимущественно ишемический характер. Около половины больных отмечали улучшение двигательных, сенсорных и афатических функций после прохождения курса санаторно-курортной реабилитации.

Комплексное санаторное лечение с включением адекватного двигательного режима, климатотерапии, бальнеотерапии, аппаратной физиотерапии способствовало улучшению функции нервной системы и психологического статуса больного [3].

Список литературы

1. Белкин А.А., Волкова Л.И. Современные аспекты эпидемиологии,

патофизиологии, этиологии и классификации инсульта // Уральский медицинский журнал. Медицинская наука и практика. – 2005 Январь-Февраль. – № 1. – С. 1–10.

2. Денисов Е.В. Актуальные проблемы сосудистых заболеваний головного мозга в мире (обзор литературы) // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России // Avaible at: http:/ http://www.fesmu.ru/voz/20113/2011311.aspx.

3. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: руководство / под ред. Д.С.Саркисова. – М., 1997.

4. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010) // Неврология и психиатрия. – 2013. – № 5. – С. 4–10.

5. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.

References

1. Belkin A.A., Volkova L.I. Modern aspects of epidemiology, the pathophysiology, etiology and classification of stroke // Ural medical journal. Medical science and practice. January-February no. 1, 2005. pp. 1–10.

2. Denisov E.C. Current problems vascular diseases brain in the world (literature review). Bulletin of the public health and health care in the Russian Far East. Avaible at: http:/ http://www.fesmu.ru/voz/20113/2011311.aspx.

3. Structural basis of adaptation and compensation violated functions: Manual / edited by D.S. Sarkisov. M., 1997.

4. Stakhovsky L.C., Klochikhin O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko centuries Epidemiology of stroke in Russia by the results of the territorial population register (2009–2010) // Neurology and psychiatry.2013; 5: 4–10.

5. Cadets C.I., Grigoriev S., Mathematical-statistical processing of data for medical research. SPb.: Military medical Academy, 2002. 266 p.

Рецензенты:

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

Тлапшоков М.Х., д.м.н., профессор кафедры неврологии, психиатрии с курсом наркологии медицинского факультета, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, г. Нальчик.

Работа поступила в редакцию 28.11.2014.

УДК 614.7:616-053

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ И РИСК ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ОТ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ВЫБРОСАМИ АВТОТРАНСПОРТА

[1]Степанова Н.В., [1]Святова Н.В., [2]Сабирова И.Х., [1]Косов А.В.

[1]ГБОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, e-mail: public.mail@kpfu.ru;

[2]ГАУ Министерства Здравоохранения «Республиканская клиническая офтальмологическая больница Республики Татарстан», Казань

В статье описывается мониторинг загрязнения атмосферного воздуха выбросами автотранспорта в г. Казани, осуществляемый тремя разными ведомствами. Для исследования были выбраны два района г. Казани, где на расстоянии не более 1,5 км расположены посты наблюдения за загрязнением атмосферы всех ведомств. Данные контроля отличаются по перечню загрязняющих веществ и количественной оценке отдельных загрязнителей. Результаты оценки неканцерогенного риска при поступлении химических веществ с выбросами автотранспорта не имели расхождений (неприемлемый высокий уровень суммарного риска в Вахитовском и Советском районах города), однако коэффициенты опасности, полученные по данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в РТ», значительно превышают аналогичные результаты других ведомств. Для корректной оценки риска контролирующими ведомствами необходима верификация существующих методов отбора и разработка единых подходов анализа и оценки загрязнения окружающей среды вредными веществами.

Ключевые слова: атмосферный воздух, автотранспорт, мониторинг, оценка риска для здоровья населения

INFLUENCE AND RISK ASSESSMENT OF AIR POLLUTION FROM VEHICLES TO POPULATION HEALTH

[1]Stepanova N.V., [1]Svyatova N.V., [2]Sabirova I.K., [1]Kosov A.V.

[1]Kazan federal (Volga region) university, Kazan, e-mail: public.mail@kpfu.ru;

[2]Individual Public Health Institution «Republican Clinical Ophthalmological Hospital Republic of Tatarstan», Kazan

Air pollution monitoring in the city of Kazan performed by three different agencies for vehicle emissions control is described in the article. Two Kazan districts, where atmospheric pollution control sites of all agencies are located at a distance of no more than 1,5 km, were chosen for research. Control data differ in pollutants priority and quantitative estimation of certain pollutants. Non-carcinogenic risk evaluation results on chemical effluence with vehicle emissions had no discrepancies (unacceptably high total risk level in Vakhitovsky and Sovetsky city districts); however danger coefficients obtained from the data of the Federal State-Funded Healthcare Institution «Hygienic and Epidemiological Center in the Republic of Tatarstan» far exceed similar results of other agencies. Verification of the available sampling techniques and development of a single approach to analysis and evaluation of the environmental pollution by harmful substances are required for a consistent risk assessment by monitoring agencies.

Keywords: atmospheric air, vehicles, monitoring, risk assessment for the population health

Загрязнение атмосферы на сегодняшний день одна из главных экологических проблем крупных городов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) из-за загрязнения воздуха в 2012 году умерли порядка 7 миллионов человек. Этот показатель более чем вдвое превышает предшествующие оценки и подтверждает, что в настоящее время загрязнение воздуха является самым крупным в мире экологическим риском для здоровья [1]. Казань является крупным промышленным центром Российской Федерации, где расположено более сотни крупных, средних и малых промышленных предприятий, и характеризуется высокой интенсивностью транспортной нагрузки. В настоящее время автотранспорт является одним из основных источников загрязнения атмосферного воздуха города. В местах автомобильных пробок, возле светофоров, когда двигатели машин работают вхолостую, выброс загрязняющих веществ резко увеличивается. Основная причина загрязнения воздуха заключается в неполном и неравномерном сгорании топлива. Специфика подвижных источников загрязнения проявляется в низком расположении (на уровне дыхания) и распределении на неопределенные территории, в непосредственной близости к жилым районам. В настоящее время известно более 200 компонентов, входящих в состав отработанных газов автотранспорта [2]. В г. Казани мониторинг за загрязнением атмосферного

воздуха осуществляется тремя ведомствами: ФГБУ «Управление гидрометеорологии по РТ (УГМС по РТ)», ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в РТ (Татарстан), Министерством экологии и природных ресурсов РТ (МЭПС). Анализ состояния здоровья и оценка состояния окружающей среды города свидетельствует о наличии факторов риска для здоровья населения [5–7].

В связи с этим целью работы была оценка риска неканцерогенных эффектов для здоровья населения от выбросов автотранспорта в атмосферный воздух г. Казань по данным мониторинга различных ведомств. Для исследования были выбраны два района Казани (в котором проживает около одной трети населения города), где на расстоянии не более 1,5 км расположены посты наблюдения за загрязнением атмосферы всех ведомств: Вахитовский район – центральная часть города, с общей численностью постоянно проживающего населения около 83,0 тыс. человек, и Советский район, расположенный в северо-восточной и восточной части с населением более 272 тыс. человек. Расчет риска развития неканцерогенных эффектов от загрязняющих веществ, содержащихся в атмосферном воздухе, проводился в соответствии с Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду в двух районах города и в целом по г. Казань на основании 95% перцентиля усредненных данных среднегодовых концентраций загрязняющих веществ за с 2010–2013 гг.[4].

Сведения о выбросах и среднегодовых концентрациях загрязняющих веществ в атмосферном воздухе получены из государственных докладов «О санитарно-эпидемиологической обстановке в РТ», данных ФГБУ «Управление гидрометеорологии по РТ (УГМС по РТ)», ежегодных докладов Министерства экологии и природных ресурсов РТ (МЭиПР РТ) и результатов лабораторно-инструментальных исследований ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан» (ФБУЗ «ЦГиЭ в РТ») за 2004–2013 гг. Исследования загрязняющих веществ в атмосферном воздухе на автомагистралях вблизи жилой зоны в г. Казани проводятся по 13 основным веществам. Анализ данных контролируемых загрязняющих веществ за период 2004–2013 гг. в г. Казани выявил тенденцию к увеличению среднегодовых концентраций диоксида азота, диоксида серы, фенола, аммиака, формальдегида, взвешенных веществ в исследуемых пробах воздуха. Доля проб атмосферного воздуха, превышающих в г. Казани гигиенические нормативы, в 2013 г. составила 1,8% (в 2012 г. – 3,1%) от всех исследований, что в 1,3 раза превышает среднее значение по республике Татарстан. Оценка данных атмосферного воздуха с превышением гигиенических нормативов у автомагистралей в среднем по г. Казани показала снижение по сравнению с предыдущим годом с 4,4 до 2,6% (2012 г. – 4,4 **%**), однако результаты лабораторного контроля на автомагистралях в зоне влияния жилой застройки (11674 пробы) выявили превышение ПДК в 42,5% случаях.

По данным государственной сети наблюдений уровень загрязнения атмосферного воздуха за период 2007–2013 гг. в г. Казани характеризовался как «высокий». В соответствии с существующими методами оценки уровень загрязнения считается высоким при ИЗА 7–13, СИ 5–10 (ИЗА – комплексный индекс загрязнения атмосферы, учитывающий несколько примесей; СИ – стандартный индекс – наибольшая измеренная разовая концентрация примеси, деленная на ПДК.). Большинство из контролируемых веществ в атмосферном воздухе г. Казани (азота диоксид, серы диоксид, углерода оксид, взвешенные вещества, формальдегид) входят в список приоритетных веществ, содержащихся в атмосферном воздухе городов РФ (Информационное письмо о списке приоритетных веществ, содержащихся в окружающей среде, и их влиянии на здоровье населения № и/109-111), так и в международный инвентарный перечень эмиссий токсических веществ Агентства защиты окружающей среды (US Environmental Protection Agency, EPA)). На протяжении последних лет наблюдается устойчивая тенденция к снижению валовых выбросов, в основном за счет уменьшения выбросов от автотранспорта. Количество выбросов от автотранспорта с 2009 года снизилось с 105,5 тыс. т и составило 77,8 тыс. т в 2013 году. В 2013 г. количество зарегистрированных автотранспортных единиц в городе составило 348,4 тысяч, транспортная нагрузка основных магистралей города в указанных районах достигает 3500–6000 физических единиц в час [5]. Несмотря на это, вклад автотранспорта в загрязнение атмосферы в Казани за анализируемый период остается высоким, что составляет 69,4–73,8% от общих валовых выбросов в последние годы (рис. 1).

Фактические уровни экспозиции, принятые в рассмотрение для расчета неканцерогенного риска показали, что по ряду веществ, являющихся основными компонентами выхлопных газов автомобиля (азо-

та диоксид, взвешенные вещества, углерода оксид) среднегодовые концентрации по данным различных ведомств отличаются в городе и двух районах на несколько порядков (1,5 и более 4 раз). Провести сравнение для остальных веществ оказалось технически невозможно, так как контролируемый перечень исследуемых веществ не совпадал, или показатели имели нулевое значение (табл. 1).

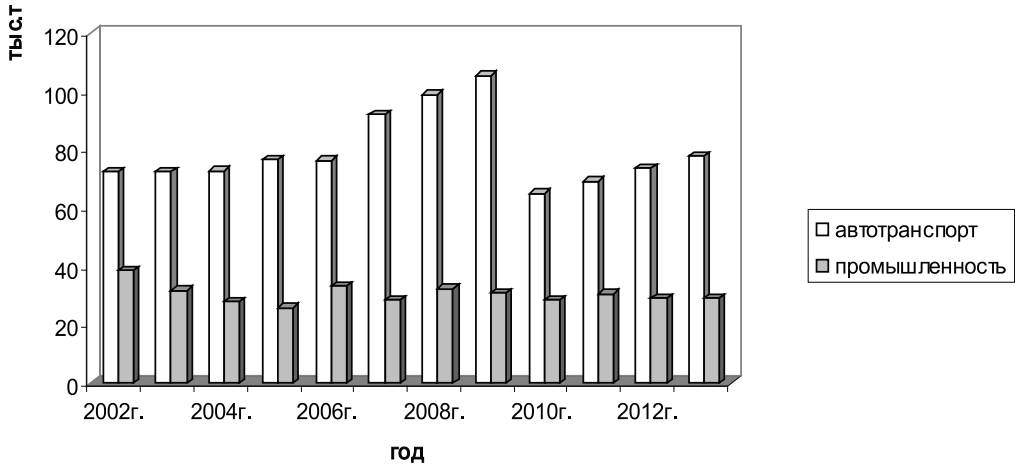


Рис. 1. Динамика выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух г. Казани 2002–2013 гг. (тыс.т)

Таблица 1

Величина экспозиции населения г. Казани по данным контролирующих ведомств

Вещество	ПДК	Rfc	ФБУЗ «ЦГиЭ в РТ»	МЭиПР РТ	ФГБУ «УГМС РТ»
Азота диоксид	0,04	0,04	0,09	0,024	0,06
Взвешенные вещества	0,15	0,075	0,15	0,42	0,1
Углерода оксид	3	3	3,097	0,713	0,93

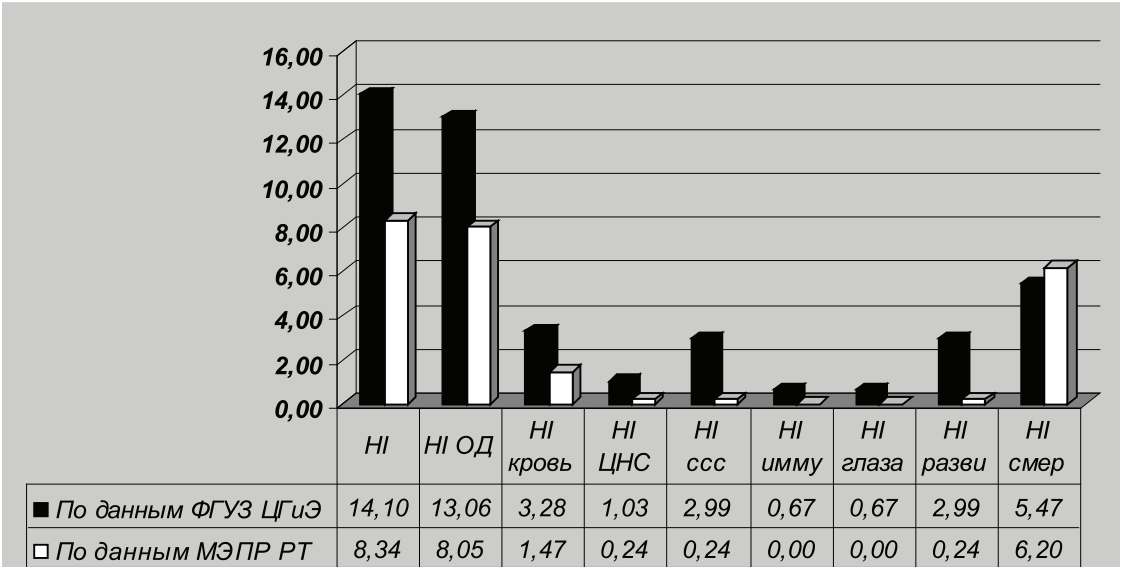
Результаты оценки риска в двух районах города по данным МЭиПР РТ показали, что уровень риска для большинства исследуемых веществ не превышает допустимого уровня ($HQ \leq 1$), кроме азота диоксида и взвешенных веществ – величина неканцерогенного риска соответственно 2,3 и 5,6 (табл. 2).

Таблица 2

Результаты оценки неканцерогенного риска от химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух, для здоровья населения в отдельных районах г. Казани по данным Министерства экологии и природных ресурсов РТ (МЭиПР РТ)

Вещество	Rfc	Вахитовский район		Советский район	
		С, мг/м^3	HQ	С, мг/м^3	HQ
Аммиак	0,1	0,012	0,12	0,003	0,03
Азота диоксид	0,04	0,024	0,6	0,092	2,3
Азота оксид	0,06	0,038	0,633333	0,048	0,8
Серы диоксид	0,05	0,03	0,6	0,005	0,1
Взвешенные вещества	0,075	0,42	5,6	0	0
Взвешенные частицы PM10	0,05	0	0	0	0
Взвешенные частицы PM2,5	0,015	0	0	0	0
Формальдегид	0,003		0	0	0
Бензол	0,03	0	0	0	0
Углерода оксид	3	0,713	0,237667	1,159	0,386333
Углерод (сажа)	0,05	0	0	0	0
Метан	50	2,49	0,0498	3,49	0,0698
Сероводород	0,002	0,001	0,5	0,005	2,5

Данные оценки суммарного риска, рассчитанные по среднегодовым концентрациям, свидетельствуют о неприемлемом уровне риска от поступления химических веществ с выбросами автотранспорта в изучаемых районах города. Так, в Вахитовском районе города основными критическими системами и органами-мишенями являются органы дыхания (HI = 13,1 и 8,05), кровь (HI = 3,28 и 1,47) и высокий риск для смертности (HI = 5,47 и 6,2). Сравнение результатов оценки неканцерогенного риска по данным указанных ведомств четко демонстрирует более высокие коэффициенты опасности по данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в РТ как для отдельных веществ, так и при суммарном поступлении и воздействии на критические органы и системы (рис. 2). Несмотря на то, что данные оценки не канцерогенного риска при поступлении химических веществ с выбросами автотранспорта не имели расхождений (неприемлемый высокий уровень суммарного риска в Вахитовском и Советском районах города), коэффициенты опасности, полученные по данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан», значительно превышают аналогичные результаты других ведомств.



	HI	HI ОД	HI кровь	HI ЦНС	HI ссс	HI имму	HI глаза	HI разви	HI смер
■ По данным ФГУЗ ЦГиЭ	14,10	13,06	3,28	1,03	2,99	0,67	0,67	2,99	5,47
□ По данным МЭПР РТ	8,34	8,05	1,47	0,24	0,24	0,00	0,00	0,24	6,20

Рис. 2. Результаты оценки суммарного риска неканцерогенных эффектов от химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух в Вахитовском районе г. Казань по органам-мишеням

Причина полученного расхождения оценки результатов и воздействующей экспозиции, по нашему мнению, лежит в методах отбора проб и оценке полученных результатов. Так, систематические наблюдения за загрязнением атмосферного воздуха в г. Казань ФГБУ «УГМС РТ» и Министерством экологии и природных ресурсов осуществляется на полуавтоматических постах (ПНЗ) и автоматизированных станциях (АПНЗ), где отбор проб на стационарных постах наблюдений производится по полной программе – ежедневно четыре раза в сутки. Результаты контроля ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан» содержат разовые исследования, которые включают в себя и учет максимально разовых концентраций, что отражается на полученных данных. Кроме того, практическое применение оценки риска по данным различных ведомств, затрудняет выбор приоритетных загрязнителей на определенных территориях. Так, по результатам МЭиПР РТ, основной вклад в величину риска для здоровья населения Вахитовского района от воздействия химических веществ, поступающих с выхлопными газами автомобилей вносят взвешенные вещества (67%), по данным ФБУЗ ЦГиЭ в РТ – взвешенные частицы PM2,5, углерод (19,3%), диоксид азота (15,96%), и ФГБУ «УГМС РТ» – формальдегид (20,47%) и азота диоксид (19,2%) (рис. 3).

По данным трех ведомств прослеживается взаимное подтверждения результатов (о неприемлемом уровне риска от поступления химических веществ с выбросами автотранспорта в изучаемых районах), однако существуют и значительные отличия

по отдельным загрязнителям, что не дает возможности достоверно оценить сложившуюся ситуацию и принять обоснованные управленческие решения.

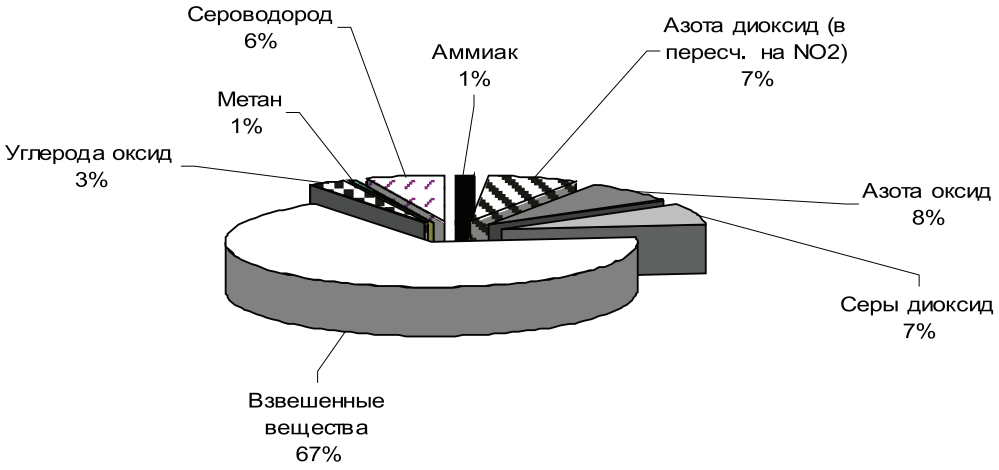


Рис. 3. Доля вклада (%) веществ в величину суммарного неканцерогенного риска в Вахитовском районе г. Казани (по МЭПС РТ)

В настоящее время на федеральном, региональном и местном уровнях не решены многие вопросы организации контроля за загрязнением объектов окружающей среды. Существующая система государственного аналитического контроля не только не охватывает неизвестные и ненормируемые вещества, но и аналитические методы разработаны не для всех регламентируемых показателей, а ряд утвержденных методик нуждается в пересмотре [5]. Фрагментарные и нерегулярные отборы проб на разные вещества в отдельных объектах не позволяют с современных позиций оценить возможный риск и фактический ущерб для здоровья населения и окружающей среды от их присутствия. Верификация расчетных (моделируемых) данных загрязнения окружающей среды с результатами лабораторного контроля показала, что различия между величинами, полученными путем моделирования концентраций в приземном слое атмосферы, и фактическим мониторингом по марганцу и его соединениям, соединениям меди, хрому шестивалентному в районах эколого-гигиенического неблагополучия составляет от 2 до 12 раз [3]. Это свидетельствует о целесообразности и необходимости применения комбинированного анализа на основе этих двух подходов. Таким образом, существующая на сегодняшний день в Республике Татарстан государственная система контроля и имеющаяся база данных не позволяют с достаточной степенью надежности и точности рассчитать степень риска для населения от воздействия химических веществ, поступающих с выхлопными газами автотранспорта, и химического загрязнения в целом. Необходимо унифицировать систему организации контроля за загрязняющими веществами различных ведомств, как по методологическим подходам к оценке контроля, так и по перечню контролируемых веществ.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Список литературы

1. Департамент ВОЗ по общественному здравоохранению, окружающей среде и социальным детерминантам здоровья. ВОЗ, Женева, 2014. URL.: http:// www.who.int/phe/ health_topics/outdoorair/databases/ cities/en/ (дата обращения: 14.07.2014).

2. Департамент общественного здравоохранения, экологических и социальных детерминантов здоровья. ВОЗ, Женева, 2014. URL.: http:// www.who. int/ mediacentre/ news/ releases/2014/air-pollution/ru/ (дата обращения: 10.07.2014).

3. Май И.В., Клейн С.В. Анализ риска здоровью населения от воздействия выбросов автотранспорта и пути его снижения // Известия Самарского научного Центра Российской академии наук. – 2011. – Т. 13, № 1(8). – С. 1895–1901

4. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду (Р. 1.10.1920-04). – М., 2004. – 143 с.

5. Степанова Н.В. Оценка химической безопасности и уровня риска для здоровья населения от загрязняющих веществ, содержащихся в выбросах автотранспорта г. Казани // Вестник НЦ БЖД. – 2011. – № 1 (7). – С. 101–104.

6. Степанова Н.В., Сабирова И.Х. Риск для здоровья населения от загрязняющих веществ, содержащихся в атмосферном воздухе города // Теоретические и прикладные вопросы образования и науки: сб.науч.трудов Междунар. науч. практич. конф (Тамбов, 31 марта 2014 г.). – Тамбов, 2014. – С. 136–138.

7. Фомина С.Ф., Степанова Н.В., Святова Н.В. Региональные особенности заболеваемости жителей Республики Татарстан // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12 (часть 2). – С. 350–355.

References

1. Departament VOZ po obschestvennomu zdravoohraneniju, okru#ajuschej srede i social'nym determinantam zdorov'ja (2014). Available at: http://www.who.int/phe/health_topics/ outdoorair/ databases/ cities/en/ (accessed 15.07.2014).

2. Departament obschestvennogo zdravoohranenija, jekologi4eskih i social'nyh determinantov zdorov'ja (2014). Available at: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/ru/ (accessed 10.07.2014).

3. Maj I.V., Klejn S.V. Izvestija Samarskogo nauchnogo Centra Rossijskoj akademii nauk., 2011, Vol. 13, no. 1(8), pp. 1895–1901.

4. Rukovodstvo po ocenke riska dlja zdorov'ja naselenija pri vozdejstvii himicheskih veshhestv, zagrjaznjajushhih okruzhajushhuju sredu (R 2.1.10.1920-04). M.: Federal'nyj centr Gossanjepidnadzora MZ Rossii, 2004. 143 p.

5. Stepanova N.V. Ocenka himicheskoj bezopasnosti i urovnja riska dlja zdorov'ja naselenija ot zagrjaznjajushhih veshhestv, soderzhashhihsja v vybrosah avtotransporta g.Kazani // Vestnik NC BZhD, 2011, no. 1 (7). pp. 101–104.

6. Stepanova N.V., Sabirova I.Kh. Trudy Mezhdunaronoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Teoreticheskie i prikladnye voprosy obrazovanija i nauki», chast' 13 (Theoretical and Applied Problems of Education and Science), Tambov, 2014, pp. 136–138.

7. Fomina S.F., Stepanova N.V., Svjatova N.V. Regional'nye osobennosti zabolevaemosti zhitelej Respubliki Tatarstan // Fundamental'nye issledovanija, 2013, no. 12 (chast' 2), pp. 350–355.

Рецензенты:

Зиятдинова А.И., д.б.н., доцент кафедры медико-биологических основ, Институт физической культуры, спорта и восстановительной медицины, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань;

Валеева Э.Р., д.м.н., доцент кафедры общей гигиены, Казанский государственный медицинский университет, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 24.11.2014.

УДК 6.61.616.72-009.7

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И АРТРАЛГИЯМИ ПО ОПРОСНИКУ SF-36

[1]Тихомирова Н.Ю., [1]Елисеева Л.Н., [2]Фёдорова Н.П., [1]Малхасян И.Г., [1]Басте З.А.

[1]ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Краснодар, e-mail: Corpus@ksma.ru;

[2]Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, e-mail: kkb2@kkb2-kuban.ru

Обследовано 62 человека в возрасте 20–25 лет, из которых 16 здоровых лиц, а 46 – с костно-суставными признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) и артралгиями. Проведена оценка качества жизни (КЖ) и связи между основными показателями КЖ и индивидуальными физическими параметрами. Отмечено снижение качества жизни у лиц с НДСТ и артралгиями по ряду показателей (общее состояние здоровья, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, физический компонент здоровья) и наличие связи между ними и индивидуальными физическими параметрами (окружностью грудной клетки, высотой свода стопы, жировой массой, массой тела, тощей массой, скелетно-мышечной массой, общей жидкостью и окружностью талии, длиной среднего пальца кисти).

Ключевые слова: артралгии, качество жизни, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, опросник SF-36

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE AT THE PERSONS OF YOUNG AGE WITH UNDIFFERENTIATED DYSPLASIA OF CONNECTING TISSUE AND ARTHRALGIA ON THE QUESTIONNARE OF SF-36

[1]Tikhomirova N.Y., [1]Eliseeva L.N., [2]Fedorova N.P., [1]Malkhasyan I.G., [1]Baste Z.A.

[1]Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: Corpus@ksma.ru;

[2]Regional Clinical Hospital № 2, Krasnodar, e-mail: kkb2@kkb2-kuban.ru

We studytested 62 people in age 20–25 years old from that 16 healthy persons, and 46 – with osteoarticular signs undifferentiated dysplasia of connecting tissue and arthralgia. Estimated the quality of life (QOL) and association between the basic indexes of the QOL and individual physical parameters. It is established снижение of the QOL in patients with osteoarticular signs undifferentiated dysplasia of connecting tissue and arthralgia on the row of indexes (general health, social functioning, role-emotional, physical health) and association between them and individual physical parameters (the circumference of thorax, arch height of foot, fatty mass, body weight, lean body mass, musculoskeletal mass, general liquid and circumference of waist and long the middle finger of arm).

Keywords: arthralgia, quality of life (QOL), undifferentiated dysplasia of connecting tissue, questionnaire of SF-36

В последнее время внимание клиницистов привлекает проблема недифференцированной дисплазии соединительной ткани НДСТ [1, 4, 5, 6, 9] в связи со значительной распространённостью этого состояния в популяции (от 25–30 до 60–80%) и возможным влиянием на качество жизни (КЖ) и вероятность развития некоторых заболеваний [2]. В указанном аспекте оценка КЖ как одного из интегральных показателей душевного и физического здоровья [3, 10] приобретает особый интерес и значимость для разработки реабилитационных программ. Однако исследований, посвященных определению нарушений КЖ у пациентов с НДСТ и артралгиями, недостаточно.

Цель исследования: провести сравнительную оценку параметров качества жизни у пациентов с НДСТ и артралгиями и здоровых лиц.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось среди студентов старших курсов Кубанского государственного медицинского университета после подписания ими информированного согласия. Все обследованные были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 16 здоровых молодых людей без признаков НДСТ и болей в суставах, среди которых 11 женщин (68,75%), их средний возраст составил 21,8 ± 0,951 лет. Во вторую группу включены 46 человек с признаками НДСТ и артралгиями, среди которых 35 женщин (76,1%), средний возраст пациентов 2 группы составил 21,5 ± 1,39 лет. Определение наличия признаков дисплазии костно-суставной системы проводилось на основании российских рекомендаций ВНОК «Наследственные нарушения соединительной ткани», 2009 г. [7]. Наличие костных признаков дисплазии определялось при помощи антропометрических методов (измерение роста, длины верхнего и нижнего сегмента тела, размаха рук, длины кисти, стопы, среднего пальца кисти, высоты свода стопы с расчетом подометрического индекса) и визуально (наличие килевидной и воронковидной деформации грудной клетки, кифоза, кифосколиоза, высокого арковидного нёба, нарушения роста и скученности зубов, гипоплазии скуловых костей, ретрогнатии), наличие суставных признаков оценивалось по наличию гипермобильности суставов (ГМС) и синдрома гипермобильности суставов (СГМС). Выявление ГМС проводилось

по девятибалльной шкале Beighton P., а СГМС – по критериям Брайтона [7]. Кроме того измеряли массу тела и биоимпедансметрию (биоэлектрический метод оценки состава тела человека). Для оценки КЖ применялся опросник SF-36, валидированный Межнациональным центром исследования КЖ г. Санкт-Петербурга [8].

36 пунктов опросника сгруппированы в 8 шкал: ФФ – физическое функционирование, РФФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, Б – интенсивность боли, ОЗ – общее состояние здоровья, Э – энергичность, СФ – социальное функционирование, РЭФ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, ПЗ – психическое здоровье, РН – физический компонент здоровья, МН – психологический компонент здоровья [11]. Чем выше оценка по этим шкалам, тем выше КЖ.

Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» (Physical health – PH), включающий шкалы 1–4, и «психологический компонент здоровья» (Mental Health – MH), основанный на оценке шкал 5–8.

Обработка анкет проводилась при помощи компьютерной программы sf36.zip. Статистическая обработка результатов выполнена по программе BioStat 2009 и включала расчет средней и стандартного отклонения (M ± SD), корреляционных связей – по ранговому методу Спирмена (r_s). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Средние показатели КЖ здоровых обследованных и молодых лиц с признаками НДСТ и артралгиями приведены в табл. 1.

Таблица 1

Значения показателей качества жизни у молодых лиц с НДСТ и артралгиями и здоровых

	Здоровые (n = 16)	НДСТ + артралгия (n = 46)
ФФ	97,35 ± 3,99	94,25 ± 7,38
РФФ	85,29 ± 28,03	72,5 ± 34,34
Б	79,58 ± 22,43	66,125 ± 23,78
ОЗ	81,29 ± 13,49	64,55 ± 16,089*
Э	70,29 ± 13,04	63,25 ± 16,54
СФ	89,0 ± 13,89	78,2 ± 17,62*
РЭФ	86,31 ± 28,98	59,165 ± 35,044*
ПЗ	72,7 ± 17,44	70,1 ± 12,11
РН	56,05 ± 4,66	51,27875 ± 6,17*
МН	51,77 ± 7,32	45,85975 ± 8,12
	Здоровые женщины (n = 11)	Женщины с НДСТ и артралгиями (n = 35)
ФФ	96,66 ± 4,43	93,67 ± 7,81
РФФ	81,25 ± 32,2	70,58 ± 35,07
Б	75,91 ± 20,91	65,35 ± 24,13
ОЗ	79,41 ± 11,5	63,2 ± 15,44*
Э	66,25 ± 9,32	62, 5 ± 16,7
СФ	85,45 ± 14,92	77,58 ± 17,08
РЭФ	80,6 ± 33,18	59,78 ± 33,67
ПЗ	68,33 ± 17,84	69,41 ± 12,25
РН	54,98 ± 3,72	50,79 ± 5,98*
МН	49,27 ± 6,95	45,63 ± 8,19
	Здоровые мужчины (n = 5)	Мужчины с НДСТ и артралгиями (n = 11)
ФФ	99,0 ± 2,23	97,5 ± 2,73
РФФ	95 ± 11,18	83,3 ± 30,27
Б	88,4 ± 25,93	70,5 ± 23,23
ОЗ	85,8 ± 18,13	72,16 ± 19,04
Э	80,0 ± 16,58	67, 5 ± 16,35
СФ	97,5 ± 5,59	81,6 ± 21,92
РЭФ	100,0 ± 0	55,6 ± 45,57*
ПЗ	83,2 ± 12,13	74,0 ± 11,52
РН	58,61 ± 6,09	54,02 ± 7,09
МН	57,8 ± 4,16	47,14 ± 8,36

Примечания: ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; Б – интенсивность боли; ОЗ – общее состояние здоровья; Э – энергичность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПЗ – психическое здоровье; РН – физический компонент здоровья, МН – психологический компонент здоровья; значком * отмечены достоверные изменения ($P < 0,05$).

При сравнении показателей по 8 шкалам между группой 1 и 2 выявлены достоверные различия по шкалам общее здоровье (p = 0,0005), социальное функционирование (p = 0,0458), ролевое эмоциональное функционирование (p = 0,0078) и физический компонент здоровья (p = 0,0055). При анализе показателей КЖ с учётом гендерных различий прослеживаются следующие закономерности. У женщин с НДСТ и артралгиями практически все показатели ниже, чем у здоровых лиц, за исключением психического здоровья, но это статистически не значимо (p = 0,9104). Достоверные различия получены по шкалам общее здоровье (p = 0,0014) и физический компонент здоровья (p = 0,0124). У мужчин с НДСТ и артралгиями все показатели ниже, чем у здоровых лиц, но статистически значимо только различие по ролевому функционированию, обусловленному эмоциональным состоянием (p = 0,0446).

Была проведена проверка корреляционных связей в группе 2 по тем показателям КЖ, которые статистически отличны от группы 1 (ОЗ, СФ, РЭФ, РН) в зависимости от физических данных. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Корреляционные связи по основным шкалам КЖ в группе лиц с НДСТ и артралгиями

	ОЗ		СФ		РЭФ		РН	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p	r_s	p
Возраст, лет	–0,037	0,829	0,078	0,654	–0,146	0,401	–0,138	0,427
Рост, м	0,014	0,934	0,169	0,332	0,121	0,486	0,177	0,308
МТ, кг	0,209	0,226	**0,427***	0,010	0,129	0,458	0,317	0,064
ОГК, см	**0,537***	0,0009	0,268	0,119	–0,111	0,525	**0,353***	0,037
ДСПК, см	0,199	0,251	0,256	0,137	–0,014	0,938	**0,421***	0,012
ВСС, см	**0,365***	0,034	0,128	0,469	–0,061	0,730	0,271	0,120
ЖМ, кг	**0,355***	0,039	0,272	0,119	0,078	0,660	0,284	0,103
ТМ, кг	0,131	0,458	**0,387***	0,023	–0,040	0,822	0,224	0,204
СММ, кг	0,054	0,761	**0,344***	0,046	–0,031	0,866	0,176	0,319
ОЖ, кг	0,133	0,453	**0,393***	0,021	–0,042	0,814	0,222	0,206
ОТ, см	0,298	0,086	**0,391***	0,022	0,007	0,965	0,222	0,205
ОБ, см	0,231	0,187	0,309	0,074	0,013	0,941	0,211	0,229

Примечания: МТ – масса тела; ОГК – окружность грудной клетки; ДСПК – длина среднего пальца кисти; ВСС – высота свода стопы; М – жировая масса; ТМ – тощая масса; СММ – скелетно-мышечная масса; ОЖ – общая жидкость; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бёдер; ОЗ – общее состояние здоровья; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; РН – физический компонент здоровья; значком * отмечены достоверные изменения (P < 0,05).

Было установлено, что такие показатели физического развития, как окружность грудной клетки (r_s = 0,5372, p = 0,0009), высота свода стопы (r_s = 0,3654, p = 0,0336), жировая масса (r_s = 0,3552, p = 0,0393) связаны с показателем ОЗ, а масса тела (r_s = 0,4279, p = 0,0103), тощая масса (r_s = 0,3878, p = 0,0234), скелетно-мышечная масса (r_s = 0,3442, p = 0,0462), общая жидкость (r_s = 0,3934, p = 0,0214) и окружность талий (r_s = 0,3905, p = 0,0224) взаимосвязаны с СФ, окружность грудной клетки (r_s = 0,3539, p = 0,037) и длина среднего пальца кисти (r_s = 0,4208, p = 0,0118) взаимосвязаны с физическим компонентом здоровья.

Выводы

Установлено снижение качества жизни, оцениваемого по опроснику SF-36, у пациентов с НДСТ и артралгиями по сравнению со здоровыми лицами по ряду показателей: общее состояние здоровья, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, физический компонент здоровья.

У женщин с НДСТ и артралгиями по сравнению со здоровыми статистически значимо снижен показатель общего состояния здоровья, а у мужчин с НДСТ и артралгиями – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием. Обнаружена связь средней силы между

общим состоянием здоровья и окружностью грудной клетки, высотой свода стопы, жировой массой.

Связь средней силы выявлена между социальным функционированием и массой тела, тощей массой, скелетно-мышечной массой, общей жидкостью и окружностью талии, а также между физическим компонентом здоровья и окружностью грудной клетки и длиной среднего пальца кисти.

Список литературы

1. Богмат Л.Ф. Дисплазия соединительной ткани – основа формирования воспалительных и дегенеративных процессов у детей и подростков / Л.Ф. Богмат, Э.Л. Ахназарянщ, В. Л. Кашина и др. // Травма. – 2005: – Т. 6, № 4. – G. 381384.

2. Дмитрачков В.В. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Медицинский; журнал: рецензируемый научно-практический журнал / учредитель: Белорусский государственный медицинский университет. – 2006. – № 3. – С. 20–23.

3. Дудников Э.В. Роль вегетативной нервной системы в патологии желудочно-кишечного тракта // Южно-Российский медицинский журнал. – 2002. – № 5–6. – С. 25–28.

4. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце: аналитический обзор. – СПб.: Ольга, 2007.

5. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) // Рос. кардиол. журн. – 2013. – № 1 (Приложение 1). – 32 с.

6. Дисплазия соединительной ткани / под ред. Г.И. Нечаевой. – Омск: Изд-во ОГМА, 2005. – 168 с.

7. Николаев К.Ю. Дисплазия соединительной ткани и полиорганная патология у детей школьного возраста / К.Ю. Николаев, Э.А. Отева, А.А. Николаева и др. // Педиатрия; – 2006. – № 2. – G: 89–91.

8. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – М., ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 314 с.

9. Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И. и др. Оценка качества жизни больного в медицине // Клиническая медицина. – 2000. – № 2. – С. 10–13.

10. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual // The Health Institute, New England Medical Center. – Boston: Mass, 1994.

11. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide // The Health Institute, New England Medical Center. – Boston: Mass, 1993.

References

1. Bogmat L.F. Displaziya soedinitelnoy tkani – osnova formirovaniya vospalitelnyih i degenerativnyih protsessov u detey i podrostkov / L.F. Bogmat, E.L. Ahnazaryansch, V.L. Kashina i dr. // Travma. 2005: T. 6, no. 4. G. 381–384.

2. Dmitrachkov V.V. Sindrom nedifferentsirovannoy displazii soedinitelnoy tkani / V.V. Dmitrachkov // Meditsinskiy; zhurnal: retsenziruemyiy nauchno-prakticheskiy zhurnal / uchreditel: Belorusskiy gosudarstvennyiy.meditsinskiy universitet. 2006. no. 3. pp. 20–23.

3. Dudnikov E.V. Rol vegetativnoy nervnoy sistemyi v patologii zheludochno-kishechnogo trakta / Yuzhno-Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2002. no. 5–6. pp. 25–28.

4. Zemtsovskiy E.V. Displasticheskie fenotipyi. Displasticheskoe serdtse: Analiticheskiy obzor. SPb.: Olga, 2007.

5. Nasledstvennyie narusheniya soedinitelnoy tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Rossiyskie rekomendatsii (I peresmotr) / Ros. kardiol. zhurn. 2013. no. 1 (Prilozhenie 1). 32 p.

6. Nechaevoy Displaziya soedinitelnoy tkani / Pod red. G.I. Nechaevoy. Omsk: Izd-vo OGMA. 2005. 168 p.

7. Nikolaev K.Yu. Displaziya soedinitelnoy tkani i poliorgannaya patologiya u detey shkolnogo vozrasta / K.Yu. Nikolaev, E.A. Oteva, A.A. Nikolaeva i dr. // Pedi-atriya; 2006. no. 2. G: 89–91.

8. Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledo¬vaniyu kachestva zhizni v meditsine. M., OLMA-PRESS, 2002, 314 p.

9. Novik A.A., Matveev S.A., Ionova T.I. i dr. Otsenka kachestva zhizni bolnogo v meditsine // Klinicheskaya meditsina. 2000. no. 2. pp. 10–13.

10. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. 1994.

11. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. 1993.

Рецензенты:

Болотова Е.В., д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар;

Горбань В.В., д.м.н., заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейная медицина) ФПК и ППС, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 18.11.2014.

УДК 612.017.1:616.12-008.331.1-055.2

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ IL-1B ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Шамонина Т.Н., Радаева О.А., Новикова Л.В.

ФГБОУ ВПО «НИ МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: tatshamonina@mail.ru

Проведен анализ взаимосвязи полиморфных локусов T-511C, T-31C, C + 3953T, G-1473C гена IL-1β с риском развития АГ у больных при метаболическом синдроме (МС). Полиморфизм генов цитокинов исследовали методом рестриктного анализа продуктов амплификации специфических участков генома у 246 пациентов с АГ на фоне МС и без признаков МС в возрасте от 45 до 65 лет. Контролем служила группа из 60 здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту. Установлено, что распределение аллельных вариантов генов цитокинов среди пациентов с АГ на фоне МС характеризуется преобладанием генотипов C/C полиморфного локуса T-511C, C/C полиморфного локуса C + 3953T, T/T полиморфного локуса T-31C и G/G полиморфного локуса G-1473C гена IL-1β. Таким образом, изучение полиморфизмов генов цитокинов может служить одним из критериев для выделения группы риска развития АГ.

Ключевые слова: полиморфизм генов, артериальная гипертензия, интерлейкин – 1β, метаболический синдром, цитокины

POLYMORPHISM OF GENES OF IL-1B IN ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Shamonina T.N., Radaeva O.A., Novikova L.V.

Mordovian State N.P. Ogariov University, Saransk, e-mail: tatshamonina@mail.ru

The analysis of the relationship of polymorphic loci T-511C, T-31C, C + 3953T, G-1473C gene IL-1β with the risk of development of hypertension in patients with metabolic syndrome (MS). Polymorphism of cytokine genes were examined by the method restrictor analysis of amplification products specific regions of the genome in 246 patients with hypertension on the background of MS and without symptoms of MS between the ages of 45 to 65 years. Control was a group of 60 healthy persons matched for age. It is established that the distribution of allelic variants of cytokine genes among patients with hypertension on the background of MS is characterized by the predominance of genotypes C/C polymorphic locus T-511C, C/C polymorphic locus C + 3953T, T/T polymorphic locus T-31C and G/G polymorphic locus G-1473C gene IL-1β. Thus, the study of polymorphisms of cytokine genes may serve as one of the criteria for allocation of the risk of developing hypertension.

Keywords: gene Polymorphism, hypertension, interleukin – 1β, metabolic syndrome, cytokines

В настоящее время проблема метаболического синдрома (МС) приобрела особую актуальность в связи с пандемическим характером его распространения. Все компоненты МС (абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия и дислипидемия) являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [1, 4]. Исследования последних лет показывают, что увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии (АГ) связано не только с традиционными факторами риска, но и с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза заболевания [2]. Учитывая современные достижения в изучении иммунопатогенеза сердечно-сосудистых заболеваний с учетом системы IL-1, можно предположить связь полиморфизма генов, кодирующих провоспалительные цитокины, в частности цитокина IL-1β, на развитие и прогрессированием АГ [3, 5].

Цель исследования – изучить влияние полиморфных вариантов гена IL-1β на развитие АГ у пациентов при МС.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 246 больных артериальной гипертензией, которые были разделены на 2 группы: больные с АГ при МС (180 чел.) и больные с АГ без признаков МС (66 чел). Количество мужчин составило 54,2 %, женщин – 45,8 %. Возраст пациентов – 57,2 ± 2,69 лет. Группу контроля составили 60 человек, сопоставимых по возрасту и полу. Материалом для генетического исследования служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови методом Laura-Lee Boodram (2004). Изучение полиморфных локусов проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе «Veriti» (компания «Applied Biosystems», США) с использованием диагностических наборов «SNP-Экспресс» с последующей электрофоретической детекцией (ООО НПФ «ЛИТЕХ», Россия). Исследовали полиморфизм гена IL-1β в позиции + 3953, -511 и –31 по точечной – нуклеотидной замене C > T, а также в позиции – 1473 по точечной замене G > C.

Для статистической обработки использовали пакет программ Statistica 6.0. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами выявляли путем сравнения выборки с использованием критерия $\chi 2$ с поправкой Иейтса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Относительный риск заболевания

по конкретному признаку вычисляли как отношение шансов по формуле

$$OR = (a/b)/(c/d)$$

с расчетом для него 95% доверительного интервала (C.I).

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение частот встречаемости генотипов гена IL-1β у больных на фоне МС и без МС в контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга. Результаты исследования полиморфных локусов T-511C, T-31C, C + 3953T, G-1473C гена IL-1β в целом в группе контроля и в группах больных представлены в таблице.

У больных АГ при МС частота аллеля С и гомозиготного генотипа С/С полиморфного локуса T-511C гена IL-1β были значимо выше (соответственно на 16,8 и 23,3%), а частота аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т достоверно ниже, чем в группе контроля. Можно полагать, что аллель С (OR = 2,05862, C.I. = (1,1457 – 3,6901); p = 0,01557) и генотип С/С (OR = 3,2857; C.I. = (1,5085 – 8,2759); $\chi 2 = 26,4$ p = 0,0037) у больных на фоне МС являются факторами риска развития АГ, а аллель Т (OR = 0,4863, C.I. = (0,2710 – 0,8728); p = 0,0157) и генотип Т/Т (OR = 0,2273, C.I. = (0,0929 – 0,5561); p = 0,0012) проявили себя как протективный генетический фактор. Среди пациентов с АГ без МС достоверно чаще встречались аллель С и носители генотипа С/С (соответственно на 18,7 и 24,5%) и были выше, чем в группе контроля. Было обнаружено также, что аллель Т и носители генотипов, содержащих аллель Т в гомо- и гетерозиготном состоянии, выявлялись реже, чем в других обследуемых группах. Таким образом, аллель С (OR = 2,3333, C.I. = (1,1109 – 4.9008); p = 0,0252) и генотип С/С (OR = 4,3333; C.I. = (1,4129 – 13,2900); $\chi 2 = 30,36$; p = 0,0103) являются факторами риска развития АГ, а аллель Т (OR = 0,2308, C.I. = (0,0752 – 0,7078); p = 0,0103), генотипы С/Т (OR = 0,4138, C.I. = (0,1892 – 0,9051); p = 0,0271) и Т/Т (OR = 0,2308, C.I. = (0,0752 – 0,7078); p = 0,0103) проявили себя как протективный фактор и в этой группе пациентов.

Распределение частот и встречаемости генотипов и аллелей полиморфных локусов T-511C, T-31C, C + 3953T, G-1473C гена IL-1b у больных АГ

Выборка	Аллели, n (%)		Генотипы, n (%)			χ 2
Полиморфизм T-511C гена IL-1b	**C**	**T**	**C/C**	**C/T**	**T/T**	
Группа контроля, *n* = 60	32 (54)	28 (46)	18 (30)	29 (48,3)	13 (21,7)	
Больные АГ на фоне МС, *n* = 180	127 (70,8)	53 (29,2)	96 (53,3)	63 (35)	21 (11,7)	26,4
Больные АГ без МС, *n* = 66	48 (72,7)	18 (27,3)	36 (54,5)	24 (36,4)	6 (9,1)	30,36
Полиморфизм C + 3953T гена IL-1b	**C**	**T**	**C/C**	**C/T**	**T/T**	
Группа контроля, *n* = 60	28 (46)	32 (54)	12 (20)	31 (51,7)	17 (28,3)	
Больные АГ на фоне МС, *n* = 180	138 (76,7)	42 (23,3)	108 (60,0)	60 (33,3)	12 (6,7)	102,9
Больные АГ без МС, *n* = 66	57 (86,4)	9 (13,6)	48 (72,7)	18 (27,3)	0 (0)	178,6
Полиморфизм T-31C гена IL-1b	**C**	**T**	**C/C**	**C/T**	**T/T**	
Группа контроля, n = 60	23 (38)	37 (62)	4 (6,7)	38 (63,3)	18 (30)	
Больные АГ на фоне МС, *n* = 180	59 (32,5)	121 (67,5)	52 (28,9)	75 (41,7)	53 (29,4)	22,48
Больные АГ без МС, *n* = 66	21 (31,8)	45 (68,2)	6 (9,1)	30 (45,5)	30 (45,5)	14,96
Полиморфизм G-1473C гена IL-1b	**G**	**C**	**GG**	**GC**	**CC**	
Группа контроля, *n* = 60	37 (61,7)	23 (38,3)	22 (36,7)	29 (48,3)	9 (15)	
Больные АГ на фоне МС, *n* = 180	132 (73,3)	48 (26,7)	108 (60)	48 (26,7)	24 (13,3)	24,48
Больные АГ без МС, *n* = 66	51 (77,3)	15 (22,7)	36 (54,5)	30 (45,5)	0 (0)	22,52

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфного локуса С + 3953Т гена IL-1β показал преобладание генотипа С/Т в контрольной группе, тогда как у больных АГ превалирует гомозиготный вариант С/С – соответственно в I группе – 60%, во II группе 72,7%. При этом в группе больных АГ с МС частота встречаемости С/С варианта была в 3 раза выше по сравнению с группой контроля, превалировали генотип С/С (OR = 14,0000; C.I. = (5,065 – 38,6948); $\chi 2 = 102,92$; p < 0,0001) и аллель С (OR = 3,87904; C.I. = (2,1074 – 7,1398); p < 0,0001). У па-

циентов с АГ без признаков МС частота встречаемости С/С варианта была в 3,6 раза выше по сравнению с группой контроля, и также преобладали гомозиготный генотип С/С ($p < 0,05$) и аллель С (OR = 7,2381; С.I. = (3,0419 – 17,2230); $p < 0,0001$). Следовательно, аллель С и генотип С/С у обследованных больных могут являться факторами риска развития АГ, а аллель Т и генотипы С/Т, Т/Т проявили себя как протективный генетический фактор в отношении данной патологии. При анализе ассоциации исследуемого полиморфизма с повышенной массой тела превалировал генотип С/С, что возможно в дальнейшем будет способствовать формированию МС у лиц с гомозиготным генотипом С/С полиморфного локуса С + 3953Т гена IL-1β.

Встречаемость гетерозиготного генотипа С/Т полиморфного локуса Т-31С гена IL-1β преобладала в контрольной группе. У пациентов с АГ на фоне МС также преобладал генотип С/Т и в равной мере обнаруживались гомозиготный генотип С/С (28,9%) и гомозиготный генотип Т/Т (29,4%). При этом генотип С/С (OR = 4,4151, С.I. = (1,3994 – 13,9297); $\chi2 = 22,4$; $p = 0,0113$) у обследованных больных может являться одним из факторов риска развития АГ, а аллель С (OR = 0,7793, С.I. = (0,4348 – 1,3966); $p = 0,4021$), генотипы С/Т (OR = 0,1518, С.I. = (0,0511 – 0,4512); $p = 0,0007$) чаще встречался при сравнении с больными, имеющими АГ, но без метаболического синдрома. Среди больных АГ без МС достоверно чаще встречались аллель Т и носители гомозиготного генотипа Т/Т и гетерозиготного генотипа С/Т. Показано, что аллель Т (OR = 1,3320, С.I. = (0,6392 – 2,7759); $p = 0,4441$) и генотип Т/Т (OR = 1,1111, С.I. = (0,2758 – 4,4771); $\chi2 = 14,9$; $p = 0,8822$) являются факторами риска развития АГ. У носителей гетерозиготного генотипа С/Т (OR = 0,5263, С.I. = (0,1361 – 2,0357); $\chi2 = 14,9$; $p = 0,3524$) не выявлено положительной ассоциации с развитием АГ. Полученные данные подтверждают влияние генотипа Т/Т полиморфного локуса Т-31С гена IL-1β на формирование и прогрессирование АГ на фоне МС. В группе больных с АГ и метаболическим синдромом наблюдалось достоверное увеличение частоты встречаемости генотипа С/С у лиц с повышенным содержанием ЛПНП, что позволяет выделить этот генотип как дополнительный фактор риска развития дислипидемии.

Изучение однонуклеотидной замены гуанина на цитозин в позиции – 1473 показало, что у больных АГ и ассоциированным МС частота аллеля G и гомозиготного генотипа G/G были значимо выше, а частота аллеля С и генотипа С/С достоверно ниже, чем в группе контроля. Следовательно, аллель G (OR = 1,7491, С.I. = (0,9564 – 3,1988); $p = 0,0695$) и генотип G/G (OR = 1,7464; С.I. = (0,7398 – 4,1225); $\chi2 = 24,5$, $p = 0,2033$) у больных АГ являются факторами риска развития МС, а аллель С (OR = 0,5717, С.I. = (0,3126 – 1,0456); $p = 0,0695$) и генотипы G/C (OR = 0,3272, С.I. = (0,1747 – 0,6130); $p = 0,0005$) и С/С (OR = 0,5726, С.I. = (0,2426 – 1,3517); $p = 0,2033$) проявили себя как протективный генетический фактор. Среди пациентов, страдающих АГ без МС, достоверно чаще встречались аллель G и носители генотипа G/G и реже – аллель С и носители генотипов, содержащих аллель С в гомо- и гетерозиготном состоянии относительно аналогичного показателя в группе контроля. Установлена положительная ассоциация аллеля G (OR = 2,1135, С.I. = (0,9727– 4,5925); $p = 0,0588$) и генотипа G/G ($p < 0.05$) с развитием АГ.

Таким образом, в ходе исследования нами было выявлено распределение аллельных вариантов генов цитокинов у больных АГ, в том числе ассоциированной с МС. Обнаружено доминирование гомозиготного генотипа С/С в полиморфных локусах Т-511С и С + 3953Т, и гомозиготного генотипа G/G в полиморфном локусе G-1473C гена IL-1β у больных с АГ без особенностей при формировании МС. При этом метаболический синдром чаще формируется у пациентов с АГ с генотипом С/С в локусе Т-31С гена IL-1b. Важно отметить, что у пациентов с АГ без метаболического синдрома на момент исследования, но с повышенной массой тела 80% имеют вариант С/С в полиморфных локусах С + 3953Т и С/С в локусе Т-31С гена IL-1b, что, возможно, предопределит изменение толерантности к глюкозе и переход в группу с метаболическим синдромом.

Резюмируя полученные данные, следует особо подчеркнуть, что клинико-генетические исследования, доступные в настоящее время для кардиологической практики, могут сыграть важную роль в раннем выявлении той или иной сердечно-сосудистой патологии (и в частности АГ) до ее клинической манифестации и, таким образом, определять большую значимость для эффективной профилактики риска возникновения, прогрессирования и серьезных осложнений заболевания, а также объективной надежной оценки перспектив лечения. При этом важно проводить анализ межгенных взаимодействий аллельных вариантов, кодирующих синтез IL-1β.

Список литературы

1. Балукова Е.В. Клиническое значение поражения печени при метаболическом синдроме // Медицинский совет. – 2012. – № 9. – С. 87–91.

2. Радаева О.А., Новикова Л.В. Система интерлейкина-6 как фактор риска развития критических состояний у больных эссенциальной артериальной гипертензией //Фундаментальныеисследования.–2012.–№ 10.– С. 103–107.

3. Радаева О.А., Симбирцев А.С. Гендерные особенности системы интерлейкина-1 у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией // Цитокины и воспаление. – 2014. – № 3. – С. 31–38.

4. Юбицкая Н.С. Оценка риска развития и прогрессирования метаболического синдрома // Н.С. Юбицкая, М.В. Антонюк, Л.В. Веремчук // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 610–615.

5. De Ciuceis C., Rossini C., La Boria E., Porteri E., Petroboni B., Gavazzi A., Sarkar A., Rosei E.A., Rizzoni D. Immune Mechanisms in Hypertension // High Blood Press. Cardiovasc. Prev. − 2014. − Jan. 21. − DOI 10.1007/s40292-014-0040-9/

References

1. Baluchova E.V. Clinical significance of liver disease in metabolic syndrome. Medical Council, 2012, no. 9, pp. 87–91.

2. Radaev O.A., Novikova L.V. System of interleukin-6 as a risk factor for the development of critical conditions in patients with essential arterial hypertension. Fundamental research, 2012, no. 10, pp. 103–107.

3. Radaev O.A., Simbirtsev A.S. Gender features of interleukin-1 in women with essential hypertension. Cytokines and inflammation, 2014, no. 3, pp. 31–38.

4. Hubicka N.S, Antonyuk M.V., Veremchuk L.V. Assessment of risk of development and progression of metabolic syndrome. Fundamental research, 2014, no. 7, pp. 610–615.

5. De Ciuceis C., Rossini C., La Boria E., Porteri E., Petroboni B., Gavazzi A., Sarkar A., Rosei E.A., Rizzoni D. Immune Mechanisms in Hypertension. High Blood Press. Cardiovasc. Prev, 2014, jan. 21. DOI 10.1007/s40292-014-0040-9.

Рецензенты:

Плотникова Н.А., д.м.н., зав. кафедрой патологии с курсом патологической физиологии, профессор, ФГБОУ ВПО «МГУ имени Н.П. Огарева», г. Саранск;

Карзакова Л.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2, ФГБОУ ВПО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары.

Работа поступила в редакцию 28.11.2014.

УДК 616.314-07:616.34.26

РОЛЬ ГНАТОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧЕЙ-ОРТОПЕДОВ

[1]Шатров И.М., [2]Жолудев С.Е.

[1]ЗАО «Мегадента – клиник», Екатеринбург;

[2]ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, e-mail: ortoped_stom@mail.ru

В работе проведен анализ интервьюирования 104 анкет, заполненных врачами-ортопедами, слушателями ФУВ кафедры ортопедической стоматологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. Опрос проводился в период 2013–2014 гг. Каждый участник ответил на 22 вопроса, касающихся гнатологических аспектов повседневной лечебно-диагностической работы врачей на ортопедическом приеме. Анализ исследуемых критериев показал большее внимание к гнатологическим аспектам лечения со стороны врачей, работающих в Екатеринбурге. Уровень фиксируемых интервьюируемыми специалистами жалоб, которые могут быть признаками имеющейся дисфункции стоматогнатической системы у пациентов, практически соответствует уровню диагностируемых дисфункций. Наиболее доступными и используемыми на этапах ранней диагностики гнатологических нарушений зубо-челюстной системы (ЗЧС) являются такие методы, как изготовление и анализ контрольно-диагностических моделей а также рентгенография височно-нижнечелюстных суставов. Наиболее распространённым инструментом подготовки пациента к проведению восстановления ЗЧС с помощью зубного протезирования является шинотерапия как процедура устранения дисфункциональных нарушений. Причем проводится данное лечение в среднем в 1,8 раза реже, чем диагностируется дисфункция составных элементов ЗЧС.

Ключевые слова: гнатология, височно-нижнечелюстной сустав (ВНЧС), зубо-челюстная система (ЗЧС), стоматогнатическая система

THE ROLE OF GNATHOLOGICAL ASPECTS OF DENTAL TREATMENT IN DAILY PRACTICE OF DENTISTS-PROSTHODONTISTS

[1]Shatrov I.M., [2]Zholudev S.E.

[1]ZAO «MEGADENTA – clinic», Ekaterinburg;

[2]Medical University «Ural State Medical University» of Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg, e-mail: ortoped_stom@mail.ru

The analysis of interviews with 104 questionnaires completed by dentists-prosthodontists, students of HFC of the Department of Orthopedic Dentistry of Medical University USMU of Russian Ministry of Health is done in this study. The survey was conducted in the period of 2013–2014. Each participant responded to 22 questions relating gnathological aspects of daily treatment and diagnostic work on the orthopedic treatment duties. Analysis of the test criteria showed the payment of more attention to gnathological aspects of treatment by physicians working in Yekaterinburg. Level of the fixed by interviewing experts complaints, that may be signs of presence of stomatognathic system dysfunctions, is almost at the same level as of diagnosed dysfunctions. The most accessible and usable on the stages of early diagnosis of gnathological violations in teeth-jaw system are techniques such as fabrication and analysis of control diagnostic models, and radiography of temporomandibular joints (TMJ). The most common way for the preparation of the patient to conduct restoration of teeth-jaw system using dentures is splint therapy, as procedure of dysfunctional violations elimination. Moreover, this treatment is carried out on average 1,8 times less than the dysfunction of structural elements of teeth-jaw system is diagnosed.

Keywords: gnathology, temporomandibular joint (TMJ), teeth-jaw system (TJS), stomatognathic system

Эффективность ортопедической реставрации определяется степенью ее индивидуализации. Учёт индивидуальных особенностей требует проведения соответствующей диагностики зубочелюстной системы. Индивидуализация ортопедической реставрации невозможна без учета гнатологических особенностей пациента [5]. Кроме того, по результатам многих исследований, в том числе Н.А. Рабухиной и соавт. (2006) [3]; М.Н. Пузина, А.Я. Вязьмина (2002) [2], от 40 до 70 % населения России имеют различные нарушения функции ВНЧС, что также требуется диагностировать и учитывать при протезировании [4].

Целью исследования является определение уровня диагностики врачами пациентов с гнатологическими нарушениями зубочелюстной системы как важного фактора, влияющего на качество ортопедического лечения.

Материал и методы исследования

В нашем исследовании приняли участие врачи-ортопеды, слушатели ФУВ кафедры ортопедической стоматологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. Опрос проводился в 2013–2014 гг. Каждый участник заполнил анкету, содержащую 22 вопроса, касающихся гнатологических аспектов повседневной лечебно-диагностической работы врачей на ортопедическом приеме. Всего обработано 104 анкеты.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным С.И. Абакарова (2009) [1] в России 87,6% опрошенных врачей посещают обязательные курсы усовершенствования 1 раз в 5 лет. Из них 48,2% в указанный период несколько раз посещают дополнительные формы усовершенствования различных типов (лекции, семинары, доклады, краткосрочные государственные и коммерческие курсы и т.д.). Поэтому врачи, опрашиваемые в ходе их учебы на курсе усовершенствования, имеют возможность регулярно получать профессиональную информацию, в том числе по гнатологии, и затем использовать её в том или ином виде в своей ежедневной работе.

Интервьюирование врачей-стоматологов, обучающихся на сертификационном курсе в ГБОУ ВПО УГМУ, показало следующие результаты:

Установлено, что большинство обучающихся специалистов имеет стаж работы более 15 лет (66%) (рис. 1). Среди респондентов, участвующих в интервьюировании, 63% составили мужчины, 37% – женщины. Наибольшее количество составила возрастная группа от 31 до 40 лет (42,7%) (рис. 2). Подавляющее большинство опрошенных врачей (92%) работают в условиях города. Большинство респондентов работает в Екатеринбурге (54%), 38% респондентов приехали из городов Уральского региона областного подчинения, 8% работают в сельской местности.

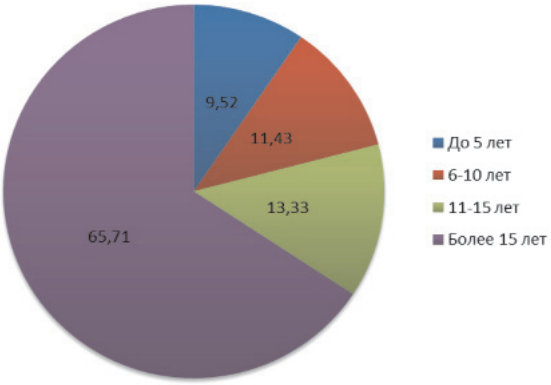


Рис. 1. Соотношение респондентов по стажу работы

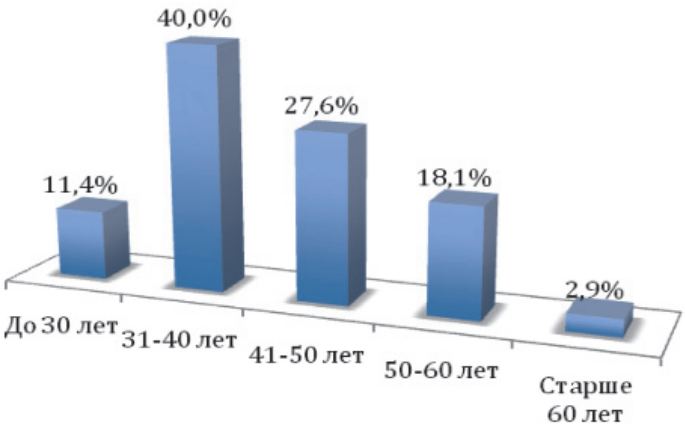


Рис. 2. Распределение врачей-стоматологов ортопедов по возрастному признаку

Как известно, успешность стоматологической реставрации зависит от того, насколько высока точность и индивидуализация её исполнения. Диагностика гнатологических особенностей зубо-челюстной системы позволяет составить правильный план лечения и выполнить адекватную реставрацию. Жёстких стандартов относительно гнатологической диагностики пациента не существует. Уровень подготовки врачей, материально-техническое оснащение лечебных учреждений также варьирует. При проведении интервьюирования выяснялись уровень и глубина диагностики пациента, а также степень гнатологической индивидуализации ортопедических реставраций, проводимых врачами различного стажа и мест работы. По продолжительности стажа работы все респонденты были разделены на 5 групп: до 5 лет, 6–10 лет, 11–15 лет, более 15 лет. Относительно места работы разделены на 3 группы: в г. Екатеринбурге, в городах Свердловской области, в сельской местности. Было предусмотрено 5 вариантов ответа в зависимости от субъективной оценки респондентом частоты использования: от «не использую» («не встречаю») до «использую очень часто» («встречаю очень часто»).

Для того чтобы учесть влияния частоты использования методики обследования

или лечения на общую картину, процентное значение каждого положительного варианта ответа умножалось на коэффициент от 1 («используется редко» (отдельные случаи в течение года)) до 4 («используется очень часто» (ежедневно)). В итоге получались условные значения (условные пункты), зависящие от распространённости и интенсивности использования изучаемого признака в группах. Чем больше значение, тем более часто отмечается исследуемый признак (рис. 3).

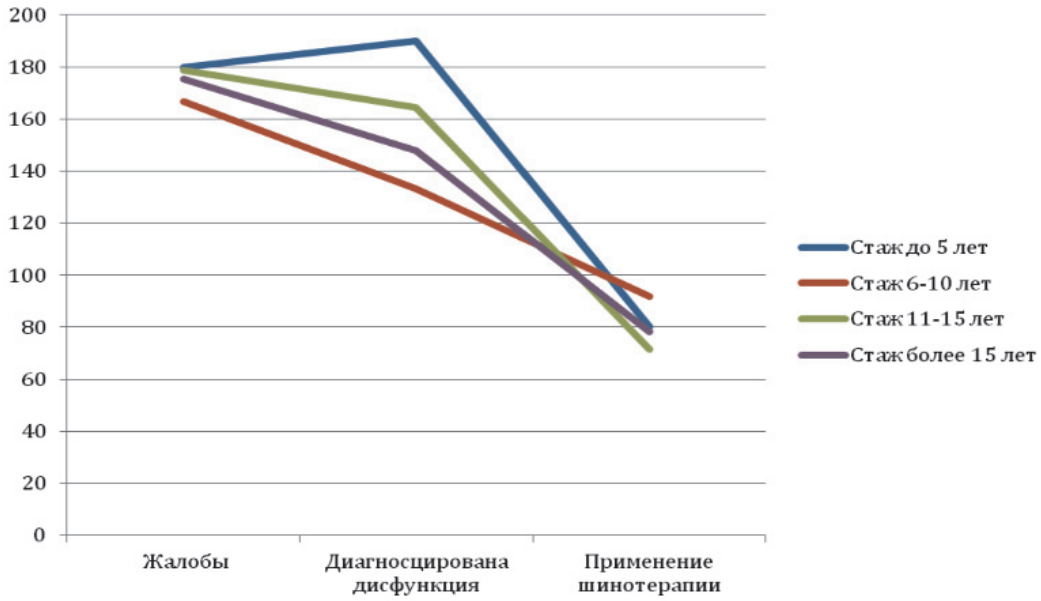


Рис. 3. Соотношение частоты отмечаемых жалоб, диагносцирования дисфункции и применения шинотерапии, в зависимости от стажа (в условных пунктах)

Диаграмма отображает оценку врачами уровня диагностики и лечения дисфункций стоматогнатической системы. Как видно из графика, частота фиксируемых жалоб (на дискомфорт в области ВНЧС, жевательных мышц, неудобство при смыкании зубов), которые фиксировали и на которые обращали внимание респонденты, примерно одинакова при всех градациях стажа работы. В то же время врачи со стажем до 5 и 11–15 лет диагностируют дисфункциональные расстройства зубо-челюстной системы несколько чаще, чем врачи со стажем 6–10 лет и более 15 лет. Частота применения шинотерапии достаточно однородна у врачей различного стажа работы и применяется, по их оценке, в 1,8 раза реже, чем диагностируется дисфункция. Полученные данные свидетельствуют, что не всегда пациенты, нуждающиеся в специализированной подготовке перед зубным протезированием получают её.

Данные, иллюстрированные на рис. 4, сгруппированные по признаку места работы врачей, показывают большую однородность, чем по признаку стажа. Ответы стоматологов-ортопедов, работающих в Екатеринбурге, городах области и сельской местности, очень схожи, а частота использования шинотерапии почти в два раза реже, нежели частота фиксируемых жалоб независимо от места работы респондентов.

Использование дополнительных методов диагностики состояния зубо-челюстной системы (лучевых и функциональных) помогает уточнить состояние пациента, контролировать ход лечения и оценивать его результаты (рис. 5). Их применение зависит, в том числе от квалификации специалиста и возможности их использования. Данные приведены в процентах из числа врачей соответствующей группы, использующих тот или иной метод. Изучение частоты использования различных методов диагностики состояния зубо-челюстной системы врачами с различным стажем работы показала что специалисты чаще всего используют метод рентгенографии ВНЧС (среднее значение частоты использования врачами различного стажа = 143). Очень доступный и информативный метод контрольно-диагностических моделей ожидаемо используется также достаточно часто, особенно врачами со стажем 6–10 лет (среднее значение = 128). Компьютерная томография ВНЧС

(ср. значение = 68) и телерентгенография (ср. значение = 59) используются значительно чаще, чем магнито-резонансная томография (ср. значение = 17). Аксиография (ср. значение = 7) и электромиография (ср. значение = 8) используются крайне редко, что объяснимо необходимостью специализированного оборудования и специальной подготовки врача, либо специалиста в области функциональной диагностики. Врачи-стоматологи ортопеды, работающие в Екатеринбурге, используют методы диагностики морфофункционального состояния ЗЧС чаще (ср. значение = 58), чем работающие в области (ср. значение = 44) и сельской местности (ср. значение = 28).

Исключение составляет метод рентгенографии ВНЧС, которые врачи из области и сельской местности называли чаще (рис. 6). Лицевая дуга является одним из наиболее известных методов переноса положения верхней челюсти в артикулятор (рис. 7).

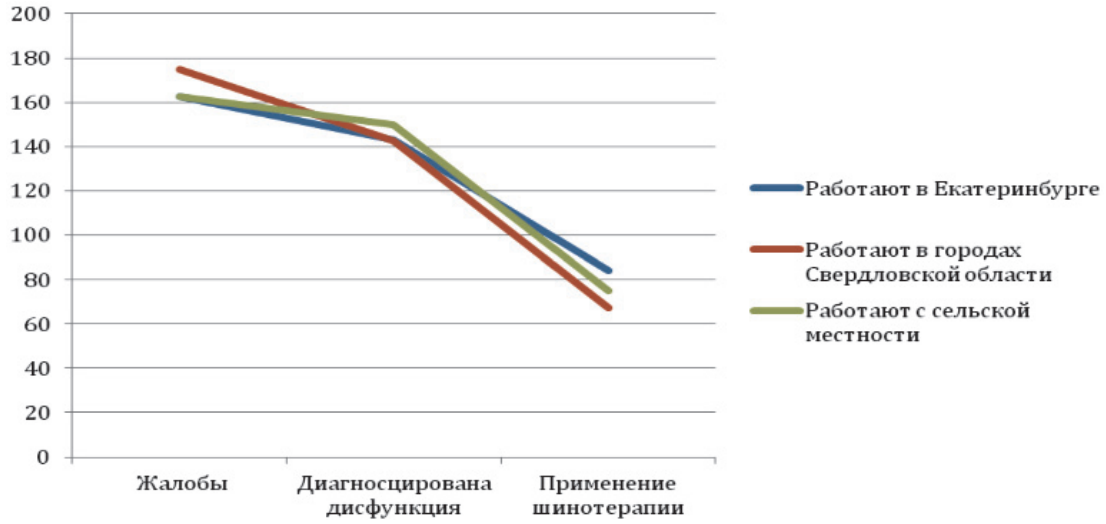


Рис. 4. Частота (в условных пунктах) выявленных специалистами жалоб, свидетельствующих о возможной дисфункции зубо-челюстной системы и проведенной предварительной шинотерапии, в зависимости от места нахождения стоматологического учреждения

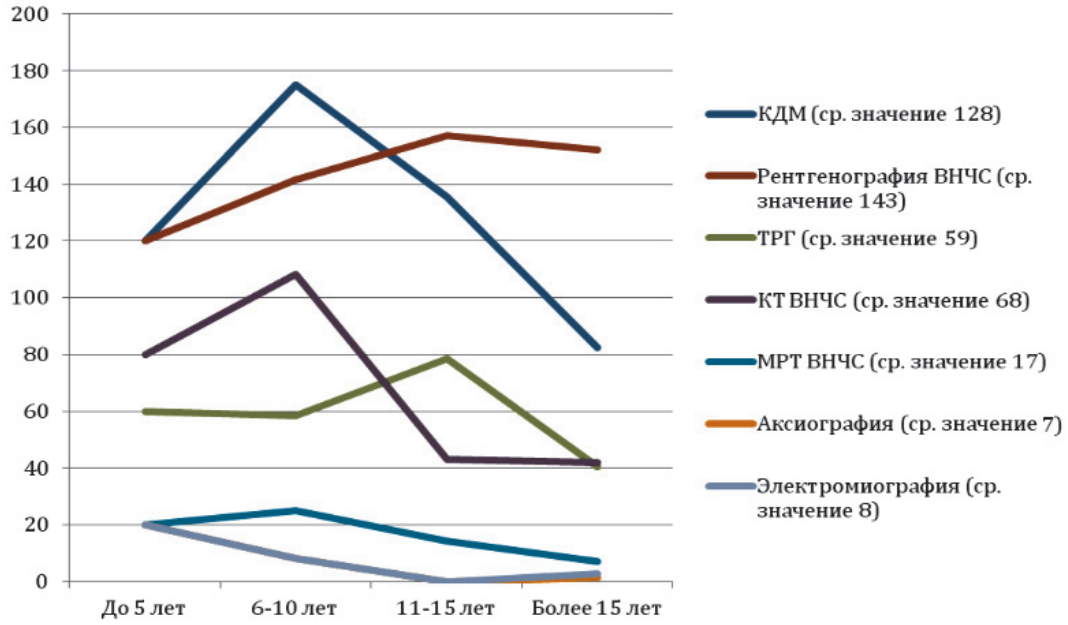


Рис. 5. Использование дополнительных методов диагностики для оценки морфофункционального состояния ЗЧС (в условных пунктах для каждого метода диагностики среди врачей одного стажа работы)

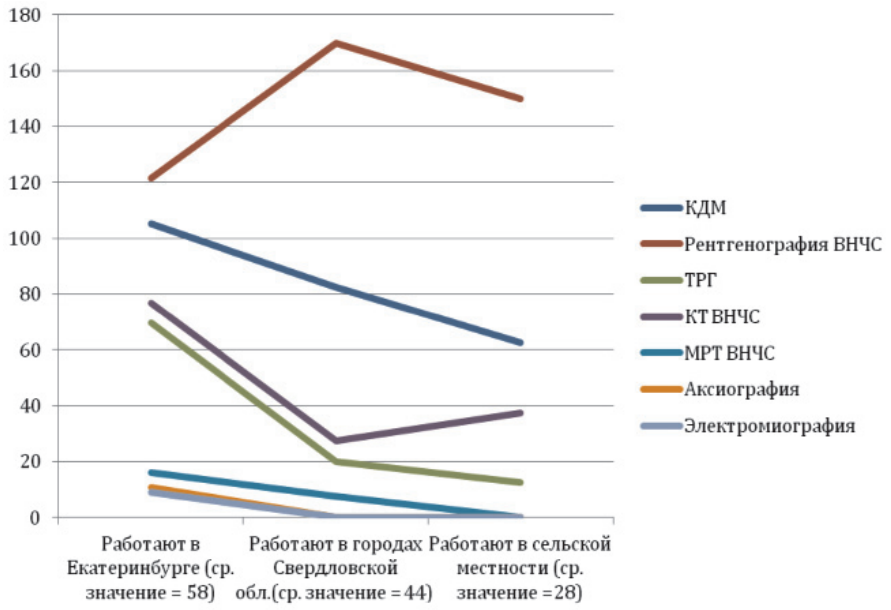


Рис. 6. Частота использования (по условному коэффициенту) дополнительных методов диагностики для оценки морфофункционального состояния ЗЧС в зависимости от места расположения стоматологического учреждения

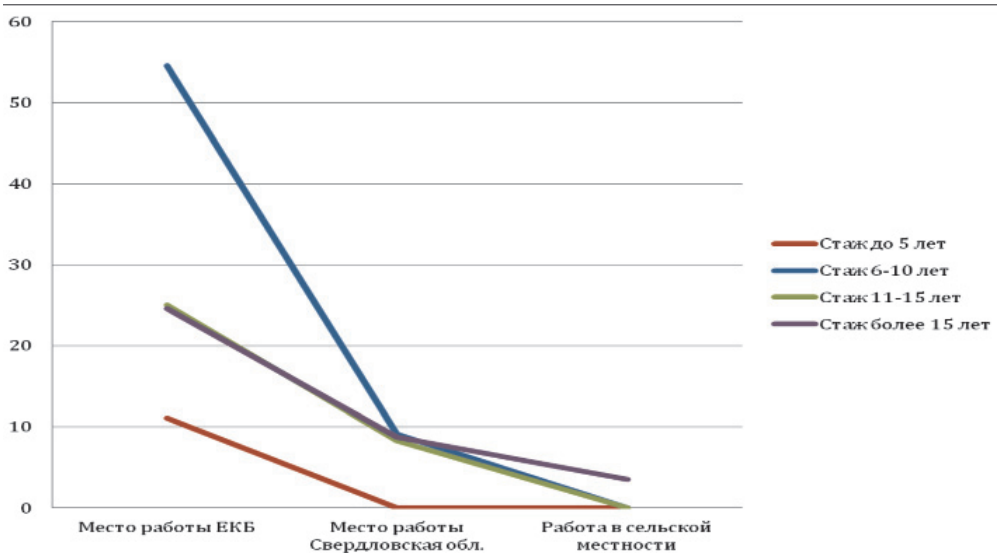


Рис. 7. Использование лицевой дуги стоматологами с различным стажем и местом работы (в процентах)

Анализ анкет показал, что чаще всего лицевой дугой пользуются стоматологи-ортопеды со стажем 6–10 лет, работающие в г. Екатеринбурге (54 % специалистов данной группы). Стоматологи-ортопеды всех остальных групп пользуются лицевой дугой значительно реже. Совсем не используют лицевую дугу врачи, работающие в городах и населенных пунктах Свердловской области со стажем до 5 лет, а также врачи в сельской местности (0–3 %).

Степень функциональной индивидуализации протетической конструкции также зависит от того, насколько полно и каким способом врач передал информацию о состоянии ЗЧС зубному технику. Ожидаемо наиболее простой способ передачи рекомендаций, в устной или письменной форме, получил наибольшее распространение (до 46 % респондентов). Но в этой ситуации качество выполнения работы полностью зависит от опыта и уровня самоконтроля

зубного техника. До 27% респондентов отметили личное участие в процессе моделировки окклюзионных поверхностей зубов и зубных рядов. Использование специализированных приспособлений для моделировки (калотт, моделировочных столиков) существенно облегчает соблюдение требуемых геометрических параметров искусственного зубного ряда. Их использование отметили 19% специалистов, работающих в Екатеринбурге, и 7% стоматологов из городов Свердловской области. Таким образом, в Екатеринбурге уровень взаимодействия между врачом-ортопедом и зуботехнической лабораторией значительно выше.

Выводы

1. Уровень фиксируемых жалоб, которые могут быть признаками имеющейся дисфункции стоматогнатической системы, практически соответствует уровню диагностируемых дисфункций.

2. Шинотерапия как наиболее распространённая процедура устранения дисфункции и инструмент подготовки пациента к проведению восстановления ЗЧС с помощью зубного протезирования проводится в среднем в 1,8 раза реже, чем диагностируется дисфункция составных элементов зубо-челюстной системы.

3. Изготовление и анализ контрольно-диагностических моделей, а также рентгенография ВНЧС являются наиболее доступными и используемыми на ранней диагностике гнатологических нарушений ЗЧС.

4. Анализ по большинству исследуемых критериев показал большее внимание к гнатологическим аспектам лечения со стороны врачей, работающих в Екатеринбурге.

Список литературы

1. Абакаров С.И. Результаты анкетирования врачей-стоматологов по вопросам последипломного образования // Сборник материалов XXI и XXII Всероссийских научно-практических конференций. – М.: 2009. – С. 294–296.

2. Пузин М.Н., Вязьмин А.Я. Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава. –М.: Медицина, 2002. – 160 с.

3. Рабухина Н.А. Спиральная компьютерная томография при заболеваниях челюстно-лицевой области / Н.А. Рабухина, Г.Л. Голубева, С.А. Перфильев. – М.: МЕД-пресс-информ, 2006. – 128 с.

4. Шлейко В.А., Жолудев С.Е. Компьютерная томография как основной инструмент при планировании и прогнозировании комплексного стоматологического лечения // Проблемы стоматологии. – 2013. – № 2. – С. 55–57.

5. Davies1 S.J., Gray R.J. M. Management of tooth surface loss // British Dental Journal. – 2002. – № 192. – P. 11–23.

References

1. Abakarov S.I. Rezul'taty anketirovanija vrachej-stomatologov po voprosam poslediplomnogo obrazovanija // Sbornik materialov XXI i XXII Vserossijskih nauchno-prakticheskih konferencij. M.: 2009. pp. 294–296.

2. Puzin M.N., Vjaz'min A.Ja. Bolevaja disfunkcija visochno-nizhnecheljustnogo sustava. –M.: Medicina, 2002. 160 p.

3. Rabuhina N.A. Spiral'naja komp'juternaja tomografija pri zabolevanijah cheljustno-licevoj oblasti / N.A. Rabuhina, G.L. Golubeva, S.A. Perfil'ev. M.: MEDpress-inform, 2006. 128 p.

4. Shlejko V.A., Zholudev S.E. Komp'juternaja tomografija kak osnovnoj instrument pri planirovanii i prognozirovanii kompleksnogo stomatologicheskogo lechenija // Problemy stomatologii. 2013. no. 2. pp. 55–57.

5. Davies1 S.J., Gray R.J. M. Management of tooth surface loss // British Dental Journal. 2002. no. 192. pp. 11–23.

Рецензенты:

Мандра Ю.В., д.м.н., доцент, декан стоматологического факультета, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург;

Григорьев С.С., д.м.н., доцент кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 18.11.2014.

УДК 616.1

ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

[1]Ширяева А.В., [2]Попова М.А.

[1]БУ ХМАО-Югры МУЗ «Клиническая городская поликлиника № 2», Сургут, e-mail: gp2@admsurgut.ru;

[2]ГОУ ВПО «Сургутский государственный университет» Ханты-Мансийского автономного округа», Сургут, e-mail: m_a_popova@mail.ru

Проведено исследование влияния субкомпенсации гормонального фона у пациентов с субклиническим гипотиреозом и ишемической болезнью сердца (ИБС) на пройденную дистанцию при проведении теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), прироста частоты сердечных сокращений (ЧСС) после нагрузки, клиническое сопровождение во время проведения пробы. Исходно достоверных различий в дистанции, пройденной при проведении теста шестиминутной ходьбы, дополненного динамичной электрокардиографией, а также исходной ЧСС, приросте ЧСС на физическую нагрузку в группе пациентов с сочетанием субклинического гипотиреоза и ИБС и в контрольной группе выявлено не было. У пациентов с сочетанной патологией исходно зарегистрировано статистически достоверное уменьшение величины дистанции, пройденной по ТШХ по сравнению с должной. Для больных субклиническим гипотиреозом и ишемической болезнью сердца после назначения гормонозаместительной терапии было выявлено умеренное уменьшение одышки при выполнении пробы шестиминутной ходьбы. Показатели пройденной дистанции в исследуемой группе пациентов статистически незначимы по отношению к аналогичным показателям теста шестиминутной ходьбы до включения в лечение левотироксина.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, ишемическая болезнь сердца, тест шестиминутной ходьбы

PHYSICAL PERFORMANCE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

[1]Shiryaeva A.V., [2]Popova M.A.

[1]Clinical city polyclinic № 2, Surgut, e-mail: gp2@admsurgut.ru;

[2]Surgut State University, Khanty-Mansi Autonomous Okrug, Surgut, e-mail: m_a_popova@mail.ru

The influence of subcompensation hormonal levels in patients with subclinical hypothyroidism (SH) and coronary heart disease (CHD) on distance test six-minute walk increase in heart rate after exercise, clinical support during the test. The initial significant differences in the distance made the test six-minute walk, supplemented dynamic electrocardiography, as well as baseline heart rate, increase heart rate physical activity in patients with a combination of subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease and in the control group were not identified. In patients with combined pathology of the initial registered a statistically significant decrease in the distance compared to the need. For patients with subclinical hypothyroidism and CHD after the appointment hormonesensitive therapy revealed a moderate decrease in shortness of breath when performing tests of the six-minute walk. Indicators sailed distance in the studied group of patients were not statistically significant compared to the same indicators test six-minute walk to the inclusion in the treatment of levothyroxine.

Keywords: subclinical hypothyroidism, coronary heart disease, the test six-minute walk

Физическая работоспособность (ФР) больных с нарушением функции щитовидной железы обычно снижена [2, 5], однако причины ее снижения различны. Одной из возможных причин сниженной толерантности к физической нагрузке (ФН) при недостаточной функции щитовидной железы могут служить атрофические изменения скелетных мышц. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к нарушению экспрессии генома тяжелых цепей миозина, перераспределению его изоформ, подавлению белкового синтеза и, следовательно, мышечного роста. Нельзя не упомянуть работы [4], в которых фактором, лимитирующим ФР при гипотиреозе (манифестной и субклинической формах), является сниженная доставка кислорода и нутриентов и/или удаление продуктов обмена из скелетных мышц в результате снижения в них кровотока. Ухудшение мышечного кровотока при выполнении ФН связано с нарушением периферической вазодилатации, также со сниженной сократительной функцией миокарда при гипотиреозе. Кроме того, при дефиците гормонов щитовидной железы нарушается мобилизация свободных жирных кислот из жировой ткани, приводя к недостаточному поступлению липидов в скелетные мышцы, что также может играть определенную роль в снижении работоспособности.

В исследовании [3] *у* больных с зобом и СГ в сочетании с ИБС наблюдалось достоверное снижение хронотропного резерва за счет более низкой пороговой частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уменьшение прироста двойного произведения по сравнению с эутиреоидными больными с ИБС, имеющими зоб, что, возможно, являлось причиной некоторого снижения толерантности к физической нагрузке у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Наибольшее снижение резервных возможностей при проведении тредмил-теста отмечено у больных с узловым зобом и субклиническим гипотиреозом, что свидетельствует о роли субклинической гипофункции щитовидной железы в ограничении физической работоспособности.

В работе [1] было продемонстрировано снижение толерантности к физической нагрузке в группе пациентов с ИБС и СГ по сравнению с пациентами контрольной группы (изолированная ИБС). После компенсации субклинического гипотиреоза достоверно улучшались показатели ТШХ.

Применение стандартных стресс-тестов (велоэргометрии и тредмил-теста) для оценки толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса у пожилых или имеющих функциональные ограничения больных не всегда возможно. В связи с этим в настоящее время широкое распространение получила максимально физиологичная, простая в выполнении и безопасная нагрузочная проба – тест с шестиминутной ходьбой. Тест позволяет оценить уровень повседневной активности больных, а его результаты хорошо коррелируют с показателями качества жизни, кроме того, их можно использовать в качестве дополнительных критериев оценки эффективности лечения и реабилитации больных. Толерантность к ФН, зарегистрированная при выполнении стандартной велоэргометрии, коррелирует с результатами ТШХ [6, 7, 8].

Цель исследования. При помощи теста шестиминутной ходьбы, дополненного динамической электрокардиографией (ЭКГ), оценить у пациентов с субклиническим гипотиреозом и ишемической болезнью сердца до и после назначения заместительной терапии левотироксином толерантность к физической нагрузке, дистанцию, пройденную по ТШХ, величину прироста ЧСС на физическую нагрузку, связь изменений на ЭКГ с жалобами пациента.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 84 больных с верифицированным диагнозом ИБС. У 43 пациентов выявлен субклинический гипотиреоз: 36 (83,7%) женщин и 7 (16,3%) мужчин. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) был у 30 больных (69,7%), узловой зоб у 5 (11,6%), у 4 (9,3%) – гипоплазия щитовидной железы и у 4 пациентов (9,3%) – неизмененная структура щитовидной железы при ультразвуковом исследовании.

Общая характеристика больных ИБС и СГ представлена в табл. 1. В контрольной группе обследован 41 пациент с ИБС без изменения гормонального статуса щитовидной железы (33 женщины и 8 мужчин), сопоставимых по возрасту (средний возраст в контрольной группе 58 ± 7,18 и 60,14 ± 7,48 лет в группе с субклиническим гипотиреозом соответственно) и индексу массы тела (ИМТ 28,84 ± 5,91 кг/м^2 в контрольной группе и 29,94 ± 5,38 кг/м^2 в группе СГ соответственно), данных анамнеза, функциональному классу (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Таблица 1

Общая характеристика больных ИБС

Показатели	Контроль $n = 41$	СГ $n = 43$
1	2	3
Пол (женщины)	33 (80,5%)	36 (83,7%)
Пол (мужчины)	8 (19,5%)	7 (16,3%)
Возраст, лет	58 ± 7,18	60,14 ± 7,48
До 50 лет	7 (17,1%)	2 (4,6%)
51–60 лет	19 (46,3%)	22 (51,2%)
61–70 лет	12 (29,3%)	14 (32,6%)
Старше 70 лет	3 (7,3%)	5 (11,6%)
Стенокардия I ФК II ФК III ФК	 23 (56,1%) 15 (36,6%) 3 (7,3%)	 27 (62,8%) 15 (34,9%) 1 (2,3%)
Артериальная гипертензия (АГ)	33 (80,5%)	37 (86%)
Длительность АГ, лет	8,05 ± 6,16	9,68 ± 8,01
Инфаркт миокарда в анамнезе	10 (24,4%)	4 (9,3%)

Окончание табл. 1

1	2	3
Оперативное лечение ИБС	13 (31,7%)	6 (13,9%)
Длительность ИБС, лет	2,34 ± 2,27	3 ± 2,23
Курение	7 (17,1%)	7 (16,3%)
Стаж курения, лет	21,14 ± 8,99	25,86 ± 8,95
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям	22 (53,7%)	23 (53,5)
ИМТ, кг/м^2	28,84 ± 5,91	29,94 ± 5,38
Тиреотропный гормон гипофиза (ТТГ), мЕд/л	2,02 ± 0,9	10,72 ± 6,96

Примечание. Значения приведены в M ± *SD* и абс. *(%)*. Все различия между группами недостоверны, кроме уровня ТТГ ($p < 0,01$).

Критерии включения: стабильная стенокардия I, II, III ФК, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда. **Критерии исключения:** сопутствующие онкологические заболевания в стадии раковой интоксикации; гематологические заболевания в активной стадии; сахарный диабет; тяжелая почечная, печеночная и дыхательная недостаточности; нарушение ритма сердца – пароксизмальная и хроническая формы фибрилляции предсердий (ФП); неконтролируемая артериальная гипертензия; стенокардия напряжения IV ФК.

Все больные с СГ были разделены по уровню тиреотропного гормона гипофиза на две группы: 1-я – 27 пациентов с уровнем ТТГ 4–10 мЕд/л, 2-я – 16 больных с уровнем тиреотропного гормона гипофиза более 10 мЕд/л. Клинико-лабораторные результаты исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2

Общая характеристика больных ИБС в сочетании с СГ

Показатели	Группа 1 *n* = 27	Группа 2 *n* = 16
Женщины, абс. (%)	24 (88,9)	12 (75)
Мужчины, абс. (%)	3 (11,1)	4 (25)
Средний возраст, лет	60,44 ± 6,6	59,75 ± 9,18
ИМТ, кг/м^2	30,64 ± 5,83	28,75 ± 4,46
ТТГ, мЕд/л	6,51 ± 1,51	17,82 ± 7,01
Свободная фракция тироксина (Св. Т4), пмоль/л	1 ± 0,16	0,98 ± 0,27

Примечание. Значения приведены в M ± *m* и абс. *(%)*. Все различия между группами недостоверны, кроме уровня ТТГ ($p < 0,01$).

При проведении корреляционного анализа достоверной связи между полом, возрастом, ИМТ, функциональным классом ХСН и стенокардии напряжения, анамнестическими данными и уровнем ТТГ, Т4 св. не выявлено.

Всем больным проводили ТШХ, дополненную одновременной записью ЭКГ по Холтеру. Дистанцию, пройденную с максимально переносимой скоростью за 6 минут (6MWD), измеряли в метрах и сравнивали с должным показателем 6MWD (i). 6MWD (i) вычисляли по нижеприведённой формуле, которая учитывает возраст в годах, индекс массы тела.

Значение 6MWD (i) для мужчин:

$$6MWD\ (i) = 1140 - 5,61 \cdot ИМТ - 6,94 \cdot возраст.$$

Значение 6MWD для женщин:

$$6MWD\ (i) = 1017 - 6,24 \cdot ИМТ - 5,83 \cdot возраст.$$

Также анализировали ЧСС до и после теста и изучался характер изменений электрокардиограммы при проведении Холтеровского мониторирования ЭКГ.

Систематизация материала была выполнена с применением программного пакета электронных таблиц Microsoft EXCEL, статистические расчеты с применением пакета программ «Statictica 8.0». Для оценки межгрупповых различий использован критерий Манна – Уитни, для оценки качественных различий – критерий χ^2 Пирсона. Анализ взаимосвязей переменных проводился методом ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использован метод анализа по Вилкоксону (W).

На первом этапе были обследованы 43 пациента с субклиническим гипотиреозом. Все пациенты получали гормонозаместительную терапию левотироксином (средняя доза составила 69,48 ± 36,83 мкг). Цель терапии – нормализация уровня тиреотропного гормона до 4 мЕд/л. Стандартизация медикаментозной терапии ИБС проведена согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК), Американской ассоциации кардиологов (ААК) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК).

У 39 больных завершен второй этап обследования. Четыре пациента выбыли из дальнейшего обследования: 2 – в связи выездом за пределы Сургута, у одной пациентки субклинический гипотиреоз перешел в субклинический гипертиреоз, у другой была верифицирована пароксизмальная ФП.

Также выделены две группы больных: 1-я – 24 пациента с субклиническим гипотиреозом с исходным уровнем ТТГ 4—10 мЕд/л, 2-я – 15 больных с исходным уровнем тиреотропного гормона гипофиза более 10 мЕд/л.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении пробы с шестиминутной ходьбой оценивали пройденную дистанцию в группе контроля и в группе больных субклиническим гипотиреозом. Показатели ТШХ в исследуемых группах приведены в табл. 3.

У пациентов с сочетанной патологией зарегистрировано статистически достоверное ($p < 0,01$) уменьшение на 6,1% величины дистанции, пройденной по ТШХ по сравнению с должным. Показатели пройденной дистанции, прирост ЧСС в группе СГ в сравнении с контрольной группой статистически недостоверны. Ниже (табл. 4) приведены показатели ТШХ у пациентов с субклиническим гипотиреозом с исходным уровнем ТТГ 4–10 мЕд/л и у больных с исходным уровнем ТТГ более 10 мЕд/л.

Таблица 3

Результаты теста шестиминутной ходьбы

Группы пациентов	6MWD	6MWD(i)	ЧСС
	Фактический метраж, м	Должный метраж, м	Прирост ЧСС, ударов в минуту
Контроль ($n = 41$)	431,59 ± 80,23	494,38 ± 62,46	28,32 ± 12,29
СГ (n = 43)	446,63 ± 64,22	475,55 ± 50,60	31,23 ± 14,73

Примечание. Значения приведены в M ± *m*. Статистически значимых различий в пройденной дистанции по критерию Манна – Уитни выявлено не было.

Таблица 4

Динамика метража ТШХ до и после гормонозаместительной терапии

Метраж		СГ	Исходный уровень ТТГ 4–10 мЕд/л	Исходный уровнь ТТГ > 10 мЕд/л
		($n = 39$)	($n = 24$)	($n = 15$)
6MWD (метраж, м)	до	443,51 ± 65,32	441,42 ± 62,34	446,87 ± 71,96
	после	449,92 ± 59,71	450,21 ± 54,97	449,47 ± 68,66

Примечание. Значения приведены в M ± *m*. Статистически значимых различий в пройденной дистанции по критерию W до и после назначения левотироксина не было.

Показатели пройденной дистанции в исследуемых группах пациентов статистически незначимы по отношению к аналогичным показателям ТШХ до включения в лечение левотироксина.

При проведении пробы с шестиминутной ходьбой также оценивали субъективные ощущения пациентов во время пробы (ангинозные боли и их эквиваленты), наличие одышки при выполнении, признаки ухудшения коронарного кровообращения по результатам мониторирования по Холтеру. Показатели ТШХ в группе субклинического гипотиреоза приведены в табл. 5, на рисунке.

Таблица 5

Жалобы при выполнении ТШХ у пациентов с субклиническим гипотиреозом

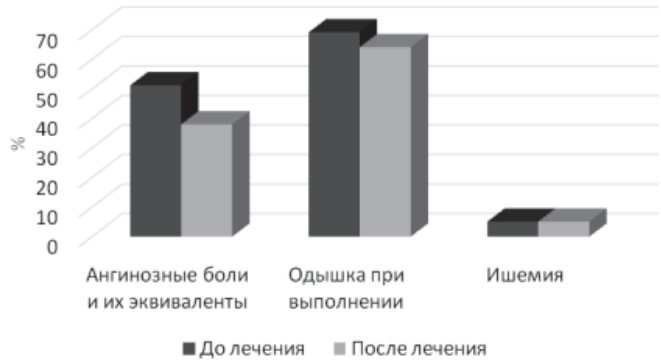
Показатель	До лечения	После лечения
Ангинозные боли или эквиваленты	20 (51,3)	19 (38)
Одышка при выполнении	27 (69,2)	25 (64,1)*
Ишемия	2 (5,1)	2 (5,1)**

Примечание. Значения приведены в абс. *(%)*. *$p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – значимость различий по сравнению с показателями до и после лечения по критерию *W*.

На фоне гормонотерапии левотироксином у пациентов достоверно уменьшились, на 5,1% ($p < 0,05$), объективные проявления одышки во время проведения теста шестиминутной ходьбы.

В группе пациентов с исходным уровнем ТТГ ≥ 10 мЕд/л на фоне гормонотерапии левотироксином достоверно уменьшились на 26,7% ($p < 0,05$) объективные проявления одышки во время проведения

теста шестиминутной ходьбы. Но электрокардиографические критерии ишемии миокарда левого желудочка стали встречаться на 6,8 % чаще ($p < 0,01$).



Динамика жалоб при проведении ТШХ в группе пациентов с СГ

Выводы

1. У пациентов с сочетанной патологией зарегистрировано статистически достоверное ($p < 0,01$) уменьшение на 6,1 % величины дистанции, пройденной по ТШХ, по сравнению с должным. Показатели пройденной дистанции, прирост ЧСС в группе СГ в сравнении с контрольной группой статистически недостоверны.

2. В группах пациентов с субклиническим гипотиреозом с исходным уровнем ТТГ ≥ 10 мЕд/л и ТТГ < 10 мЕд/л не было выявлено достоверных различий в метраже при проведении ТШХ до и после лечения.

3. У пациентов с исходным уровнем ТТГ ≥ 10 мЕд/л на фоне гормонотерапии левотироксином уменьшились на 26,7 % ($p < 0,05$) объективные проявления одышки во время проведения теста шестиминутной ходьбы, но электрокардиографические критерии ишемии миокарда левого желудочка стали встречаться на 6,8 % чаще ($p < 0,01$).

Список литературы

1. Каверзина М.Ю. Качество жизни и особенности терапии субклинического гипотиреоза у больных ишемической болезнью сердца // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2011. – № 14. – С. 49–55.

2. Карась А.С., Обрезан А.Г. Щитовидная железа и сердце // Клин. и экспер. тиреоидол. – 2009. – № 5 (3). – С. 37–41.

3. Панченкова Л.А., Трошина Е.А., Юркова Т.Е. и др. Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система // Российские медицинские вести. – 2000. – № 1. – С. 18–25.

4. Панченкова Л.А., Юркова Т.Е., Шелковникова М.О. и др. Физическая работоспособность больных ишемической болезнью сердца с субклинической дисфункцией щитовидной железы // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 17–22.

5. Трошина. Е.А., Юркина М.Ю., Огнева Н.А. и др. Нарушения функции щитовидной железы и сердечно-сосудистая система // Клин. и экспер. тиреоидол. – 2010. – № 6. – С. 12–17.

6. McAllister R.M., Delp M.D., Laughlin M.H. A review of effects of hypothyroidism on vascular transport in skeletal muscle during exercise // Can. J. Appl. Physiol. – 1997. – № 22(1). – P. 1–10.

7. O'Keefe S.T., Lye M., Donnellan C., Carnichael D.N. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients // Heart. – 1998. – Vol. 80. – № 4. – P. 377–382.

8. Peeters P., Mets T. The 6-minute walk as an appropriate exercise test in elderly patients with chronic heart failure // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. – 1996. – Vol. 51. – № 4. – P. 147–151.

9. Roul G., Germain P., Bareiss P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? // Amer. Heart J. – 1998. – Vol. 136. – № 3. – P. 449–457.

References

1. Kaverzina M.Ju. Kachestvo zhizni i osobennosti terapii subklinicheskogo gipotireoza u bol'nyh ishemicheskoj bolezn'ju serdca // Prikladnye informacionnye aspekty mediciny. 2011. no. 14. pp. 49–55.

2. Karas' A.S., Obrezan A.G. Shhitovidnaja zheleza i serdce // Klin. i jeksper. tireoidol. 2009. no. 5 (3). pp. 37–41.

3. Panchenkova L.A., Troshina E.A., Jurkova T.E. i dr. Tireoidnyj status i serdechno-sosudistaja sistema // Rossijskie medicinskie vesti. 2000. no. 1. pp. 18–25.

4. Panchenkova L.A., Jurkova T.E., Shelkovnikova M.O. i dr. Fizicheskaja rabotosposobnost' bol'nyh ishemicheskoj bolezn'ju serdca s subklinicheskoj disfunkciej shhitovidnoj zhelezy // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2003. no. 2. pp. 17–22.

5. Troshina. E.A., Jurkina M.Ju., Ogneva N.A. i dr. Narushenija funkcii shhitovidnoj zhelezy i serdechno-sosudistaja sistema // Klin. i jeksper. tireoidol. 2010. no. 6. pp. 12–17.

6. McAllister R.M., Delp M.D., Laughlin M.H. A review of effects of hypothyroidism on vascular transport in skeletal muscle during exercise // Can. J. Appl. Physiol. 1997. no. 22(1). pp. 1–10.

7. O'Keefe S.T., Lye M., Donnellan C., Carnichael D.N. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients // Heart. 1998. Vol. 80. no. 4. pp. 377–382.

8. Peeters P., Mets T. The 6-minute walk as an appropriate exercise test in elderly patients with chronic heart failure // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 1996. Vol. 51. no. 4. pp. 147–151.

9. Roul G., Germain P., Bareiss P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? // Amer. Heart J. 1998. Vol. 136. no. 3. pp. 449–457.

Рецензенты:

Рагозин О.Н., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск;

Чумакова Г.А., д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии, БУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 28.11.2014.

УДК 616.89; 575.113; 575.116; 159.973

МОЛЕКУЛЯРНОЕ КАРИОТИПИРОВАНИЕ ДЕТЕЙ С УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ И АУТИЗМОМ

[1,2,3]Юров И.Ю., [1,2,4]Ворсанова С.Г., [1,2,4]Куринная О.С., [1,2]Зеленова М.А., [1,2,4]Юров Ю.Б.

[1]ФГБУ «Научный центр психического здоровья РАМН» Российской академии медицинских наук, Москва;

[2]Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России, Москва;

[3]Российская медицинская академия последипломного образования, Москва;

[4]Московский городской психолого-педагогический университет, Москва, e-mail: ivan.iourov@gmail.com

В настоящей работе с помощью классических цитогенетических методов G- и C-окрашивания были исследованы образцы лимфоцитов периферической крови у 115 детей с умственной отсталостью, врожденными пороками развития и аутизмом. Кроме того, в этой группе детей были исследованы несбалансированные геномные вариации с помощью молекулярного кариотипирования. Пациенты, у которых выявлялись потери генетического материала, были также обследованы с помощью флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Обнаружено 8 численных и структурных хромосомных перестроек (7%), причём в пяти из них выявлены дополнительные геномные нарушения. Помимо этого, дальнейшие исследования с помощью оригинальной биоинформатической технологии позволили в 55 случаях (48%) определить патогенетические процессы, связанные с вышеуказанными клиническими проявлениями. В 22 случаях (19%) геномных аномалий обнаружено не было. В результате был сделан вывод о том, что эффективность использованной технологии в наших случаях составляет не менее 80%. Таким образом, было продемонстрировано, что сочетание молекулярного кариотипирования и биоинформатических технологий обладает высокой эффективностью для выявления геномной патологии и определения молекулярных механизмов нарушения при умственной отсталости и аутизме. Тем не менее следует отметить, что цитогенетические исследования всё же являются необходимыми при проведении диагностики геномной патологии, даже несмотря на возможность использования методов молекулярного кариотипирования.

Ключевые слова: цитогенетические исследования, полногеномное сканирование, молекулярное кариотипирование, умственная отсталость, аутизм

MOLECULAR KARYOTYPING IN CHILDREN WITH MENTAL RETARDATION AND AUTISM

[1,2,3]Iourov I.Y., [1,2,4]Vorsanova S.G., [1,2,4]Kurinnaia O.S., [1,2]Zelenova M.A., [1,2,4]Yurov Y.B.

[1]Mental Health Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

[2]Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Separated Structural Unit «Clinical Research Institute of Pediatrics», Ministry of Health of Russian Federation, Moscow;

[3]Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow;

[4]Moscow State University of Psychology and Education, Moscow, e-mail: ivan.iourov@gmail.com

In the present paper we report a study of peripheral blood lymphocytes samples in 115 children with mental retardation, congenital malformations and autism by cytogenetic methods of G- and C-banding. Unbalanced genomic variations were investigated by molecular karyotyping. Patients presented with the loss of genetic material were also examined using fluorescent in situ hybridization (FISH). We detected 8 numerical and structural chromosomal rearrangements (7%), and in five of these cases additional types of genomic aberrations were identified. Further studies using original bioinformatic technologies have allowed us to determine the pathogenic aberrations relevant to clinical features in 55 cases (48%). Twenty two cases (19%) did not demonstrate genomic abnormalities. Considering these data, it was concluded that the effectiveness of the technology used in our research is about 80%. Thus, it was demonstrated that the combination of molecular karyotyping and bioinformatic technologies is highly effective for the detection of genomic pathology and determining the molecular mechanisms of mental retardation and autism. Nevertheless, it should be noted that cytogenetic studies are still necessary for detecting genomic pathology in addition to molecular karyotyping.

Keywords: cytogenetic analysis, whole genome scan, molecular karyotyping, mental retardation, autism

Хромосомные аномалии и геномные перестройки являются наиболее частой формой генетической патологии, ассоциированной с умственной отсталостью и аутизмом. В последнее десятилетие наблюдается рост числа сообщений о вкладе геномных и хромосомных микроперестроек и вариаций числа копий последовательности ДНК (copy number variations – CNV) в патогенез умственной отсталости и аутизма [1, 4–10, 15]. Это, по-видимому, связано с активным внедрением технологии сканирования генома при использовании метода молекулярного кариотипирования, который

может позволить оценить вариабельность генома с беспрецедентно высоким разрешением (до 1 тыс. пн и более) [2–4, 6, 10, 13, 14]. Суммирование нами полученных данных позволило выдвинуть рекомендации для выявления несбалансированных геномных перестроек, которые предлагают использовать такие методы полногеномного сканирования, как молекулярное кариотипирование, в качестве основного для генетической диагностики [2, 6, 9, 13]. Ранее показано, что в группах детей с умственной отсталостью и/или аутизмом подобные формы вариаций генома выявляются до 37% случаев при использовании дополнительных биоинформатических методов для оценки влияния геномных перестроек на фенотип [2, 6, 14]. Последнее является особо актуальным, поскольку CNV могут как нести функциональные последствия, так и быть непатогенными [1, 3, 4, 8, 10, 13, 14].

Целью нашего исследования была оценка диагностической технологии молекулярного кариотипирования в сочетании с оригинальным биоинформатическим методом для выявления геномной патологии в группе детей с умственной отсталостью и аутизмом.

Материал и методы исследования

С помощью классических цитогенетических методов G- и C-окрашивания [11, 12] были исследованы образцы лимфоцитов периферической крови у 115 детей с умственной отсталостью, аутизмом и/или врождёнными пороками развития. Методом молекулярного кариотипирования (array CGH) были исследованы несбалансированные геномные вариации в соответствии с ранее описанными протоколами [6, 7]. Для проведения исследования методом array CGH использовалась платформа, содержащая около 2,7 млн проб. Пациенты, у которых выявлялись потери генетического материала, были также обследованы с помощью флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) [11, 12, 15]. Помимо этого, все обнаруженные вариации генома для оценки их влияния на фенотип анализировались с помощью оригинальной биоинформатической технологии, описанной в предыдущих работах [6].

Результаты исследования и их обсуждение

В работе обследовано 115 детей, средний возраст которых составлял 5 лет 3 месяца (от 9 мес. до 17 лет), вышеперечисленными методами. Цитогенетический анализ позволил выявить 8 численных и структурных аномалий хромосом, причём в пяти из них выявлены какие-либо геномные нарушения при применении метода молекулярного кариотипирования. В 22 случаях не обнаружено никаких геномных аномалий. Использованная технология сканирования генома дала возможность охарактеризовать геномные перестройки с точностью до нескольких десятков нуклеотидов, а также выявить CNV и потери гетерозиготности, которые произошли за счет делеций. Все случаи хромосомных аномалий были подтверждены методом FISH. Полученные результаты представлены в таблице.

Результаты цитогенетического (кариотипирование) и молекулярно-цитогенетического (молекулярное кариотипирование – array CGH) исследований у детей с умственной отсталостью, врожденными пороками развития и аутизмом

№ п/п	Возраст	Результаты цитогенетического исследования (кариотипирование)	Аномалии, выявленные после проведения молекулярного кариотипирования (array CGH)
1	2	3	4
1	4 года	46,XX,del(6)(q11q14)	Делеция 6q11.1q14.1
2	9 мес.	46,XY,?del(1) (pter → p32.3::32.1 → qter),9phqh	Делеция 1p32.1p31.1
3	2 года	46,XX,add(8)(p23)	Делеция 8p23.3p23.1; Дупликация 8p23.1p11.22
4	4 года	47,XX,+mar,13pss	Мозаичная дупликация 17p11.2q11.1; CNV 8q24.3, 17p11.2, 19q13.41
5	8 лет	46,XX,del(8)(p23.1)[10]/46,XX[7]	Делеция 8p23.3p23.1; CNV 2q24.3
6	9 мес.	47,XXX	Трисомия хромосомы X; CNV 7q34, 19p13.2; Интрагенные перестройки 8p23.1, 11q11.21
7	9,5 лет	46,X,+mar(delY)	Материал одной хромосомы X при наличии материала хромосомы Yp11.31q11.21; CNV 9q34.3; Интрагенная перестройка 1q43
8	8 лет	46,XY,del(7)(q)	Делеция 7q32.3q35; Интрагенная перестройка 2q31.1

Продолжение таблицы

1	2	3	4
9	1 год 7 мес.	46,XX	Микроделеция 1p36.33p36.23
10	9 лет	46,XY,1qh-	Микроделеция 6p11.2
11	6 лет	46,XY,9qh+	Микроделеция 9q21.13; CNV 7q21.2
12	5 лет	45,X,22ps+[2] / 46,XY,22ps+[18]	Микроделеция Yq11.23 CNV Xp22.33, 16p13.3, 19q13.33
13	2 года 1 мес.	46,XY,9phqh	Микроделеция Yq11.23; CNV Xp22.33, Xp22.33, Xq28, 5q35.2
14	7 лет	46,XY,9phqh,21ps+	Микроделеция 16p11.2; CNV Xp22.33
15	2 года 2 мес.	46,XX,15cenh+	Микродупликация 17p13.3 Микроделеция 19p13.3 CNV 5q22.2, 7p12.3
16	6 лет	46,XY.15cenh+	Мозаичная микродупликация 11p14.3 CNV Yq11.23, 13q34
17	11 лет	46,XY	Микроделеция 15q11.2q13.1; CNV 6q22.31, 9q21.11
18	1 год 2 мес.	46, XX,1phqh,9qh+, 15cenh+	Микроделеция 16p12.1; CNV 10p13, 17q25.3; Интрагенная перестройка Xq28
19	10 лет	46,XX	Микроделеция Xq21.1; CNV Xq13.1, Xq28; Интрагенные перестройки 2q23.1,3p22.3
20	13 лет	46,XY,9phqh,21ps+	Микродупликации Yq11.223, Yq11.223q11.23; CNV 19q13.2; Интрагенные перестройки 2q22.1, 13q12.12, 13q33.3
21	3 года 7 мес.	46,XY,16qh+	Микродупликация Yq11.223q11.23; CNV Xq13.3, 7p13, 8p23.1; Интрагенные перестройки Xp11.23, 2p13.1, 5p15.33
22	4 года 4 мес.	46,XY,22pss	Микродупликация Yq11.223q11.23; CNV Xp11.3, 7p22.1 Интрагенные перестройки Xp22.2, 8q22.1
23	3 года	46,XX	Мозаичная микроделеция 2q23.3q24.2; CNV Yq11.223 Интрагенная перестройка 3q21.3
24	6 лет	46,XX	Микроделеция Xp22.12; CNV 6p21.33, 10p13 Интрагенные перестройки 1q41, 4q35.1
25	3 года	46,XY	Мозаичная микроделеция 5q14.3q15; CNV 5q35.3 Интрагенные перестройки 1q23.2, 2q33.1
26	8 лет	46,XY	Микродупликация 12p13.31; CNV 7q11.21 Интрагенная перестройка 15q26.3
27	1 год 2 мес.	45,X[2]/46,XY[28]	Микродупликация 5p13.3p13.2; CNV 2q31.1 Интрагенные перестройки Xp11.4, 4p16.3
28	4 года	46,XY	Микроделеция Yq11.23; CNV Xq28; Потеря гетерозиготности 15q11.2
29-39	10 мес. – 13 лет (средний: 4 года)	46,XX или 46,XY	CNV в различных участках хромосом X, 1, 2, 4, 7, 8, 9, 14, 16, 19, 22

Окончание таблицы

1	2	3	4
40–81	13 мес. – 12 лет 8 мес. (средний: 5 лет 4 мес.)	46,XX или 46,XY	Сочетание CNV в различных участках всех хромосом, кроме хромосомы 2 и 13, и интрагенных перестроек в различных участках всех хромосом, кроме Y, 8, 18, 19, 20
82	1 год 7 мес.	46,XX	CNV 1p34.3, 19q13.33 Интрагенные перестройки Xp11.2, 12q21.2, 14q22.1, 15q15.2 Потеря гетерозиготности Xq23q26.3, 1p31.1p22.3, 1q43q44, 2p25.2p24.3, 3p23p22.2, 4q22.1q26, 4q34.3q35.2, 5q33.3q35.1, 9q21.11q21.13, 9q21.31q21.33, 12q21.1q22
83–89	11 мес. – 5 лет (средний: 2 года 9 мес.)	46,XX или 46,XY	Интрагенные перестройки в различных участках хромосом X, 1, 9, 11, 13, 17, 22
90–91	5–9 лет (средний: 7 лет)	46,XX или 46,XY	Сочетание интрагенных перестроек в различных участках хромосом 1, 5, 11, 14 и потери гетерозиготности в хромосоме 11
92	1 год 10 мес.	46,XX,9phqh	Потеря гетерозиготности Xp11.4p11.1, Xq11.1q13.1, 2p12p11.2, 9q22.32q31.2, 9q33.1q34.3, 14q31.3q32.12, 17q25.1q25.3, 21q22.2q22.3

Комментируя таблицу, следует привести число пациентов с различными аномалиями генома: у трех пациентов выявлены цитогенетическими методами аномалии хромосом (размер более 5 млн пн); у двух пациентов – сочетание цитогенетически видимой аномалии и CNV; у двух пациентов – сочетание цитогенетически видимой аномалии, CNV и интрагенных вариаций числа копий ДНК; у одного ребёнка – сочетание цитогенетически видимой аномалии и интрагенных вариаций числа копий ДНК; у двух детей – субмикроскопические аномалии генома; у семи пациентов – сочетание субмикроскопических аномалий и CNV; у десяти детей – сочетание субмикроскопических аномалий, CNV и интрагенных вариаций числа копий ДНК; у одного пациента – сочетание субмикроскопической перестройки, CNV, интрагенных вариации числа копий ДНК и потери гетерозиготности; у одиннадцати пациентов выявили CNV; у сорока двух пациентов – сочетание CNV и интрагенных вариаций числа копий ДНК; у одного ребёнка – сочетание CNV, интрагенных вариаций числа копий ДНК и потери гетерозиготности; у семи пациентов – интрагенные вариации числа копий ДНК; у двух пациентов – сочетание интрагенных вариаций числа копий ДНК и потери гетерозиготности; у одного пациента – потеря гетерозиготности; у двадцати двух пациентов не было выявлено нарушений методом array CGH.

Полученные данные свидетельствуют о том, что использование метода высокоразрешающей CGH на биочипах (array CGH) представляет собой наиболее эффективный способ детекции геномных и хромосомных перестроек в группе детей с умственной отсталостью, аутизмом и врожденными пороками развития. Важно отметить, что цитогенетический анализ позволил выявить только делеции и дупликации, размер которых превышал 5 млн пн. Наиболее эффективным с точки зрения диагностики является метод array CGH. Это коррелирует с ранее полученными данными относительно исследований с применением полногеномного сканирования [2–4, 6, 8–10, 14]. Помимо этого, полученные данные позволили сделать вывод о том, что сочетание молекулярного кариотипирования и биоинформатических технологий обладает высокой эффективностью для выявления геномной патологии и определения молекулярных механизмов нарушения при умственной отсталости и аутизме. Следует отметить, что цитогенетические исследования являются тем не

менее, необходимыми до проведения молекулярного кариотипирования.

Заключение

Анализ результатов нашего исследования показал, что для высокоэффективной диагностики следует использовать высокоразрешающий метод CGH на биочипах (array CGH), поскольку он не только увеличивает эффективность молекулярной диагностики, но и позволяет определить последовательности ДНК, вовлечённые в перестройки. Примечательно, что обнаруженные геномные перестройки были подтверждены методом флюоресцентной гибридизации *in situ.* Метод array CGH позволил охарактеризовать потерю генетического материала при микроделециях и микродупликациях с высокой точностью. Учитывая возможное развитие молекулярной терапии, полученная информация может послужить в скором времени основой для разработки тактики научно обоснованного лечения геномных заболеваний. Суммируя полученные данные, авторами был сделан вывод о том, что молекулярная диагностика требует использования таких инновационных молекулярно-цитогенетических технологий, как array CGH, и, несмотря на то, что технологии высокоразрешающей молекулярно-цитогенетической диагностики сравнительно недавно начали внедряться в медико-генетическую практику, за ними будущее.

Исследование выполнено за счет гранта Российского Научного Фонда (проект № 14-15-00411).

Список литературы

1. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты. – М.: Медпрактика, 2008. – 300 с.

2. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С. и др. Геномные аномалии у детей с умственной отсталостью и аутизмом: использование технологии сравнительной геномной гибридизации на хромосомах in situ (HRCGH) и молекулярного кариотипирования на ДНК микроматрицах (array CGH) // Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 8. – С. 46–49.

3. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Современные достижения в молекулярно-цитогенетической диагностике наследственных болезней (лекция) // Клиническая и Лабораторная Диагностика. – 2005. – № 11. – С. 21–29.

4. Edelmann L, Hirschhorn K. Clinical utility of array CGH for the detection of chromosomal imbalances associated with mental retardation and multiple congenital anomalies // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2009. – Vol. 1151. – P. 157–166.

5. Iourov IY, Yurov YB, Vorsanova SG. Mosaic X chromosome aneuploidy can help to explain the male-to-female ratio in autism // Med. Hypotheses. – 2008. – Vol. 70(№ 2). – P. 456.

6. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S. et al. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies // Mol. Cytogenet. – 2012. – Vol. 5. – P. 46.

7. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova V.Y., et al. Xq28 (MECP2) microdeletions are common in mutation-negative femaleswith Rett syndrome and cause mild subtypes of the disease // Mol. Cytogenet. – 2013. – Vol. 6. – P.53.

8. Park S.J., Jung E.H., Ryu R.S. et al. The clinical application of array CGH for the detection of chromosomal defects in 20,126 unselected newborns // Mol. Cytogenet. – 2013. – Vol. 6. – P. 21.

9. Slavotinek A.M. Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays // Hum Genet. – 2008. – Vol. 124(№ 1). – P. 1–17.

10. Spreiz A., Haberlandt E., Baumann M. et al. Chromosomal microaberrations in patients with epilepsy, intellectual disability, and congenital anomalies // Clin. Genet. – 2014. – Vol.86(№ 4). – P. 361–366.

11. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Beresheva A.K., Demidova I.A., Monakhov V.V., Kravets V.S., Bartseva O.B., Goyko E.A., Soloviev I.V., Yurov Y.B. Non-disjunction of chromosome 21, alphoid DNA variation, and sociogenetic features of Down syndrome // Tsitologiia i Genetika. – 2005. – T.39(№ 6). – C. 30–36.

12. Vorsanova S.G., Yurov I.Y., Demidova I.A. et al. Variability in the heterochromatin regions of the chromosomes and chromosomal anomalies in children with autism: identification of genetic markers of autistic spectrum disorders. // Neurosci. Behav. Physiol. – 2007. – Vol. 37, № 6. – P. 553–558.

13. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., Iourov I.Y. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations // Curr. Genomics. – 2010. – Vol.11, № 6. – P. 440–446.

14. Xu F., Li L., Schulz V.P., et al. Cytogenomic mapping and bioinformatic mining reveal interacting brain expressed genes for intellectual disability // Mol. Cytogenet. – 2014. – Vol. 7. – P. 4.

15. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. et al. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy. // J. Med. Genet. – 2007. – Vol. 44, № 8. – P. 521–525.

References

1. Vorsanova S.G., Jurov I.Ju., Solov'ev I.V., Jurov Ju.B. Geterohromatinovye rajony hromosom cheloveka: kliniko-biologicheskie aspekty. M.: Medpraktika, 2008, 300 p.

2. Vorsanova S.G., Jurov I.Ju., Kurinnaja O.S. i dr. Genomnye anomalii u detej s umstvennoj otstalost'ju i autizmom: ispol'zovanie tehnologii sravnitel'noj genomnoj gibridizacii na hromosomah in situ (HRCGH) i molekuljarnogo kariotipirovanija na DNK mikromatricah (array CGH). Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2013. no. 8, pp. 46–49.

3. Jurov I.Ju., Vorsanova S.G., Jurov Ju.B. Sovremennye dostizhenija v molekuljarno-citogeneticheskoj diagnostike nasledstvennyh boleznej (lekcija) // Klinicheskaja i Laboratornaja Diagnostika. 2005. no. 11, pp. 21–29.

4. Edelmann L, Hirschhorn K. Ann. N. Y. Acad. Sci, 2009, Vol. 1151. pp. 157–166.

5. Iourov IY, Yurov YB, Vorsanova SG. Med. Hypotheses. 2008, Vol. 70(no. 2), pp. 456.

6. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S. et al. Mol. Cytogenet.2012, Vol. 5, pp. 46.

7. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova V.Y., Mol. Cytogenet. 2013, Vol. 6, pp. 53.

8. Park S.J., Jung E.H., Ryu R.S. et al. Mol. Cytogenet. 2013, Vol. 6, pp. 21.

9. Slavotinek AM. Hum Genet. 2008, Vol. 124(no. 1), pp. 1–17.

10. Spreiz A., Haberlandt E., Baumann M. et al. Clin. Genet. 2014, Vol.86(no. 4), pp. 361–366.

11. Vorsanova SG, Iourov IY, Beresheva AK, et al. Tsitol Genet. 2005. Vol.39(no. 6). pp. 30–36.

12. Vorsanova S.G., Yurov I.Y., Demidova I.A. et al. Neurosci. Behav. Physiol.2007, Vol. 37, no. 6, pp. 553–558.

13. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., Iourov I.Y. Curr. Genomics. 2010, Vol.11,no. 6, pp. 440–446.

14. Xu F., Li L., Schulz V.P., et al. Mol. Cytogenet. 2014, Vol.7, pp. 4.

15. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. et al. J. Med. Genet. 2007, Vol.44, no. 8, pp. 521–525.

Работа поступила в редакцию 28.11.2014.

УДК 616.895.4

ВЛИЯНИЕ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У МИГРАНТОВ КРАЙНЕГО СЕВЕРА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

[1,2]Яскевич Р.А., Поликарпов Л.С., [2]Деревянных Е.В., [2]Харьков Е.И., [2]Балашова Н.А.

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, e-mail: cardio@impn.ru;

[2]ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск, e-mail: rusene@mail.ru

С целью изучения частоты и выраженности тревожно-депрессивных расстройств и их взаимосвязи с качеством жизни у мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертонией в период реадаптации к новым климатическим условиям было обследовано 145 пациентов обоего пола, проживавших ранее на Крайнем Севере и переехавших в дальнейшем на постоянное место жительства в Центральную Сибирь, средний возраст 64,1 ± 0,9 года. Обследование включало: общий клинический осмотр, регистрацию ЭКГ, анкетирование, двукратное измерение АД, биохимическое определение липидов и глюкозы крови. С помощью специальных опросников оценивалась тяжесть тревожно-депрессивных расстройств и определялись уровни качества жизни. Установлено, что симптомы тревоги выявлялись более чем у 42,7% обследуемых мигрантов Крайнего Севера, а симптомы депрессии более чем у половины – 53,1%. Суммарный показатель качества жизни у мигрантов Крайнего Севера составил 5,27 ± 0,39 балла, что соответствовало умеренному снижению качества жизни, при этом среди лиц с клинически выраженной тревогой и депрессией встречалось наибольшее количество пациентов со значительным снижением качества жизни.

Ключевые слова: артериальная гипертония, качество жизни, тревога, депрессия, Крайний Север, реадаптация

THE INFLUENCE ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS ON THE QUALITY OF LIFE AT THE MIGRANTS EXTREME NORTH WITH THE ARTERIAL HYPERTENSION

[1,2]Yaskevich R.A., Polikarpov L.S., [2]Derevyannykh E.V., [2]Kharkov E.I., [2]Balashova N.A.

[1]Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of medical problems of the North», Krasnoyarsk, e-mail: cardio@impn.ru;

[2]State budget institution of higher professional education «Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetzkiy» Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: rusene@mail.ru

To study the frequency and gravity of disturbing-depressive disorders and their relationship to quality of life in the hearing impaired migrants Extreme North in the period of re-adaptation to new climate conditions, were examined 145 patients of both sexes who had previously resided in the Far North with arterial hypertension and moved further on permanent residence in Central Siberia, with arterial hypertension, the average age 64,1 ± 0,9 years. The examination included: general clinical examination, electrocardiogram registration, questioning, double measurement BP, biochemical definition of lipids and blood glucose. Using special questionnaires were evaluated the severity of anxiety-depressive disorders and determined the levels of quality of life. It is established that symptoms of alarm came to light more than at 42,7% of the examined migrants of Far North, and depression symptoms more than at a half – 53,1%. A total indicator of quality of life at migrants of Far North hard of hearing составил–5,27 ± 0,39 point that corresponded to moderate decline in quality of life, thus among persons with clinically expressed alarm and a depression the greatest number of patients met considerable decline in quality of life.

Keywords: arterial hypertension, quality of life, anxiety, depression, Far North, readaptation

В настоящее время установлено, что важными факторами, связанными с миграционными процессами, являются изменения в состоянии здоровья мигрирующих масс населения, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы [6, 10, 13]. Климатические условия играют определенную роль в реадаптации организма человека в новых условиях проживания. И несмотря на то, что вопросам реадаптации жителей Крайнего Севера, с переездом на новое место жительства в другие климатические условия посвящено крайне небольшое число работ [1, 5, 6, 13], важность изучаемой проблемы остается актуальной. В ходе переселения перед мигрантами Крайнего Севера встают как задачи социально-экономического обустройства и проживания на новой для них территории, так и комплекс медико-психологических проблем, связанных с адаптацией к новым для них климатическим условиям [3, 11, 15]. Социальная дезадаптация является основной причиной возникновения психосоматической патологии. С другой стороны, нарушения деятельности органов и систем организма

сопровождаются вторичными изменениями психики, что в свою очередь ведет к сдвигам соматовегетативного статуса. Эти последствия могут явиться для заболевшего человека приспособительными механизмами и способствовать его реабилитации или оказывать инвалидизирующее действие [2, 6, 13]. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что депрессия негативно влияет на состояние здоровья людей, даже если она имеет благоприятное течение, затрудняет течение соматических заболеваний, выступает фактором риска госпитализации и повышает риск летального исхода [4, 9, 14]. Следует также учитывать, что тревожно-депрессивные расстройства оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов, ухудшая физическую, психологическую и социальную адаптацию [7, 8, 12]. В связи с чем большой интерес вызывает изучение психосоматического статуса и влияние его на качество жизни у мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертонией во время реадаптации к новым климатическим и социально-экономическим условиям, что позволит выявить и оценить объективные данные о нарушении и динамике состояния здоровья этих пациентов.

Цель исследования – изучить частоту и выраженность тревожно-депрессивных расстройств и их взаимосвязи с качеством жизни (КЖ) у мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертонией в период реадаптации к новым климатическим условиям.

Материалы и методы исследования

Объект исследования. В исследование было включено 199 человек, из которых основную группу составили 145 пациентов обоего пола с артериальной гипертонией (АГ), проживающие ранее на Крайнем Севере и переехавшие в дальнейшем на постоянное место жительства в Центральную Сибирь (г. Красноярск и г. Минусинск), средний возраст обследуемых составил 64,1 ± 0,9 года. В качестве группы контроля были обследованы 54 пациента с АГ, проживающие в г. Красноярске (средний возраст – 63,7 ± 1,4 лет). Основная и контрольная группы по возрасту не различались ($p = 0,67$).

Методы исследования. Обследование включало: общий клинический осмотр, регистрацию ЭКГ, анкетирование, двукратное измерение АД, биохимическое определение липидов и глюкозы крови.

Для выявления и оценки тяжести тревожно-депрессивных расстройств использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии — HADS (The Hospital Anxiety and Depression scale). Шкала обладает высокой дискриминантной валидностью в отношении двух расстройств: тревоги и депрессии.

Для исследования КЖ использовалась методика, разработанная Гладковым А.Г., Зайцевым В.П., Ароновым Д.М. (1982). Данная методика направлена на отношение больного к следующим изменениям в его жизни, связанным с болезнью и ее лечением: необходимости лечиться, ограничивать физические усилия, умственную работу, поездки на транспорте, избегать ситуаций, ведущих к эмоциональному напряжению; изменению взаимоотношений больного в связи с его заболеванием с близкими, друзьями и сослуживцами, необходимости ограничивать трудовую деятельность, снижению заработной платы и должности; необходимости ограничений в проведении досуга, занятиях физкультурой и спортом, ведении домашнего хозяйства, питании, половой жизни; к запрету курения.

Результаты исследований вносились в протоколы и в базу данных. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г.

При статистических расчетах использовались непараметрические критерии: F-критерий Фишера, U-критерий Манна – Уитни. Достоверным считался уровень значимости при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке индивидуальной выраженности тревожно-депрессивной симптоматики было установлено, что симптомы тревоги разной степени выраженности отмечались у 42,7% обследуемых мигрантов Крайнего Севера, при этом у 24,8% опрошенных они носили субклинический характер, у 17,9% – клинически значимый (табл. 1). В медикаментозной коррекции нуждалось 7,3% мигрантов, так как показатель выраженности клинических симптомов тревоги у них составил 16 и более баллов.

Симптомы депрессии разной степени выраженности имелись у 53,1% обследованных мигрантов Крайнего Севера, из них у 31,7% – субклинического характера, у 21,4% – клинического (табл. 1). Субклинически выраженная депрессия отмечалась у каждого четвертого пациента контрольной группы – 25,9%, клинически выраженный уровень депрессии у каждого пятого – 20,4%.

Проведенный анализ показателей КЖ позволил выявить следующие особенности. Суммарный показатель качества жизни (СПКЖ) в группе мигрантов Крайнего Севера составил 5,27 ± 0,39 балла, что соответствовало умеренному снижению качества жизни. У обследуемых контрольной группы суммарный показатель качества жизни равнялся 6,2 ± 0,15 балла, что было сопоставимо с группой мигрантов Крайнего Севера и соответствовало умеренному снижению качества жизни. У большинства мигрантов Крайнего Севера (43,4%) снижение качества жизни отмечалось в легкой степени, у 24,8% умеренное снижение КЖ и у 18,6% значительное снижение КЖ. Среди пациентов контрольной группы снижение качества жизни легкой степени было выявлено у 18,5% обследуемых,

у 31,5 % наблюдалось умеренное снижение качества жизни и у трети обследованных (33,3 %) регистрировалось значительное снижение КЖ. В сравнении с мигрантами Крайнего Севера у обследуемых проживающих в городе Красноярске, чаще регистрировалось умеренное и выраженное снижение КЖ.

Таблица 1

Показатели тревоги, депрессии и качества жизни среди мигрантов Крайнего Севера и пациентов контрольной группы

Показатель	Мигранты Севера (n = 145)			Контрольная группа (n = 54)			p
	Абс.		%	Абс.		%	
Тревога							
1. Норма	83		57,2	26		48,1	p = 0,16
2. Субклинически выраженная	36		24,8	17		31,5	p = 0,22
3. Клинически выраженная	26		17,9	11		20,4	p = 0,42
p	p_{1-2} = 0,001	p_{1-3} = 0,001	p_{2-3} = 0,164	p_{1-2} = 0,057	p_{1-3} = 0,002	p_{2-3} = 0,136	
Депрессия							
1. Норма	68		46,9	29		53,7	p = 0,24
2. Субклинически выраженная	46		31,7	14		25,9	p = 0,27
3. Клинически выраженная	31		21,4	11		20,4	p = 0,52
p	p_{1-2} = 0,006	p_{1-3} = 0,001	p_{2-3} = 0,031	p_{1-2} = 0,002	p_{1-3} = 0,001	p_{2-3} = 0,324	
Качество жизни							
1. Норма	19		13,1	9		16,7	p = 0,33
2. Легкое снижение	63		43,4	10		18,5	p = 0,001
3. Умеренное снижение	36		24,8	17		31,5	p = 0,22
4. Значительное снижение	27		18,6	18		33,3	p = 0,02
p	p_{1-2} = 0,001		p_{1-3} = 0,008	p_{1-2} = 0,500		p_{1-3} = 0,057	
	p_{1-4} = 0,130		p_{2-3} = 0,001	p_{1-4} = 0,037		p_{2-3} = 0,090	
	p_{2-4} = 0,001		p_{3-4} = 0,127	p_{2-4} = 0,061		p_{3-4} = 0,499	

Анализ причин, влияющих на снижение КЖ, показал, что у обследуемых мигрантов Крайнего Севера наибольшее влияние оказывали такие факторы, как необходимость лечиться и принимать лекарственные препараты по поводу имеющихся хронических заболеваний – 77,8 %, снижение активности в повседневной жизни 55,7 %, наименьшее влияние имели такие причины, как отказ от курения – 2,5 % и изменение во взаимоотношениях с сослуживцами – 8,1 %. В контрольной группе наибольшее влияние на качество жизни оказывали такие причины, как необходимость лечиться и принимать лекарственные препараты по поводу имеющихся хронических заболеваний – 77,8 %, снижение активности в повседневной жизни 64,8 %, наименьшее влияние на КЖ в этой группе оказывал отказ от курения – 7,4 %.

Проведен анализ влияния тревожно-депрессивных расстройств на показатели качества жизни у мигрантов Крайнего Севера. Отмечено, что у пациентов с субклинически выраженным уровнем тревожности наибольшее количество обследованных – 49,4 % имели легкое снижение качества жизни (табл. 2). В то же время среди пациентов с клинически выраженной тревогой чаще встречались лица, имеющие умеренное (30,8 %) и значительное снижение качества жизни (38,4 %) соответственно.

Таблица 2

Зависимость показателей качества жизни мигрантов Крайнего Севера от уровня выраженности тревоги

Тревога / Качество жизни	Норма		Субклинически выраженная		Клинически выраженная	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Норма	16	19,3	1	2,8	2	7,7
2. Легкое снижение	41	49,4	16	44,4	6	23,1
3. Умеренное снижение	19	22,9	9	25	8	30,8
4. Значительное снижение	7	8,4	10	27,8	10	38,4
p	$p_{1-2} = 0,001$	$p_{1-3} = 0,35$	$p_{1-2} = 0,001$	$p_{1-3} = 0,006$	$p_{1-2} = 0,12$	$p_{1-3} = 0,03$
	$p_{1-4} = 0,035$	$p_{2-3} = 0,003$	$p_{1-4} = 0,003$	$p_{2-3} = 0,006$	$p_{1-4} = 0,009$	$p_{2-3} = 0,37$
	$p_{2-4} = 0,001$	$p_{3-4} = 0,008$	$p_{2-4} = 0,1$	$p_{3-4} = 0,5$	$p_{2-4} = 0,18$	$p_{3-4} = 0,38$

Таблица 3

Зависимость показателей качества жизни мигрантов Крайнего Севера от уровня выраженности депрессии

Депрессия / Качество жизни	Норма		Субклинически выраженная		Клинически выраженная	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Норма	11	16,2	8	17,4	0	0
2. Легкое снижение	33	48,5	19	41,3	11	35,5
3. Умеренное снижение	18	26,5	11	23,9	7	22,6
4. Значительное снижение	6	8,8	8	17,4	13	41,9
p	$p_{1-2} = 0,001$	$p_{1-3} = 0,10$	$p_{1-2} = 0,01$	$p_{1-3} = 0,30$	$p_{1-2} = 0,001$	$p_{1-3} = 0,005$
	$p_{1-4} = 0,15$	$p_{2-3} = 0,006$	$p_{1-4} = 0,6$	$p_{2-3} = 0,06$	$p_{1-4} = 0,001$	$p_{2-3} = 0,20$
	$p_{2-4} = 0,001$	$p_{3-4} = 0,006$	$p_{2-4} = 0,01$	$p_{3-4} = 0,30$	$p_{2-4} = 0,39$	$p_{3-4} = 0,08$

Установлено, что снижение уровня качества жизни также зависело от степени выраженности депрессии у мигрантов Крайнего Севера (табл. 3). У пациентов без депрессии количество лиц со значительным снижением качества жизни было минимальным – 8,8 %, в то время как среди мигрантов с клинически выраженной депрессией количество лиц со сниженным уровнем качества жизни было самым большим и составило 41,9 %.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой частоте встречаемости тревожно-депрессивной симптоматики среди мигрантов Крайнего Севера с АГ и согласуются с результатами проведенных ранее крупных междисциплинарных [9] и небольших по объему [4, 7, 12, 14] исследований. Суммарный показатель качества жизни у мигрантов Крайнего Севера составил $5,27 \pm 0,39$ балла, что соответствовало умеренному снижению качества жизни. Среди лиц с клинически выраженной тревогой и депрессией встречалось наибольшее количество пациентов со значительным снижением качества жизни.

Список литературы

1. Благинин А.А., Саввин Ю.Ю., Пятибрат Е.Д., Уховский Д.М. Особенности реадаптации военнослужащих из районов Крайнего Севера к климатогеографическим условиям средних широт // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – № 2. – С. 88–90.

2. Говорухина А.А., Попова М.А., Щербакова А.Э. Тревожно-депрессивные расстройства педагогов различного возраста в северном регионе // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. URL: http://www.science-education.ru/108-8662.

3. Игнатова И.А., Яскевич Р.А., Шилов С.Н., Покидышева Л.И. Показатели качества жизни у слабослышащих мигрантов Крайнего Севера в период реадаптации к новым климатическим условиям // Российская оториноларингология. – 2013. –№ 6 (67). – С. 66–71.

4. Ларева Н.В., Валова Т.В. Тревога и депрессия у больных пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2013. –Т. 117. – № 2. – С. 53–56.

5. Петрова И.А., Эверт Л.С., Зайцева О.И., Платонова Н.В. Адаптация детей-северян к новым климатогеографическим условиям проживания в центральных регионах Сибири // Якутский медицинский журнал. – 2013. – № 2(42). – С. 64–67.

6. Поликарпов Л.С., Деревянных Е.В., Яскевич Р.А. и др. Особенности процесса реадаптации к новым климатическим условиям больных с артериальной гипертонией проживавших длительное время в условиях Крайнего Севера // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3; URL: www.science-education.ru/117-13336.

7. Федоришина О.В., Протасов К.В., Куклин С.Г. Тревога, депрессия и качество жизни у больных артериальной гипертензией трудоспособного возраста // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2013. – Т. 121. – № 6. – С. 58–61.

8. Федотова А. В. Тревожно-депрессивные расстройства в общеклинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 3. – С. 83–88.

9. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования // Кардиология. – 2007. – № 3. – С. 28–37.

10. Эверт Л.С. Артериальная гипертония у детей в различных климато-географических регионах Сибири // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – Т. 54, № 6. – С. 109–110.

11. Яскевич Р.А., Деревянных Е.В., Поликарпов Л.С. и др. Оценка качества жизни у пожилых мигрантов Крайнего Севера в период реадаптации к новым климатическим условиям // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, № 4. – С. 652–657.

12. Яскевич Р.А., Игнатова И.А., Шилов С.Н. и др. Влияние тревожно-депрессивных расстройств на качество жизни слабослышащих мигрантов Крайнего Севера в период реадаптации к новым климатическим условиям // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4; URL: www.science-education.ru/118-13975.

13. Polikarpov L.S., Yaskevich R.A., Derevyannich E.V. et al. Re-adaptation of patients with arterial hypertension long-term residents of the Far North to new climatic conditions // Int. J. Circumpolar Health. – 2013. – Vol.72. – Suppl. 1. – P. 337–339.

14. Strine T.W., Chapman D.P., Kobau R., Balluz L. Associations of Self-Reported Anxiety Symptoms with Health-Related Quality of Life and Health Behaviors // Social Psychiatry, Psychiatry, Epidemiology. – 2005. – Vol. 40, № 6. – P. 432–438.

15. Yaskevich R.A., Derevyannih E.V., Polikarpov L.S. et al. Estimation of the Quality of Life in Elderly Migrants of the Far North in the Period of Readaptation to New Climatic Conditions // Advances in Gerontology. – 2014. – Vol. 4, № 3. – P. 213–217.

References

1. Blaginin A.A., Savvin Ju.Ju., Pjatibrat E.D., Uhovskij D.M. Osobennosti readaptacii voennosluzhashhih iz rajonov Krajnego Severa k klimatogeograficheskim uslovijam srednih shirot. Vestn. Ross. voen.-med. akad. 2013, Vol. 2, pp. 88–90.

2. Govoruhina A.A., Popova M.A., Shherbakova A.Je. Trevozhno-depressivnye rasstrojstva pedagogov razlichnogo vozrasta v severnom regione. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2013, no.2, available at: http://www.science-education.ru/108-8662.

3. Ignatova I.A., Yaskevich R.A., Shilov S.N., Pokidysheva L.I. Pokazateli kachestva zhizni u slaboslyshashhih migrantov Krajnego Severa v period readaptacii k novym klimaticheskim uslovijam. Rossijskaja otorinolaringologija. 2013, no. 6 (67), pp. 66–71.

4. Lareva N.V., Valova T.V. Trevoga i depressija u bol'nyh pozhilogo vozrasta, stradajushhih arterial'noj gipertenziej i ishemicheskoj bolezn'ju serdca. Sibirskij medicinskij zhurnal (g. Irkutsk). 2013, Vol.117. no. 2, pp. 53–56.

5. Petrova I.A., Jevert L.S., Zajceva O.I., Platonova N.V. Adaptacija detej-severjan k novym klimatogeograficheskim uslovijam prozhivanija v central'nyh regionah Sibiri. Jakutskij medicinskij zhurnal. 2013, no. 2(42), pp. 64–67.

6. Polikarpov L.S., Derevjannyh E.V., Yaskevich R.A. i dr. Osobennosti processa readaptacii k novym klimaticheskim uslovijam bol'nyh s arterial'noj gipertoniej prozhivavshih dlitel'noe vremja v uslovijah Krajnego Severa. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2014, No.3, available at: www.science-education.ru/117-13336.

7. Fedorishina O.V., Protasov K.V., Kuklin S.G. Trevoga, depressija i kachestvo zhizni u bol'nyh arterial'noj gipertenziej trudosposobnogo vozrasta // Sibirskij medicinskij zhurnal (g. Irkutsk). 2013, Vol.121. no. 6. pp. 58–61.

8. Fedotova A.V. Trevozhno-depressivnye rasstrojstva v obshheklinicheskoj praktike. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2008, no.3, pp. 83–88.

9. Chazov E.I., Oganov R.G., Pogosova G.V. i dr. Kliniko-jepidemiologicheskaja programma izuchenija depressii v kardiologicheskoj praktike: u bol'nyh arterial'noj gipertoniej i ishemicheskoj bolezn'ju serdca (KOORDINATA): rezul'taty mnogocentrovogo issledovanija. Kardiologija. 2007, no. 3, pp. 28–37.

10. Jevert L.S. Arterial'naja gipertonija u detej v razlichnyh klimato-geograficheskih regionah Sibiri. Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2008, Vol. 54, no. 6, pp. 109–110.

11. Yaskevich R.A., Derevjannyh E.V., Polikarpov L.S. i dr. Ocenka kachestva zhizni u pozhilyh migrantov Krajnego Severa v period readaptacii k novym klimaticheskim uslovijam. Uspehi gerontologii. 2013, Vol.26, no. 4, pp. 652–657.

12. Yaskevich R.A., Ignatova I.A., Shilov S.N. i dr. Vlijanie trevozhno-depressivnyh rasstrojstv na kachestvo zhizni slaboslyshashhih migrantov Krajnego Severa v period readaptacii k novym klimaticheskim uslovijam // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2014, No. 4, available at: www.science-education.ru/118-13975.

13. Polikarpov L.S., Yaskevich R.A., Derevyannich E.V. et al. Re-adaptation of patients with arterial hypertension long-term residents of the Far North to new climatic conditions. Int. J. Circumpolar Health. 2013, Vol.72, Suppl. 1, pp. 337–339.

14. Strine T.W., Chapman D.P., Kobau R., Balluz L. Associations of Self-Reported Anxiety Symptoms with Health-Related Quality of Life and Health Behaviors. Social Psychiatry, Psychiatry, Epidemiology. 2005, Vol. 40, no. 6, pp. 432–438.

15. Yaskevich R.A., Derevyannih E.V., Polikarpov L.S. et al. Estimation of the Quality of Life in Elderly Migrants of the Far North in the Period of Readaptation to New Climatic Conditions. Advances in Gerontology. 2014, Vol. 4, no. 3, pp. 213–217.

Рецензенты:

Семенова Н.Б., д.м.н., руководитель лаборатории психического здоровья и социальной адаптации, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск;

Пуликов А.С., д.м.н., профессор, руководитель лабораторией функциональной морфологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 28.11.2014.

УДК 616.89:575.191

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКАЯ ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТЬ В РАЗВИТИИ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИИ

Бойко А.С.

ФГБУ «НИИ психического здоровья» СО РАМН, Томск, e-mail: anastasya-iv@yandex.ru

Основной группой психофармакологических средств, применяемых для лечения шизофрении, являются антипсихотические препараты, которые наряду с клиническими эффектами могут вызывать широкий спектр побочных расстройств. Поздняя или тардивная дискинезия (ТД) наблюдается у 20–30% пациентов, длительно принимающих типичные нейролептики. В представленном обзоре рассмотрены различные гипотезы развития дискинезии, в том числе современные взгляды зарубежных и отечественных ученых на роль окислительного стресса и глутаматергической эксайтотоксичности в патогенезе лекарственно-индуцированных двигательных расстройств. Усиление процессов окислительного стресса и нарушения глутаматергической нейротрансмиссии могут быть следствием применения антипсихотических средств. Индивидуальные генетические различия в генах, кодирующих антиоксидантные ферменты, могут отражаться на восприимчивости пациента к повреждающему действию окислительного стресса и, соответственно, на возникновении и степени тяжести побочных эффектов психотропной терапии. Поиск биомаркеров и выявление ассоциации полиморфизмов генов с риском развития тардивной дискинезии у больных шизофренией будет способствовать развитию технологий персонализированной терапии.

Ключевые слова: тардивная дискинезия, окислительный стресс, эксайтотоксичность, шизофрения, антипсихотическая терапия

OXIDATIVE STRESS AND GLUTAMATERGIC EXCITOTOXICITY IN THE DEVELOPMENT OF DRUG-INDUCED TARDIVE DYSKINESIA

Boyko A.S.

Mental Health Research Institute SB RAMSci, Tomsk, e-mail: anastasya-iv@yandex.ru

The main group of psychopharmacological agents that used for the treatment of schizophrenia is antipsychotic medications, which, except for the clinical effects, have a wide spectrum of side effects. Tardive dyskinesia (TD) is observed in 20–30% of patients which receive typical neuroleptics a long time. Different hypotheses of dyskinesia are presented in the review, including modern views of foreign and domestic scientists about the role of oxidative stress and glutamatergic excitotoxicity in the pathogenesis of drug-induced movement disorders. Stimulation of oxidation and disturbances of glutamatergic neurotransmission can probably be the result of antipsychotic treatment. Individual genetic variation in the genes that encode antioxidant enzymes can affect the susceptibility to the damaging effects of oxidative stress, respectively, on the severity and the occurrence of side effects of psychotropic therapy. The search for biomarkers and the identification of the association of gene polymorphisms with tardive dyskinesia in patients with schizophrenia will contribute to the development of technologies for personalized therapy.

Keywords: tardive dyskinesia, oxidative stress, excitotoxicity, schizophrenia, antipsychotic treatment

Шизофрения является тяжелым психическим расстройством, которое выражается в нарушении психических функций, связана со структурными и поведенческими отклонениями и имеет неблагоприятный исход вне зависимости от применяемых методов лечения [7, 10, 11, 43, 21]. Основной группой психофармакологических средств, применяемых для лечения шизофрении, являются антипсихотические препараты (нейролептики), которые наряду с клиническими эффектами зачастую обладают широким спектром побочных эффектов [9]. Экстрапирамидные расстройства (паркинсонизм, дистония, тремор и т.д.) существенно снижают качество жизни больного. Среди них можно выделить такой вид гиперкинеза, как поздняя или тардивная дискинезия (ТД), возникающая у 20–30% больных при длительном применении препаратов [8, 6]. Проявления дискинезии могут включать непреднамеренные движения орально-лицевой области, хореоатетоз конечностей (комбинация быстрых порывистых и медленных судорожных движений) и стереотипные ритмичные движения туловища [31]. Наиболее распространенным видом ТД является орофациальная дискинезия, которая наблюдается примерно в 80% случаев гиперкинезов [23]. Большая часть дискинезий вызывается антипсихотиками первого поколения, но встречаются случаи, спровоцированные атипичными нейролептиками [24]. Несмотря на то, что в последние годы широко применяются атипичные антипсихотики для лечения шизофрении, классические нейролептики по-прежнему востребованы и распространены, так как у некоторых препаратов второго поколения наряду с аналогичным антипсихотическим эффектом имеются побочные проявления, не менее тяжелые, чем при применении

традиционных нейролептиков [34]. Кроме того, фармакоэкономическая предпочтительность является немаловажным фактором в связи с более низкой стоимостью типичных антипсихотиков по сравнению с препаратами второго поколения [23].

Патогенез тардивной дискинезии до настоящего времени до конца не ясен [17, 35, 46]. Наследственный характер ТД предполагает сильную генетическую основу, в то же время такие факторы, как возраст, женский пол, диагноз сопутствующего аффективного расстройства и органическая дисфункция головного мозга, были также определены в качестве факторов риска [36]. Наиболее распространенными гипотезами возникновения тардивной дискинезии являются гипотезы гиперчувствительности дофаминовых рецепторов, серотонинергической дисфункции, ГАМКергической недостаточности и активации окислительного стресса [18]. Появление гиперкинеза при применении антипсихотиков, блокирующих D2-рецепторы, позволяет говорить об угнетении дофаминергической передачи. Помимо того, в ответ на блокаду рецепторов компенсаторно усиливается синтез и высвобождение дофамина, который активирует незаблокированные D1- или гиперчувствительные D2-рецепторы.

В связи с развитием дисбаланса в нейротрансмиттерной системе при шизофрении активируются процессы окислительного стресса [44, 33, 12, 47, 28]. Антипсихотики, благодаря своей липофильности, способны встраиваться в клеточные мембраны и нарушать метаболизм нейронов. В последние годы показано, что окислительный стресс и снижение антиоксидантной защиты способствуют гибели нейронов [33] и могут быть ассоциированы с развитием поздней дискинезии [13, 1]. У больных с тардивной дискинезией показано достоверное снижение количества восстановленного глутатиона в сыворотке крови и индекса отношения количества восстановленного глутатиона к окисленному глутатиону, что может быть использовано в качестве дополнительных параклинических критериев для прогноза риска развития побочных двигательных расстройств [3, 14].

Теория нейротоксичности предлагает объяснение многим клиническим особенностям ТД. Окислительный стресс со временем усиливает процессы деструкции, что выдвигает потенциальное объяснение того факта, что риск возникновения поздней дискинезии увеличивается с возрастом [44].

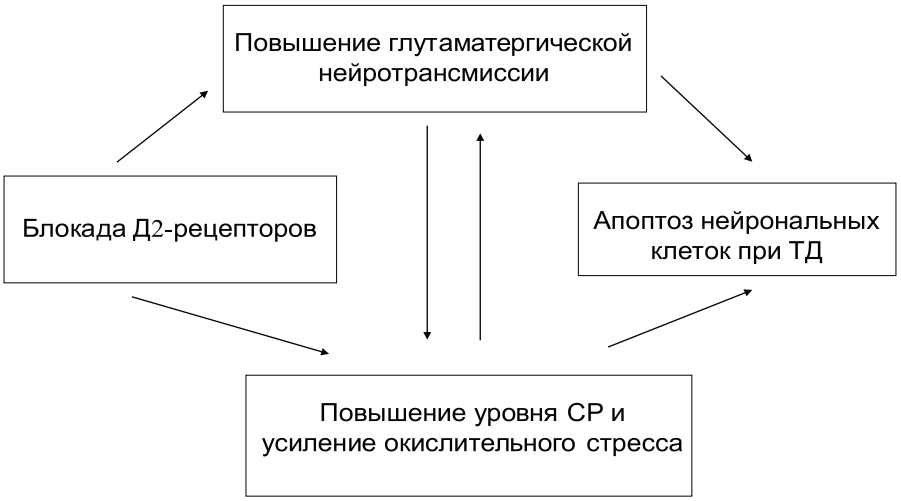
Важная роль в патогенезе тардивной дискинезии принадлежит глутаматергической системе [29]. Блокада дофаминовых рецепторов, регулирующих активность глутаматергических кортикостриарных терминалей, усиливает высвобождение глутамата, который оказывает эксайтотоксическое действие на ГАМК-ергические нейроны. Пресинаптические D2 рецепторы ингибируют высвобождение глутамата из нейронов головного мозга [29]. Таким образом, нейролептическая блокада этих рецепторов увеличивает синаптическое высвобождение аспартата и глутамата в стриатуме [18]. Как известно, стойкая активация ионотропных глутаматергических рецепторов является причиной нейрональной дегенерации. Окислительное повреждение опосредуется замедленной дегенерацией нейронов вследствие активации глутаматных NMDA- и не NMDA-рецепторов. Свободные радикалы могут повреждать клеточные белки, мембраны и ДНК, в зависимости от их происхождения, что в итоге приводит к гибели клеток [44]. Важным аспектом взаимосвязи замедленной глутамат-индуцированной дегенерации и окислительного стресса является то, что он обеспечивает механизм, посредством которого длительная медленная активация глутаматного рецептора может привести к кумуляции повреждающего эффекта, в конечном счете заканчивающегося дегенерацией нейронов (рисунок).

Эта форма нейродегенерации демонстрирует многие характеристики, свойственные апоптозу. Mitchell et al. [38] отмечают, что элиминация дофаминергических афферентов стриатума приводит к апоптозу нейронов полосатого тела. Кроме того, высокий уровень свободных радикалов может ингибировать пресинаптическое поглощение глутамата, инактивировать антиоксидантные ферменты и нарушить перенос электронов в митохондриальной дыхательной цепи. Свободные радикалы стимулируют образование NO-синтазы и, взаимодействуя с супероксидом, образуют высокореакционный радикал пероксинитрит [45], что приводит к повышенной генерации активных форм кислорода и внутринейронных возбуждающих аминокислот. Эти вторичные взаимодействия могут создавать замкнутый круг, активируя глутамат, опосредующий окислительное повреждение в стриатуме (рисунок).

Непосредственно сами антипсихотические препараты также могут обладать нейротоксическим действием: например, галоперидол в эксперименте *in vitro* вызывает шестикратное увеличение продукции активных форм кислорода в митохондриях [18]. Некоторые промежуточные продукты метаболизма антипсихотиков первого поколения обладают цитостатическим эффектом

и потенциально связаны с лекарственно-индуцированными экстрапирамидными расстройствами.

В эксперименте на крысах было обнаружено, что длительное применение галоперидола уменьшает активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы в мозге животного с соответствующим увеличением продуктов перекисного окисления липидов [40]. Эти исследования показывают, что галоперидол вызывает усиление окислительного стресса. Также было показано, что антиоксиданты (такие как мелатонин, кверцетин и AD4) уменьшают выраженность непреднамеренных движений жевательных мышц крыс на модели искусственно вызванной галоперидолом тардивной дискинезии [41].



Гипотетическая модель нейролептик-индуцированного окислительного стресса и глутаматергической нейротрансмиссии при тардивной дискинезии

Сильным окислителем является оксид азота, который в случае избыточного синтеза приводит к повреждению нервной ткани. В случае искусственно вызванной ТД на моделях животных было обнаружено, что ингибитор NO-синтазы снижает выраженность непреднамеренных движений жевательных мышц у крыс. L-аргинин, являясь предшественником оксида азота, обращает этот эффект, что указывает на причастность NO к развитию нейролептик-индуцированной тардивной дискинезии [41]. Наблюдалось уменьшение экстрапирамидной симптоматики, вызванной хроническим введением галоперидола, при понижении уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в стриатуме, так же, как и концентрации оксида азота в сыворотке крови. NO является медиатором в случае NMDA-индуцированной нейротоксичности, которая может иметь значение в патофизиологии тардивной дискинезии. Оксид азота играет значительную роль и в регулировании концентрации дофамина, посредством как постсинаптических, так и пресинаптических механизмов [41]. Это примечательно в связи со значимостью теории нейротоксичности в развитии ТД, основу которой составляет гиперчувствительность дофаминергических рецепторов.

Возможные механизмы проокислительного/антиоксидантного дисбаланса в ЦНС включают в себя нарушения неферментативного и ферментативного метаболизма дофамина, нарушения в митохондриальной цепи переноса электронов и последствия применения антипсихотической терапии [20].

Известно, что генетические особенности являются причиной от 20 до 95% всех неблагоприятных реакций организма человека на лекарственные соединения. Не все пациенты, получающие длительную антипсихотическую терапию, проявляют признаки экстрапирамидных расстройств, только у трети больных диагностируют дискинезию, что свидетельствует о наличии индивидуальных особенностей в развитии ТД [23]. Литературные данные убедительно демонстрируют ассоциацию ТД с генетическими факторами [36]. Ряд исследований предполагает возникновение индивидуальной вариации для развития дискинезии вследствие взаимодействия генов как друг с другом, так и с окружающей средой. Основными направлениями фармакогенетических исследований лекарственно-инду-

цированной тардивной дискинезии являются: выявление ассоциаций полиморфизмов генов системы метаболизма ксенобиотиков (гены первой и второй фаз метаболизма антипсихотиков), генов нейромедиаторных рецепторов и генов окислительного стресса [15, 16, 2, 42, 29].

Достаточно большое количество фармакогенетических исследований направлено на поиск ассоциаций полиморфизмов генов, кодирующих основные ферменты антиоксидантной защиты. Нарушения синтеза антиоксидантов или активности антиоксидантных ферментов, вследствие носительства определенного генотипа, могут увеличить восприимчивость к окислительному стрессу, что может привести к нарушению функций нейромедиаторов в головном мозге [21, 45], как центрального, так и периферического происхождения. Имеющиеся литературные данные подтверждают, что периферические показатели нейромедиаторов отражают их состояние в ЦНС [22]. Тяжесть реализации экстрапирамидной симптоматики может быть потенциально связана с биомаркерами окислительного стресса [45, 48].

Убедительно продемонстрированы ассоциации полиморфизмов гена, кодирующего марганецзависимую супероксиддисмутазу (*MnSOD)*, митохондриального энзима, вовлеченного в оксидативный метаболизм [19, 46]. Замена аланина на валин (Ala9Val) приводит к снижению функциональной активности MnSOD в митохондриях. Как сообщается, функциональный однонуклеотидный полиморфизм (SNP) (Ala-9Val) в гене MnSOD связан с развитием тардивной дискинезии в японской, польской и африканской популяции [26] и российской популяции [15]. Zhang et al. [48] обнаружил достоверную положительную корреляцию между показателями шкалы непреднамеренных двигательных расстройств AIMS, по которой оценивается тяжесть ТД, и активностью MnSOD.

С точки зрения фармакогенетики важное значение также имеют полиморфизмы генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации лекарственных средств, например, глутатион-S-трансфераза (GST), которая выполняет детоксикационную и антиоксидантную функции [3, 15]. GST осуществляет конъюгацию сульфгидрильной (SH) группы глутатиона с ксенобиотиками или их метаболитами, образовавшимися в первой фазе биотрансформации. Данная реакция играет ведущую роль в защите клеток от свободных радикалов [32]. Синтез глутатионтрансфераз контролируется различными генами, в которых выявлены однонуклеотидные замены, оказывающие существенное влияние на их функции. Одним из важнейших свойств системы метаболизма является индукция – активация транскрипции гена в присутствии субстрата. Тканеспецифичная экспрессия различных изоформ метаболизма ксенобиотиков определяет ее адаптацию к структурно-функциональной организации той или иной системы организма. При изучении аллельных вариантов гена *GSTP1* (rs1695) было выявлено, что генотип AG и аллель G гена глутатион-S-трансферазы (313A > G) имеют протективное значение, снижая риск развития тардивной дискинезии у больных шизофренией, получающих антипсихотики [2]. Эти знания о полиморфизме генов ферментов метаболизма антипсихотиков позволяют лучше понять процессы биотрансформации ксенобиотиков и, как следствие, могут внести определенный вклад в изучение их побочных эффектов, в том числе и тардивной дискинезии.

Таким образом, патофизиология и патогенез экстрапирамидных расстройств, возникающих на фоне приема нейролептических препаратов, окончательно не выяснены. Тардивная дискинезия является мультифакториальным расстройством, в развитии которого важную роль играют как процессы окислительного стресса, так и полиморфизмы генов антиоксидантных ферментов. Дальнейшие биохимические и фармакогенетические исследования в отношении механизмов развития тардивной дискинезии имеют перспективу в рамках концепции персонализированной терапии и будут направлены на разработку молекулярно-диагностических маркеров для прогнозирования риска развития тардивной дискинезии, что позволит применять индивидуальную терапевтическую тактику.

Обзор написан в рамках выполнения грантов РФФИ № 14-04-31876 «Эксайтотоксичность и деструктивные процессы в патогенезе лекарственно-индуцированных двигательных расстройств у больных шизофренией» и № 12-04-33072 «Патогенез двигательных нарушений у больных эндогенными психическими расстройствами на фоне антипсихотической терапии: роль фармакогенетических факторов».

Список литературы

1. Бойко А.С. Биомаркеры деструктивных процессов у больных шизофренией с тардивной дискинезией на фоне длительной антипсихотической терапии // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т.12. – № 3. – С. 40–42.

2. Иванова С.А. Полиморфизм гена фермента глутатион-S-трансферазы и двигательные нарушения у больных шизофренией / С.А. Иванова, А.С. Бойко,

О.Ю. Федоренко, Ю.Г. Щигорева, Е.В. Рудиков, Ю.Н. Бородюк, А.В. Семке, Н.А. Бохан // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 650–654.

3. Иванова С.А., Смирнова Л.П., Семке А.В., Кротенко Н.М., Рудиков Е.В., Иванова А.С., Корнетова Е.Г. Способ прогнозирования риска развития поздней дискинезии при нейролептической терапии больных шизофренией / патент на изобретение RUS 2447832 20.04.2012.

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

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

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

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

8. Лунен А., Иванова С.А., Семке А.В. Лекарственно-индуцированные двигательные расстройства при шизофрении: пособие для врачей. – Томск-Барнаул, 2009. – 45 с.

9. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т.12, № 10. – С. 646–652.

10. Семке А.В. Биологические и клинико-социальные механизмы развития эндогенных психических заболеваний / А.В. Семке, Т.П. Ветлугина, С.А. Иванова, Л.Д. Рахмазова, Е.Г. Корнетова, О.Ю. Федоренко, О.А. Лобачева // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011. – № 4. – С. 19–23.

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

12. Смирнова Л.П. Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах больных психическими и неврологическими расстройствами / Л.П. Смирнова, Н.В. Кротенко, Н.М. Кротенко, В.Н. Логинов, М.В. Духан, С.А. Иванова, Ю.Л. Мальцева // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – № 1. – С. 133–135.

13. Щигорева Ю.Г. Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах периферической крови у больных шизофренией с тардивной дискинезией / Ю.Г. Щигорева, Л.П. Смирнова, Н.М. Кротенко, А.С. Бойко, Е.Г. Корнетова, А.В. Семке // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 341.

14. Щигорева Ю.Г. Глутатион как критерий прогноза риска лекарственной поздней дискинезии у больных шизофренией / Ю.Г. Щигорева, А.С. Бойко, Н.М. Кротенко, Л.П. Смирнова, Е.Г. Корнетова, А.В. Семке, С.А. Иванова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – № 6. – С. 75–78.

15. Al Hadithy A.F.Y. Missense polymorphisms in three oxidative-stress enzymes (GSTP1, SOD2, AND GPX1) and dyskinesias in Russian psychiatric inpatients from Siberia / A.F.Y. Al Hadithy, B. Wilffert, J.R.B.J. Brouwers, A.J.M. Loonen, S.A. Ivanova, A. Semke, O. Fedorenko, E. Kornetova, L. Ryadovaya, P. Pechlivanoglou // Human Psychopharmacology. – 2010. – Vol. 25, No 1. – P. 84–91.

16. Al Hadithy A. F. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia / A.F. Al Hadithy, S.A. Ivanova, P. Pechlivanoglou, A. Semke, O. Fedorenko, E. Kornetova, L. Ryadovaya, J.R.B.J. Brouwers, B. Wilffert, R. Bruggeman, A.J.M. Loonen // Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. – 2009. – Vol. 33, № 3. – P. 475–481.

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

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

19. Bakker P.R., van Harten P.N., van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions // Molecular psychiatry. – 2008. – Vol. 13, № 5. – P. 544–556.

20. Boskovic M. Association of SOD2, GPX1, CAT, and TNF Genetic Polymorphisms with Oxidative Stress, Neurochemistry, Psychopathology and Extrapyramidal Symptoms in Schizophrenia / M. Boskovic, T. Vovk, M. Saje, K. Goricar, V. Dolzan, B. K. Plesnicar, I. Grabnar // Neurochem Res. – 2013. – Vol. 38. – P. 433–442.

21. Boskovic M., Vovk T., Plesnicar B.K., Grabnar I. Oxidative Stress in Schizophrenia // Current Neuropharmacology. – 2011. – Vol. 9. – P. 301–312.

22. Cai H.L. Abnormal plasma monoamine metabolism in schizophrenia and its correlation with clinical responses to risperidone treatment / H.L. Cai, P.F. Fang, H.D. Li, X.H. Zhang, L. Hu, W. Yang, H.S.Ye // Psychiatry Res. – 2011. – Vol. 188, № 2. – P. 197–202.

23. Cho C.-H., Lee H.-J. Oxidative stress and tardive dyskinesia: Pharmacogenetic evidence // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2013. – Vol. 46. – P. 207–213.

24. Correll C.U., Schenk E.M. Tardive dyskinesia and new antipsychotics // Curr Opin Psychiatry. – 2008. – Vol. 21. – P. 151–156.

25. Fisone G., Bezard E. Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia // Int Rev Neurobiol. – 2011. – Vol. 98. – P. 95–122.

26. Hitzeroth A. Association between the MnSOD Ala-9Val polymorphism and development of schizophrenia and abnormal involuntary movements in the Xhosa population / A. Hitzeroth, D.J. Niehaus, L. Koen, W. C. Botes, J.F. Deleuze, L. Warnich // Prog Neuropsychopharmacol Biol. Human Psychiatry. – 2007. – Vol. 31, No 3. – P. 664–672.

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

28. Ivanova S.A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase activities in erythrocytes of schizophrenic patient under pharmacotherapy with traditional antipsyhotics / S.A. Ivanova, L.P. Smirnova, Y.G. Shchigoreva, A.S. Boiko, A.V. Semke, N.A. Bokhan, M.G. Uzbekov // Neurochemical Journal. – 2014. – Т. 8. № 1. – P. 66–70.

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

30. Ivanova S.A. No involvement of the adenosine A2A receptor in tardive dyskinesia in Russian psychiatric inpatients from Siberia / S.A. Ivanova, A.F.Y. Al Hadithy, N. Brazovskaya, A. Semke, B. Wilffert, O. Fedorenko, J.R.B.J. Brouwers, A.J.M. Loonen // Hum. Psychopharmacol Clin Exp. – 2012. – Vol. 27. – P. 334–337.

31. Jankovic J. Tardive syndromes and other drug-induced movement disorders // Clin. Neuropharmacol. – 1995. – Vol. 18, № 3. – P. 197–214.

32. Kang S.-G. Association study between glutathione-S-transferase GST-M1, GST-T1, and GST-P1 polymorphisms and

tardive dyskinesia / S.-G. Kang, H.-J. Lee, J.-E. Choi, H. An, M. K. Rhee, L. Kim // Hum. Psychopharmacol Clin Exp. – 2009. – Vol. 24. – P. 55–60.

33. Kropp S. Oxidative stress during treatment with first- and second-generation antipsychotics / S. Kropp, V. Kern, K. Lange, D. Degner, G. Hajak, J. Kornhuber, E. Rther, H.M. Emrich, U. Schneider, S. Bleich // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 2005. – Vol. 17. – P. 227–231.

34. Lieberman J. A. Effectiveness of antipsychotic drugs in patientswith chronic schizophrenia: efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials // J Clin Psychiatry. – 2007. –Vol. 68. – P. e04.

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

36. Muller D.J., Shinkai T., De Luca V., Kennedy J.L. Clinical implications of pharmacogenomics for tardive dyskinesia // Pharmacogenomics J. – 2004. – Vol.4, № 2. – P. 77–87.

37. Mercuri N.B., Bernardi G. The 'magic' of L-DOPA: why is it the gold standard Parkinson's disease therapy? // Trends Pharmacol Sci. – 2005. – Vol. 26. – P. 341–344.

38. Mitchell I.J. Glutamate-induced apoptosis results in a loss of striatal neurons in the parkinsonian rat / I.J. Mitchell, S. Lawson, B. Moser, S.M. Laidlaw, A.J. Cooper, G. Walkinshaw, C.M. Waters // Neuroscience. – 1994. – Vol. 63. – P. 1–5.

39. Ozdemir V. Pharmacogenetics for off-patent antipsychotics: reframing the risk for tardive dyskinesia and access to essential medicines / V. Ozdemir, E. Aklillu, S. Mee, L. Bertilsson, L. J. Albers, J.E. Graham et al. // Expert Opin Pharmacother. – 2006. – Vol. 7. – P. 119–133.

40. Pillai A., Parikh V., Terry Jr. A.V., Mahadik S.P. Long-term antipsychotic treatments and crossover studies in rats: differential effects of typical and atypical agents on the expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain // J Psychiatr Res. – 2007. – Vol. 41. – P. 372–386.

41. Sadan O. A novel braintargeted antioxidant (AD4) attenuates haloperidol-induced abnormal movement in rats: implications for tardive dyskinesia / O. Sadan, M. Bahat-Stromza, Y. Gilgun-Sherki, D. Atlas, E. Melamed, D. Offen // Clin Neuropharmacol. – 2005. – Vol. 28. – P. 285–288.

42. Shinkai T. Genetic association analysis of neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with tardive dyskinesia / T. Shinkai, O. Ohmori, C. Matsumoto, H. Hori, J. L. Kennedy, J. Nakamura // NeuroMolecular Medicine. – 2004. – Vol. 5. – P. 163–169.

43. Tandon R., Keshavan M., Nasrallah H. Schizophrenia, «Just the Facts» What we know in 2008. Part 1: Overview // Schizophr. Res. – 2008. – № 100. – P. 4–192.

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

45. Yao J.K., Keshavan M.S. Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology of schizophrenia: an integrative view // Antioxid Redox Signal. – 2011. – Vol. 15. – P. 2011–2035.

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

47. Zhang X.Y., Yao J.K. Oxidative stress and therapeutic implications in psychiatric disorders // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2013. – Vol. 46. – P. 197–199.

48. Zhang Z. The increased activity of plasma manganese superoxide dismutase in tardive dyskinesia is unrelated to the Ala-9Val polymorphism / Z. Zhang, X. Zhang, G. Hou, W. Sha, G. P. Reynolds // J. Pssychiatr. Res. – 2002. – Vol. 36. – P. 317–324.

References

1. Boiko A.S. Biomarkery destruktivnyh processov u bol'nyh shizofreniej s tardivnoj diskineziej na fone dlitel'noj antipsihoticheskoj terapii // Medicinskij akademicheskij zhurnal. 2012. T.12. no. 3. pp. 40–42.

2. Ivanova S.A. Polimorfizm gena fermenta glutation-S-transferazy i dvigatel'nye narushenija u bol'nyh shizofreniej / S.A. Ivanova, A.S. Boiko, O.Ju. Fedorenko, Ju.G. Shhigoreva, E.V. Rudikov, Ju.N. Borodjuk, A.V. Semke, N.A. Bohan // Fundamental'nye issledovanija. 2013. no. 9. pp. 650–654.

3. Ivanova S.A., Smirnova L.P., Semke A.V., Krotenko N.M., Rudikov E.V., Ivanova A.S., Kornetova E.G. Sposob prognozirovanija riska razvitija pozdnej diskinezii pri nejrolepticheskoj terapii bol'nyh shizofreniej / patent na izobretenie RUS 2447832 20.04.2012.

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

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

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

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

8. Lunen A., Ivanova S.A., Semke A.V. Lekarstvenno-inducirovannye dvigatel'nye rasstrojstva pri shizofrenii: Posobie dlja vrachej. Tomsk-Barnaul, 2009. 45 s.

9. Mosolov S.N. Sovremennaja antipsihoticheskaja farmakoterapija shizofrenii // Russkij medicinskij zhurnal. 2004. T.12, no. 10. pp. 646–652.

10. Semke A.V. Biologicheskie i kliniko-social'nye mehanizmy razvitija jendogennyh psihicheskih zabolevanij / A.V. Semke, T.P. Vetlugina, S.A. Ivanova, L.D. Rahmazova, E.G. Kornetova, O.Ju. Fedorenko, O.A. Lobacheva // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. 2011. no. 4. pp. 19–23.

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

12. Smirnova L.P. Aktivnost' antioksidantnyh fermentov v jeritrocitah bol'nyh psihicheskimi i nevrologicheskimi rasstrojstvami / L.P. Smirnova, N.V. Krotenko, N.M. Krotenko, V.N. Loginov, M.V. Duhan, S.A. Ivanova, Ju.L. Mal'ceva // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. 2008. no. 1. pp. 133–135.

13. Shhigoreva Ju.G. Aktivnost' antioksidantnyh fermentov v jeritrocitah periphericheskoj krovi u bol'nyh shizofreniej s tardivnoj diskineziej / Ju.G. Shhigoreva, L.P. Smirnova, N.M. Krotenko, A.S. Boiko, E.G. Kornetova, A.V. Semke // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2013. no. 5. pp. 341.

14. Shhigoreva Ju.G. Glutation kak kriterij prognoza riska lekarstvennoj pozdnej diskinezii u bol'nyh shizofreniej / Ju. G. Shhigoreva, A.S. Boiko, N.M. Krotenko, L.P. Smirnova, E.G. Kornetova, A.V. Semke, S.A. Ivanova // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. 2012. no. 6. pp. 75–78.

15. Al Hadithy A.F.Y. Missense polymorphisms in three oxidative-stress enzymes (GSTP1, SOD2, AND GPX1) and dyskinesias in Russian psychiatric inpatients from Siberia / A.F.Y. Al Hadithy, B. Wilffert, J.R.B.J. Brouwers, A.J.M. Loonen, S.A. Ivanova, A. Semke, O. Fedorenko, E. Kornetova, L. Ryadovaya, P. Pechlivanoglou // Human Psychopharmacology. 2010. Vol. 25, no 1. pp. 84–91.

16. Al Hadithy A.F. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia / A.F. Al Hadithy, S.A. Ivanova, P. Pechlivanoglou, A. Semke, O. Fedorenko, E. Kornetova, L. Ryadovaya, J. R.B.J. Brouwers, B. Wilffert, R. Bruggeman, A.J.M. Loonen // Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2009. Vol.33, no 3. pp. 475–481.

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

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

19. Bakker P. R., van Harten P. N., van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions // Molecular psychiatry. 2008. Vol. 13, no. 5. pp. 544–556.

20. Boskovic M. Association of SOD2, GPX1, CAT, and TNF Genetic Polymorphisms with Oxidative Stress, Neurochemistry, Psychopathology and Extrapyramidal Symptoms in Schizophrenia / M. Boskovic, T. Vovk, M. Saje, K. Goricar, V. Dolzan, B. K. Plesnicar, I. Grabnar // Neurochem Res. 2013. Vol. 38. pp. 433–442.

21. Boskovic M., Vovk T., Plesnicar B.K., Grabnar I. Oxidative Stress in Schizophrenia // Current Neuropharmacology. 2011. Vol. 9. pp. 301–312.

22. Cai H.L. Abnormal plasma monoamine metabolism in schizophrenia and its correlation with clinical responses to risperidone treatment / H.L. Cai, P.F. Fang, H.D. Li, X.H. Zhang, L. Hu, W. Yang, H.S. Ye // Psychiatry Res. 2011. Vol. 188, no. 2. pp. 197-202.

23. Cho C.-H., Lee H.-J. Oxidative stress and tardive dyskinesia: Pharmacogenetic evidence // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2013. Vol. 46. pp. 207–213.

24. Correll C.U., Schenk E.M. Tardive dyskinesia and new antipsychotics // Curr Opin Psychiatry. 2008. Vol. 21. pp. 151–156.

25. Fisone G, Bezard E. Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia // Int Rev Neurobiol. 2011. Vol. 98. pp. 95–122.

26. Hitzeroth A. Association between the MnSOD Ala-9Val polymorphism and development of schizophrenia and abnormal involuntary movements in the Xhosa population / A. Hitzeroth, D.J. Niehaus, L. Koen, W.C. Botes, J.F. Deleuze, L. Warnich // Prog Neuropsychopharmacol Biol. Human Psychiatry. 2007. Vol. 31, no 3. pp. 664–672.

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

28. Ivanova S. A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase activities in erythrocytes of schizophrenic patient under pharmacotherapy with traditional antipsyhotics / S.A. Ivanova, L.P.Smirnova,Y.G.Shchigoreva,A.S.Boiko,A.V.Semke,N.A.Bokhan, M.G. Uzbekov // Neurochemical Journal. 2014. T. 8. no. 1. pp. 66–70.

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

30. Ivanova S.A. No involvement of the adenosine A2A receptor in tardive dyskinesia in Russian psychiatric inpatients from Siberia / S.A. Ivanova, A.F.Y. Al Hadithy, N. Brazovskaya, A. Semke, B. Wilffert, O. Fedorenko, J.R.B.J. Brouwers, A.J.M. Loonen // Hum. Psychopharmacol Clin Exp. 2012. Vol. 27. pp. 334–337.

31. Jankovic J. Tardive syndromes and other drug-induced movement disorders // Clin. Neuropharmacol. 1995. Vol. 18, no 3. pp. 197–214.

32. Kang S.-G. Association study between glutathione-S-transferase GST-M1, GST-T1, and GST-P1 polymorphisms and tardive dyskinesia / S.-G. Kang, H.-J. Lee, J.-E. Choi, H. An, M. K. Rhee, L. Kim // Hum. Psychopharmacol Clin Exp. 2009. Vol. 24. pp. 55–60.

33. Kropp S. Oxidative stress during treatment with first- and second-generation antipsychotics / S. Kropp, V. Kern, K. Lange, D. Degner, G. Hajak, J. Kornhuber, E. Rther, H. M. Emrich, U. Schneider, S. Bleich // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2005. Vol. 17. pp. 227–231.

34. Lieberman J. A. Effectiveness of antipsychotic drugs in patientswith chronic schizophrenia: efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials // J Clin Psychiatry. 2007. Vol. 68. pp. e04.

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

36. Muller D.J., Shinkai T., De Luca V., Kennedy J.L. Clinical implications of pharmacogenomics for tardive dyskinesia // Pharmacogenomics J. 2004. Vol.4, no.2. pp. 77–87.

37. Mercuri N. B., Bernardi G. The 'magic' of L-DOPA: why is it the gold standard Parkinson's disease therapy? // Trends Pharmacol Sci. 2005. Vol. 26. pp. 341–344.

38. Mitchell I.J. Glutamate-induced apoptosis results in a loss of striatal neurons in the parkinsonian rat / I.J. Mitchell, S. Lawson, B. Moser, S.M. Laidlaw, A.J. Cooper, G. Walkinshaw, C.M. Waters // Neuroscience. 1994. Vol. 63. pp. 1–5.

39. Ozdemir V. Pharmacogenetics for off-patent antipsychotics: reframing the risk for tardive dyskinesia and access to essential medicines / V. Ozdemir, E. Aklillu, S. Mee, L. Bertilsson, L.J. Albers, J.E. Graham et al. // Expert Opin Pharmacother. 2006. Vol. 7. pp. 119–133.

40. Pillai A., Parikh V., Terry Jr.A.V., Mahadik S.P. Long-term antipsychotic treatments and crossover studies in rats: differential effects of typical and atypical agents on the expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain // J Psychiatr Res. 2007. Vol. 41. pp. 372–386.

41. Sadan O. A novel braintargeted antioxidant (AD4) attenuates haloperidol-induced abnormal movement in rats: implications for tardive dyskinesia / O. Sadan, M. Bahat-Stromza, Y. Gilgun-Sherki, D. Atlas, E. Melamed, D. Offen // Clin Neuropharmacol. 2005. Vol. 28. pp. 285–288.

42. Shinkai T. Genetic association analysis of neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with tardive dyskinesia / T. Shinkai, O. Ohmori, C. Matsumoto, H. Hori, J.L. Kennedy, J. Nakamura // NeuroMolecular Medicine. 2004. Vol. 5. pp. 163–169.

43. Tandon R., Keshavan M., Nasrallah H. Schizophrenia, «Just the Facts» What we know in 2008. Part 1: Overview // Schizophr. Res. 2008. no. 100. pp. 4–192.

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

45. Yao J.K., Keshavan M.S. Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology of schizophrenia: an integrative view // Antioxid Redox Signal. 2011. Vol. 15. pp. 2011–2035.

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

47. Zhang X.Y., Yao J.K. Oxidative stress and therapeutic implications in psychiatric disorders // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2013. Vol. 46. pp. 197–199.

48. Zhang Z. The increased activity of plasma manganese superoxide dismutase in tardive dyskinesia is unrelated to the Ala-9Val polymorphism / Z. Zhang, X. Zhang, G. Hou, W. Sha, G.P. Reynolds // J. Pssychiatr. Res. 2002. Vol. 36. pp. 317–324.

Рецензенты:

Семке А.В., д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Томск;

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

Работа поступила в редакцию 02.12.2014.

УДК 612.017.1:616.65:577.175.26+616-056.527+616.379-008.64

О РОЛИ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Гусова З.Р., Воробьев С.В., Хрипун И.А., Дзантиева Е.О., Пузырева В.П., Коган М.И., Ибишев Х.С., Черный А.А., Белоусов И.И.

НИИ урологии и нефрологии, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: docgzr@yandex.ru

Висцеральное ожирение у мужчин является основным фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета типа 2, а также андрогенного дефицита. Ранее считалось, что основными патогенетическими факторами, реализующими эту связь, являются метаболические особенности висцеральной жировой ткани и дисфункция ее как эндокринного органа. Однако в последние годы существенную роль в формировании осложнений ожирения отводят иммунной системе, а в частности дисбалансу ее цитокинового звена. В статье приведен краткий обзор современных представлений об участии провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 (IL-6), фактор некроза опухоли альфа (TNF α), С-реактивного белка (CRP), в патогенезе метаболических нарушений и гипогонадизма у мужчин с ожирением и сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: висцеральное ожирение, метаболический синдром, гипогонадизм, воспаление, цитокины, лептин, TNFα, IL-6

ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF METABOLIC DISORDERS AND ANDROGEN DEFICIENCY IN MEN WITH OBESITY AND METABOLIC SYNDROME

Gusova Z.R., Vorobev S.V., Khripun I.A., Dzantieva E.O., Puzyreva V.P., Kogan M.I., Ibishev K.S., Chernyy A.A., Belousov I.I.

The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: docgzr@yandex.ru

Visceral obesity is a risk factor for cardiovascular disease, diabetes type 2, androgen deficiency. Previously it was thought that the main pathogenic factors that implement this connection are the metabolic characteristics of visceral adipose tissue and its dysfunction as an endocrine organ. However, in recent years significant role in the complications of obesity allot for immune system, in particular, unbalance of Cytokines. The article gives a brief overview of modern ideas about the participation of pro-inflammatory cytokines – interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNFα), C-reactive protein (CRP) in the pathogenesis of metabolic disorders and hypogonadism in men with obesity and diabetes type 2.

Keywords: visceral obesity, metabolic syndrome, androgen deficiency, inflammatory, cytokines, leptin, TNFα, IL-6

В связи с широкой распространенностью и высокой медико-социальной значимостью ожирение является одной из наиболее значимых проблем здравоохранения [2, 4, 9, 26]. Ожирение, особенно его висцеральный тип, в настоящее время рассматривается в качестве основного фактора риска развития метаболического синдрома – патологического симптомокомплекса, ключевыми моментами которого являются сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклеротические процессы, обуславливающие высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [3, 8, 28, 34, 45]. Как установлено, висцеральная жировая ткань в сравнении с подкожной жировой клетчаткой обладает уникальными молекулярными свойствами и высокой липолитической активностью [5, 8, 42]. Многочисленными исследованиями показано, что уже на ранней стадии появления избыточной массы тела в висцеральных адипоцитах запускаются патологические процессы, приводящие к избыточному поступлению в портальную венозную систему и периферический кровоток большого количества токсичных свободных жирных кислот, что в свою очередь способствует развитию гипертриглицеридемии и атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [2, 41, 46]. По мере увеличения степени накопления жировых ресурсов все вышеперечисленные патогенетические механизмы приводят к формированию нозологических компонентов метаболического синдрома, как правило, в тесной совокупности у одного конкретного пациента – сахарного диабета типа 2, системного атеросклероза, артериальной гипертензии, ИБС, неалкогольного стеатогепатоза, тромбофлебита и др. [4, 37, 40].

В настоящее время активно дискутируется вопрос о включении гипогонадизма в состав компонентов метаболического синдрома у мужчин. Показано, что у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом уровень тестостерона, как правило, ниже популяционного [11, 16, 22]. Ранее было определено, что в жировой ткани присутствует фермент ароматаза, под влиянием которого происходит конверсия андрогенов в эстрогены [20, 31]. С увеличением массы адипоцитов концентрация циркулирующих эстрогенов возрастает. Длительно существующий избыток эстрогенов у мужчин приводит к подавлению выработки лютеинизирующего гормона и гиперпродукции пролактина, которые в свою очередь вызывают сбой центральных регуляторных механизмов стероидогенеза в яичках [29, 32]. С другой стороны, гиперэстрогения является и фактором стимуляции репликации висцеральных преадипоцитов в зрелые адипоциты и процесса формирования их гиперплазии [32, 43]. Становится очевидным, что за счет снижения уровня тестостерона в крови в организме мужчины создаются дополнительные условия для прогрессирующего набора массы висцеральной жировой ткани. Замыкается своего рода порочный круг, ведущий к усугублению имеющихся поражений органов и систем и обуславливающий неэффективность лечебных мероприятий. Кроме того, при ожирении увеличивается продукция в печени глобулина, связывающего половые гормоны, что приводит к снижению уровня свободного тестостерона – биологически активной фракции гормона и, соответственно, дефициту его физиологических эффектов действия [6, 13, 38]. Таким образом, висцеральное ожирение у мужчин является доказанным фактором формирования гипогонадизма.

В то же время низкий уровень тестостерона может быть и предиктором развития как самого ожирения, так и ассоциированных с ним метаболических нарушений. Так, в ряде работ показано, что уровень тестостерона может снижаться у мужчин из-за ингибирующего влияния адренокортикотропного гормона и пролактина на гонадолиберин в условиях хронического стресса и гиподинамии [16, 13, 38]. А низкий уровень тестостерона может способствовать развитию инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, избыточному накоплению жира с прогрессирующим развитием ожирения [19, 24].

В настоящее время доказано, что жировая ткань играет роль не только энергетического депо, но представляет собой эндокринный орган, функциональная активность которого тесно связана с состоянием иммунной системы [5, 7, 23]. Субклиническое хроническое воспаление в жировой ткани, индуцированное адипоцитами, следует рассматривать как одно из патогенетических звеньев развития ожирения и его хронизации [7, 36, 39]. Отличительной особенностью процесса воспаления является повышение в крови концентрации провоспалительных цитокинов, рассматриваемых в качестве маркеров воспаления. Цитокины, являясь эндогенными биологически активными медиаторами, регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность клеток и процессы их апоптоза. Они обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия [14]. Цитокины чрезвычайно активны в очень малых концентрациях, и у здоровых людей они выявляются лишь в следовых количествах. Ранее считалось, что цитокины продуцируются лимфоцитами, моноцитами и тканевыми макрофагами. Согласно результатам новых исследований, при ожирении, как при любом воспалительном процессе, на ранней стадии происходит инфильтрация жировой ткани нейтрофилами и Т-лимфоцитами, а затем макрофагами-резидентами [7, 18, 47], которые определяют начальные механизмы развития воспаления. Определено, что макрофаги способствуют гипертрофии адипоцитов, что сопровождается увеличением их функциональной активности, повышением синтеза цитокинов жировыми клетками и ведет к последующему усилению воспалительного ответа [17]. Гипертрофированные адипоциты усиленно секретируют хемокины и их рецепторы, которые стимулируют приток новых нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, что способствует дальнейшему увеличению гипертрофии адипоцитов, сохранению и увеличению воспалительной реакции. Кроме того, адипоциты усиливают секрецию цитокинов макрофагами, которые в свою очередь действуют на адипоциты [7, 17, 25], вызывая гипертрофию и активацию клеток жировой ткани. Установлено, что гипертрофированные адипоциты подобно лимфоцитам и макрофагам продуцируют цитокины и участвуют в активации комплемента, запуская цепь воспалительных процессов, при этом воспаление принимает устойчивый, системный характер [7, 15, 37].

Многочисленные исследования демонстрируют, что цитокиновый дисбаланс

в большой степени сопряжен с повышенными рисками как кардиометаболических осложнений, так и прогрессирующего развития гипогонадизма [1, 19]. Перечень известных адипоцитокинов из года в год продолжает пополняться: лептин, фактор некроза опухоли альфа (TNFα), интерлейкины 1, 4 и 6 типа (IL-1, IL-4 IL-6), адипонектин, висфатин, оментин, васпин и другие. Многие из цитокинов достаточно хорошо изучены к настоящему времени, физиологическое и патологическое действие других продолжает изучаться.

Один из основных цитокинов – адипогормон лептин, описанный еще в 1994 г. Необходимо отметить, что в физиологических условиях этот адипоцитокин подавляет аппетит и потребление пищи, связываясь с рецепторами гипоталамуса и лимбической системы, повышает чувствительность мышц и жировой ткани к инсулину, обеспечивает внутриклеточный гомеостаз жирных кислот, предохраняя их от развития липотоксикоза [2, 10, 21]. Напротив, в условиях ожирения физиологические эффекты лептина не проявляются, что связывают с развитием лептинорезистентности в результате снижения чувствительности рецептора к лептину. Показано, что резистентность к лептину может играть роль в развитии нарушений метаболизма жиров и гиперлипидемии [9, 10]. В условиях гиперлептинемии усугубляются проявления инсулинорезистентности, отмечается прогрессирующее снижение не только функции, но и массы β-клеток [36]. Помимо этого лептин обладает прокоагулянтными и антифибринолитическими свойствами, поддерживает процесс тромбообразования и атерогенеза, приводя к прогрессирующему развитию эндотелиальной дисфункции и нарушению макро- и микроциркуляции [9, 17].

Как показали исследования Kuk J. и соавт., Орловой Е.Г., лептин обладает не только метаболической, но и иммунологической активностью. Этот гормон жировой ткани способствует активации Т-хелперов, что играет роль в развитии и прогрессировании воспаления [6, 17, 37]. По данным Wellen K.E., Hotamisligit G.S., повышение секреции лептина содействует адгезии макрофагов на эндотелиальных клетках, миграции и дальнейшему накоплению макрофагов в жировой ткани [10, 50]. Увеличение миграции макрофагов через сосудистую стенку в жировую ткань поддерживает также воспалительный процесс [18, 50]. В ряде работ установлена корреляция выраженности ожирения и количества макрофагов в жировой ткани [25]. У мужчин лептин непосредственно подавляет секрецию тестостерона в яичках. Ряд авторов отмечают отрицательную корреляционную связь между уровнем лептина и тестостерона, причем вне зависимости от степени ожирения [12, 16, 48].

Одним из основных цитокинов, участвующих в передаче инсулинового ответа и в процессах атерогенеза, является фактор некроза опухоли альфа (TNFα). Это высоко активный цитокин, для которого доказана роль в патогенезе большого количества сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз [4, 42]. Предполагается, что экспрессия TNFα увеличивается по мере развития ожирения с целью ограничить его прогрессирование, на что указывает способность цитокина ингибировать дифференциацию адипоцитов, стимулировать их апоптоз, подавлять (*in vitro*) экспрессию гена ферментов, участвующих в липогенезе [13, 14]. По данным Inoue K. и соавт. TNFα способствует усилению липолиза, а также стимулирует в адипоцитах секрецию IL-6 [35]. Следует подчеркнуть, что биологические эффекты данного цитокина зависят от его концентрации. В низких физиологических концентрациях он действует как пара- и аутокринный регулятор иммуновоспалительной реакции, в средних – оказывает пирогенный эффект, стимулируя образование фагоцитов, усиливает свертывание крови, снижает аппетит, являясь важным фактором развития кахексии. Высокие концентрации TNFα способствуют колебаниям артериального давления, возникновению внутрисосудистого тромбоза, нарушению инсулиноопосредованного захвата глюкозы клетками мышечной ткани и гепатоцитами [13, 15, 37]. Известно, что большая часть TNFα жировой ткани происходит из макрофагов-резидентов и лишь в небольшом количестве – из адипоцитов. Уровень TNFα резко повышен при ожирении, обнаружена прямая связь между экспрессией TNFα и величинами отношения объема талии к объему бедер, индекса массы тела и сывороточной концентрации лептина, а также снижение экспрессии TNFα и его концентрации в крови при уменьшении массы тела [14, 17, 26]. Большую роль в развитии осложнений ожирения отводят локальному повышению уровня TNFα на уровне тканей. Так, ряд современных исследований указывают на роль цитокинов в регуляции сперматогенеза и стероидогенеза в яичках. Основными продуцентами цитокинов, содержащихся в эякуляте, являются тестикулярные клетки Лейдига, Сертоли, эпителиальные клетки придатков яичка, а также лимфоциты и макрофаги. Местная и системная инфекция, нарушения

микроциркуляции гениталий вследствие гиподинамии и системных метаболических проблем приводят к активации выработки цитокинов в больших концентрациях, что нередко сопровождается снижением выработки андрогенов и развитием мужской инфертильности, вероятно, за счет активации цитокинами аутоиммунных деструктивных процессов [1, 28, 48]. Установлено, что гормон пролактин способен вызывать активацию синтеза TNFα, опосредованного макрофагами яичка и, как следствие, уменьшение выработки стимулированного гонадотропином тестостерона клетками Лейдига [1, 6, 15].

Показано, что прямо пропорционально увеличению массы жировой ткани в периферической крови накапливается IL-6. Адипоциты являются вторым по величине после иммунной системы источником IL-6: 35% циркулирующего IL-6 синтезируется жировыми клетками. Концентрация его в крови прямо пропорциональна индексу массы тела и повышена при ожирении, в то же время снижение массы тела сопровождается уменьшением концентрации в крови IL-6 [13, 33, 36]. При ожирении уровень IL-6 в крови может повышаться в 10 раз [15, 50]. Совместно с TNFα IL-6 в избыточном количестве усугубляет инсулинорезистентность за счет подавления синтеза одной из субъединиц инсулинового рецептора. Активируя процессы липолиза в висцеральной жировой ткани, IL-6 способствует прогрессирующему развитию жирового гепатоза и системного атеросклероза. А в ряде исследований продемонстрировано наличие тесной связи между уровнем тестостерона и IL-6, Так, Maggio M и соавт. выявили статистически значимую отрицательную корреляцию между уровнем цитокина и содержанием как общего, так свободного тестостерона [38]. Кроме того, IL-6 вызывает повышение продукции С-реактивного белка (CRP), еще одного фактора, ассоциированного с ожирением. Уровень CRP коррелирует с показателями TNFα и IL-6 и взаимосвязан с массой жировой ткани [15, 30, 36]. CRP способен связываться с лептином, препятствуя его взаимодействию с соответствующими рецепторами и реализации его функциональной активности [39]. CRP является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий. Исследование Devaraj S. и соавт. продемонстрировало увеличение концентрации CRP в зависимости от количества развившихся у пациента признаков метаболического синдрома [30].

Снижение массы тела, коррекция дефицита тестостерона при сочетании МС с гипогонадизмом способствуют регрессу метаболических нарушений не только за счет усиления липолиза, повышения физической активности и повышения чувствительности тканей к инсулину, но также и посредством подавления воспалительного ответа [3, 21, 30]. На сегодняшний день не подвергается сомнению, что С-реактивный белок и повышенный уровень секреции адипоцитокинов являются независимыми предикторами кардиоваскулярных заболеваний, метаболических осложнений и прогрессирования нарушений функции ряда эндокринных желез. Экспериментально клинически установлено, что при введении андрогенов снижаются и уровни маркеров воспаления [36, 47, 49]. Однако в доступной литературе мы не встретили исследовательских работ, направленных на коррекцию дисбаланса цитокинов с целью нормализации вызываемых ими метаболических и гормональных изменений. Безусловно, поиск таких патогенетически ориентированных подходов будет способствовать повышению эффективности терапии заболевания и его осложнений.

Таким образом, имеющиеся в литературе сведения об участии цитокинового звена иммунной системы в развитии ожирения и ассоциированных с ним метаболических заболеваний и андрогенного дефицита у мужчин свидетельствуют о необходимости продолжения исследований в данном направлении с целью детализации патогенетических факторов и оптимизации терапевтических подходов к профилактике и лечению ожирения у мужчин.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда в рамках гранта № 14-25-00052.

Список литературы

1. Айзикович Б.И., Айзикович И.В., Верба О.Ю., Козлов В.А. Роль цитокинов в регуляции сперматогенеза: современный взгляд на проблему // Иммунология. – 2008. – № 3. – С. 191–193.

2. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М. МИА. 2012. 543 с.

3. Аметов А.С., Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю. и др. Возможности коррекции кардиоваскулярной патологии у мужчин с возрастным дефицитом андрогенов // Тер. архив. – 2007. – Т. 79. – № 10. – С. 50–53.

4. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Проблема висцерального ожирения в диабетологии (патогенетические, клинические и эпидемиологические аспекты) // Эндокринология. – 2012. – № 1. – С. 1–8.

5. Бубнова М.Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7. – № 5. – С. 409–415.

6. Верткин А.Л., Аринина Е.Н., Колосова Е.С. и др. Гендерные подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии: мужчина в центре внимания // РМЖ. – 2008. – № 16. Спец. вып. – С. 17-21.

7. Веселов С.Ю., Гарипова М.И. Биология клеток иммунной системы. Незнакомые знакомые нейтрофилы: учеб. пособие. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2011. – 87 с.

8. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. – М.: Медпрактика, 2002. – 182 с.

9. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета: пособие для врачей. – Эндокринологический научный центр РАМН и кафедра эндокринологии ММА им И.М. Сеченова, 2005. – 88 с.

10. Донцов А.В. Лептин и ишемическая болезнь сердца // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 2. – С. 115–117.

11. Зилов А.В., Шейлор И.М., Гусова А.А. Возрастной гипогонадизм: особенности диагностики, клиники и лечения // Фарматека. – 2007. – № 11. – С. 38–43.

12. Калинченко С.Ю. Современный взгляд на проблему возрастного андрогенного дефицита у мужчин // Лечащий врач. – 2009. – № 1. – С. 10–13.

13. Клебанова Е.М., Балаболкин М.И. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа // Лечащий врач. – 2010. – № 11. – С. 27–33.

14. Косыгина А.В. Адипоцитокины в научной и клинической практике // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 32–39.

15. Косыгина А.В., Васюкова 0.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани // Пробл. эндокринологии. – 2009. – Т. 55. – № 1. – С. 44–50.

16. Мамедов М.Н. Эректильная дисфункция, андрогендефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: комплексный подход к проблемам мужского здоровья. Научно-методическое пособие. – М., 2008.

17. Орлова Е.Г., Ширшев С.В. Модуляция лептином функциональной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови женщин // Цитокины и воспал. – 2007. – Т. 6. – № 3. – С. 44–48.

18. Орлова Е.Г., Ширшев С.В. Роль лептина в контроле экспрессии активационных молекул разными субпопуляциями Т-лимфоцитов // Известия Росс. акад. наук. Сер. биол. – 2009. – № 4. – С. 401–405.

19. Роживанов Р.В. Синдром гипогонадизма у мужчин // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 30–34.

20. Роживанов Р.В. Эндокринный нарушения половой функции у мужчин // В кн. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / под. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – 2-е изд. – М., 2013. – С. 754–770.

21. Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Парфенова Н.С., Савельева Л.В. Комплексный подход к лечению ожирения и метаболического синдрома у мужчин // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 4. – С. 38–41.

22. Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 3(20). – С. 39–42.

23. Шарвадзе Г.Г., Курбатов Д.Г., Поддубская Е.А., Мамедова М.Н. Андроген-дефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: актуальные вопросы коморбидности в клинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6. – № 4. – С. 532–538.

24. Шарвадзе Г.Г., Поддубская Е.А., Мамедова М.Н. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению возрастного гипогонадизма, ассоциированного с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – № 1 (15). – С. 59–65.

25. Bergman R.N., Stefanovski D., Buchanan T.A. et al. A better index of body adiposity // Obesity (Silver Spring). – 2012. – Vol. 19. – № 5. – P. 1083–1089.

26. Bray G. A guide to obesity and the metabolic syndrome. Origins and treatment. – CRC Press. – 2011. – 375 p.

27. Cai X., Tian Y., Wu T. et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trial // Asian. J. Androl. – 2013.

28. Canoy D. Distribution of body fat and risk of coronary heart disease in men and women // Curr. Opin. Cardiol. – 2008. – Vol. 23. – № 6. – P. 591–598.

29. Cereda-Valery B., Pressman G.S., Figueredo V.M., Romero-Coral A.Impact of obesity on total and cardiovascular morality – fat or fiction? // Nat. Res. Cardiol. – 2011. – Vol. 8, № 4. – P. 233-237.

30. Devaraj S., Singh U., Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome // Curr. Opin. Lipidol. – 2009. – Vol. 20. – P. 182–189.

31. Grossmann M et al. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96. – № 8. – P. 2341–2353.

32. Gooren L. Visceral obesity, metabolic syndrome, androgens and estrogens // Aging male. – 2006. – № 9. – P. 75–79.

33. Heufelder A.E., Saad F., Bunck M.C., Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone // J. Androl. – 2009. – Vol. 30. – № 6. – P. 726–733.

34. Hoube A.J., Eringa E.C., Jonk A.M. et al. Perivascular Fat and the Microcirculation: Relevance to Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease // Curr. Cardiovasc. Risk Rep. – 2012. – Vol. 6. – № 1. – P. 80–90.

35. Inoue K., Maeda N., Kashine S. et al. Short-term effects of liraglutide on visceral fat adiposity, appetite, and food preference: a pilot study of obese Japanese patients with type 2 diabetes // Cardiovasc. Diabetes. – 2011. – Vol. 10. – P. 109.

36. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on markers of metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2010. – Vol. 73. – № 5. – P. 602–612.

37. Kuk J.L., Ardern C.I. Influence of age on the association between various measures of obesity and all-cause mortality // J. Am. Geriatr. Soc. – 2009. – Vol. 57. – № 11. – P. 2077–2084.

38. Maggio M., Lauretani F., Ceda G.P. et al. Association between hormones and metabolic syndrome in older Italian men // J. Am. Geriatr. Soc. – 2006. – Vol. 54. – № 12. – P. 1832–1838.

39. Ogurkova O.N., Suslova T.E., Levashkina E.A., Kulagina I.V., Koshelskaya O.A. [Research of atorvastatin influence on the levels of leptin, insulin, C-reactive protein and indicators of facts in blood sera of women with ischemic heart disease and obesity] // Siberian Med. Zh. (Tomsk) . – 2010. – Vol. 25. – № 2-2. – P. 25–29.

40. Payne G.A., Kohr M.C., Tune J.D. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease // Br. J. Pharmacol. – 2012. – Vol. 165. – № 3. – P. 659–669.

41. Reaven G.M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease // Med. Clin. North Am. – 2011. – Vol. 95. – № 5. – P. 875–892.

42. Recio-Rodriques J.I., Gomez-Marcos M.A., Patio-Alonso M.C. et al. Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetes and hypertensive // BMC Cardiovasc. Disord. – 2012. – Vol. 12. – P. 3.

43. Reis J.P., Macera C.A., Araneta M.R. et al. A comparison of overall obesity and body fat distribution in predicting risk of mortality // Obesity. – 2008. – Vol. 17. – № 6. – P. 1232–1239.

44. Svartberg J et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men // Eur. J. Epidemiol. – 2004. – Vol. 19. – P. 657–663.

45. Toss F., Wiklund P., Franks P.W. et al. Abdominal and gynoid adiposity and the risk of stroke // Int. J. Obes. (Lond.). – 2011. – Vol. 35. – № 11. – P. 1427–1432.

46. Van Dijk S.B., Takken T., Prinsen E.C., Wittink H. Different anthropometric adiposity measures and their association with cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis // Neth. Heart J. – 2012. – Vol. 20. – № 5. – P. 208–218.

47. Wang et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendation: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males // Aging Male. – 2009. – Vol. 12, № 1. – P. 5–12.

48. Zitzmann M et al. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 4335–4343.

49. Zitzmann M., Mattern A., Hanisch J. et al. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in world sample of 438 men // J. Sex. Med. – 2013. – Vol. 10. – № 2. – P. 579–588.

50. Wellen K.E, Hotamisligit G.S. obesity-inducent inflammatory changes in adipose tissue // J.Clin. Invest. – 2003. – Vol.112. – № 12. – P. 1785–1788.

References

1. Ajzikovich B.I., Ajzikovich I.V., Verba O.Ju., Kozlov V.A. Rol' citokinov v reguljacii spermatogeneza: sovremennyj vzgljad na problemu // Immunologija. 2008. № 3. pp. 191–193.

2. Ametov A.S. Izbrannye lekcii po jendokrinologii. M. MIA. 2012. 543 p.

3. Ametov A.S., Vertkin A.L., Morgunov L.Ju. i dr. Vozmozhnosti korrekcii kardiovaskuljarnoj patologii u muzhchin s vozrastnym deficitom androgenov // Ter. arhiv. 2007. T. 79. no. 10. pp. 50–53.

4. Ametov A.S., Kamynina L.L. Problema visceral'nogo ozhirenija v diabetologii (patogeneticheskie, klinicheskie i jepidemiologicheskie aspekty) // Jendokrinologija. 2012. no. 1. pp. 1–8.

5. Bubnova M.G. Ozhirenie: prichiny i mehanizmy narastanija massy tela, podhody k korrekcii // Consilium Medicum. 2005. T. 7. no. 5. pp. 409–415.

6. Vertkin A.L., Arinina E.N., Kolosova E.S. i dr. Gendernye podhody k lecheniju serdechno-sosudistoj patologii: muzhchina v centre vnimanija // RMZh. 2008. no. 16. Spec. vyp. pp. 17–21.

7. Veselov S.Ju., Garipova M.I. Biologija kletok immunnoj sistemy. Neznakomye znakomye nejtrofily: ucheb. posobie. Ufa: RIC BashGU, 2011. 87 p.

8. Ginzburg M.M., Krjukov N.N. Ozhirenie. Vlijanie na razvitie metabolicheskogo sindroma. Profilaktika i lechenie. M.: Medpraktika, 2002. 182 p.

9. Dedov I.I., Balabolkin M.I., Mamaeva G.G., Klebanova E.M., Kreminskaja V.M. Insulinovaja rezistentnost' i rol' gormonov zhirovoj tkani v razvitii saharnogo diabeta: posobie dlja vrachej. Jendokrinologicheskij nauchnyj centr RAMN i kafedra jendokrinologii MMA im I.M. Sechenova, 2005. 88 p.

10. Doncov A.V. Leptin i ishemicheskaja bolezn' serdca // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2010. T. XVII, no. 2. pp. 115–117.

11. Zilov A.V., Shejlor I.M., Gusova A.A. Vozrastnoj gipogonadizm: osobennosti diagnostiki, kliniki i lechenija // Farmateka. 2007. no. 11. pp. 38–43.

12. Kalinchenko S.Ju. Sovremennyj vzgljad na problemu vozrastnogo androgennogo deficita u muzhchin // Lechashhij vrach. 2009. no. 1. pp. 10–13.

13. Klebanova E.M., Balabolkin M.I. Gormony zhirovoj tkani i ih rol' v patogeneze saharnogo diabeta 2-go tipa //Lechashhij vrach. 2010. no. 11. pp. 27–Z3.

14. Kosygina A.V. Adipocitokiny v nauchnoj i klinicheskoj praktike // Ozhirenie i metabolizm. 2011. no. 1. pp. 32–39.

15. Kosygina A.V., Vasjukova 0.V. Novoe v patogeneze ozhirenija: adipokiny – gormony zhirovoj tkani // Probl. jendokrinologii. 2009. T. 55. no. 1. pp. 44–50.

16. Mamedov M.N. Jerektil'naja disfunkcija, androgen-deficitnoe sostojanie i serdechno-sosudistye zabolevanija: kompleksnyj podhod k problemam muzhskogo zdorov'ja. Nauchno-metodicheskoe posobie. M., 2008.

17. Orlova E.G., Shirshev S.V. Moduljacija leptinom funkcional'noj aktivnosti nejtrofilov i monocitov perifericheskoj krovi zhenshhin // Citokiny i vospal. 2007. T. 6. no. 3. pp. 44–48.

18. Orlova E.G., Shirshev S.V. Rol' leptina v kontrole jekspressii aktivacionnyh molekul raznymi subpopuljacijami T-limfocitov // Izvestija Ross. akad. nauk. Ser. biol. 2009. no. 4. pp. 401–405.

19. Rozhivanov R.V. Sindrom gipogonadizma u muzhchin // Ozhirenie i metabolizm. 2014. no. 2. pp. 30–34.

20. Rozhivanov R.V. Jendokrinnyj narushenija polovoj funkcii u muzhchin // V kn. Racional'naja farmakoterapija zabolevanij jendokrinnoj sistemy i narushenij obmena veshhestv. 2-e izd. pod. red. I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. M., 2013. pp. 754–770.

21. Rozhivanov R.V., Shurdumova B.O., Parfenova N.S., Savel'eva L.V. Kompleksnyj podhod k lecheniju ozhirenija i metabolicheskogo sindroma u muzhchin // Ozhirenie i metabolizm. 2009. no. 4. pp. 38–41.

22. Savel'eva L.V., Rozhivanov R.V., Shurdumova B.O., Fadeev V.V. Normogonadotropnyj gipogonadizm u muzhchin s ozhireniem // Ozhirenie i metabolizm. 2009. no. 3(20). pp. 39–42.

23. Sharvadze G.G., Kurbatov D.G., Poddubskaja E.A., Mamedova M.N. Androgen-deficitnoe sostojanie i serdechno-sosudistye zabolevanija: aktual'nye voprosy komorbidnosti v klinicheskoj praktike // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2010. T. 6. no. 4. pp. 532–538.

24. Sharvadze G.G., Poddubskaja E.A., Mamedova M.N. Mezhdisciplinarnyj podhod k diagnostike i lecheniju vozrastnogo gipogonadizma, associirovannogo s serdechno-sosudistymi zabolevanijami // Arhiv vnutrennej mediciny. 2014. no. 1 (15). pp. 59–65.

25. Bergman R.N., Stefanovski D., Buchanan T.A. et al. A better index of body adiposity // Obesity (Silver Spring). 2012. Vol. 19. no. 5. pp.1083–1089.

26. Bray G. A guide to obesity and the metabolic syndrome. Origins and treatment. CRC Press. 2011. 375 p.

27. Cai X., Tian Y., Wu T. et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trial // Asian. J. Androl. 2013.

28. Canoy D. Distribution of body fat and risk of coronary heart disease in men and women // Curr. Opin. Cardiol. 2008. Vol. 23. no. 6. pp. 591–598.

29. Cereda-Valery B., Pressman G.S., Figueredo V.M., Romero-Coral A.Impact of obesity on total and cardiovascular morality – fat or fiction? // Nat. Res. Cardiol. 2011. Vol. 8, no. 4. pp. 233–237.

30. Devaraj S., Singh U., Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome // Curr. Opin. Lipidol. 2009. Vol. 20. pp. 182–189.

31. Grossmann M et al. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. no. 8. pp. 2341–2353.

32. Gooren L. Visceral obesity, metabolic syndrome, androgens and estrogens // Aging male. 2006. no. 9. pp. 75–79.

33. Heufelder A.E., Saad F., Bunck M.C., Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone // J. Androl. 2009. Vol. 30. no. 6. pp. 726–733.

34. Hoube A.J., Eringa E.C., Jonk A.M. et al. Perivascular Fat and the Microcirculation: Relevance to Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease // Curr. Cardiovasc. Risk Rep. 2012. Vol. 6. no. 1. pp. 80–90.

35. Inoue K., Maeda N., Kashine S. et al. Short-term effects of liraglutide on visceral fat adiposity, appetite, and food

preference: a pilot study of obese Japanese patients with type 2 diabetes // Cardiovasc. Diabetes. 2011. Vol. 10. pp. 109.

36. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on markers of metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2010. Vol. 73. no. 5. pp. 602–612.

37. Kuk J.L., Ardern C.I. Influence of age on the association between various measures of obesity and all-cause mortality // J. Am. Geriatr. Soc. 2009. Vol. 57. no. 11. pp. 2077–2084.

38. Maggio M., Lauretani F., Ceda G.P. et al. Association between hormones and metabolic syndrome in older Italian men // J. Am. Geriatr. Soc. 2006. Vol. 54. no. 12. pp. 1832–1838.

39. Ogurkova O.N., Suslova T.E., Levashkina E.A., Kulagina I.V., Koshelskaya O.A. [Research of atorvastatin influence on the levels of leptin, insulin, C-reactive protein and indicators of facts in blood sera of women with ischemic heart disease and obesity] // Siberian Med. Zh. (Tomsk). 2010. Vol. 25. no. 2–2. pp. 25–29.

40. Payne G.A., Kohr M.C., Tune J.D. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease // Br. J. Pharmacol. 2012. Vol. 165. no. 3. pp. 659–669.

41. Reaven G.M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease // Med. Clin. North Am. 2011. Vol. 95. no. 5. pp. 875–892.

42. Recio-Rodriques J.I., Gomez-Marcos M.A., Patio-Alonso M.C. et al. Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetes and hypertensive // BMC Cardiovasc. Disord. 2012. Vol. 12. pp. 3.

43. Reis J.P., Macera C.A., Araneta M.R. et al. A comparison of overall obesity and body fat distribution in predicting risk of mortality // Obesity. 2008. Vol. 17. no. 6. pp. 1232–1239.

44. Svartberg J et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men // Eur. J. Epidemiol. 2004. Vol. 19. pp. 657–663.

45. Toss F., Wiklund P., Franks P.W. et al. Abdominal and gynoid adiposity and the risk of stroke // Int. J. Obes. (Lond.). 2011. Vol. 35. no. 11. pp. 1427–1432.

46. Van Dijk S.B., Takken T., Prinsen E.C., Wittink H. Different anthropometric adiposity measures and their association with cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis // Neth. Heart J. 2012. Vol. 20. no. 5. pp. 208–218.

47. Wang et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendation: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males // Aging Male. 2009. Vol. 12, no. 1. pp. 5–12.

48. Zitzmann M et al. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. pp. 4335–4343.

49. Zitzmann M., Mattern A., Hanisch J. et al. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in world sample of 438 men // J. Sex. Med. 2013. Vol. 10. no. 2. pp. 579 no. 588.

50. Wellen K.E, Hotamisligit G.S. obesity-inducent inflammatory changes in adipose tissue // J.Clin. Invest. 2003/ Vol.112. no. 12. pp. 1785–1788.

Рецензенты:

Яковлев А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гастроэнтерологии и эндоскопии с курсом клинической фармакологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Кастанаян А.А., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 2 с основами физиотерапии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 28.11.2014.

УДК 611.1

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

[1]Куранов А.А., [1]Балеев М.С., [2]Митрофанова Н.Н., [2]Мельников В.Л.

[1]ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», Нижний Новгород, e-mail: mihaboks@mail.ru;

[2]ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Представлен обзор литературы по проблеме инициации и развития атеросклеротического процесса. Приведены факты, констатирующие, что в настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются актуальной проблемой мировой и национальной медицины и распространенность и тяжесть этой патологии во многом определяет уровень инвалидизации, продолжительность жизни в популяции. Рассмотрены доминирующие гипотезы развития и становления атеросклероза: гипотеза «ответ на повреждение» и липидно-инфильтрационная гипотеза, представлены факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Приведены сведения, подтверждающие, что артериальная гипертония, дислипидемия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и инсулиннезависимый сахарный диабет имеют причинную связь с ожирением. Описаны мероприятия, необходимые для достижения положительных результатов первичной и вторичной профилактики сосудистых заболеваний, выявлены показатели, в наибольшей степени детерминирующие степень атеросклеротического поражения артерий и позволяющие более точно установить причину возникновения атеросклероза, прогнозировать течение заболевания, повысить эффективность лечения и снизить риск возникновения возможных осложнений.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, ишемическая болезнь сердца

SOME ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS AND RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASE

[1]Kuranov A.A., [1]Baleev M.S., [2]Mitrofanova N.N., [2]Melnikov V.L.

[1]HBO HPE «Nizhny Novgorod state medical Academy», Nizhny Novgorod, e-mail: mihaboks@mail.ru;

[2]FHBO HPE «Penza state University», Penza, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Presents a literature review on the problem of the initiation and development of process of atherosclerosis. These facts, stating that currently, cardiovascular disease (CVD) is an important issue in the global and domestic medicine and the prevalence and severity of this pathology largely determines the level of disability, the life expectancy in the population. Considered the dominant hypothesis for the development of atherosclerosis: the hypothesis of the «response to injury» and lipid infiltration hypothesis, presents the risk factors for cardiovascular disease. Provides information confirming that arterial hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, coronary heart disease and non-insulin-dependent diabetes mellitus have a causal relationship with obesity. Describes the activities necessary to achieve positive results primary and secondary prevention of vascular diseases identified indicators, to the greatest extent determining the degree of atherosclerotic lesions of the arteries and allows you to more accurately identify the cause of atherosclerosis, to predict the course of the disease, improve treatment efficiency and reduce the risk of possible complications.

Keywords: atherosclerosis, cardiovascular disease, obesity, coronary heart disease heart

На сегодняшний день в мире смертность населения, вызванная заболеваниями сердечно-сосудистой системы, обусловленными атеросклерозом, остается достаточно высокой, в России этот показатель значительно превышает общеевропейский. Как пишет, академик Евгений Чазов, «история изучения атеросклероза – это история творчества нескольких поколений врачей и ученых». Пионером в этой области исследований является крупный российский ученый Н.Н. Аничков. Первые результаты своих исследований Н.Н. Аничков совместно с С.С. Халатовым представили в 1912 г. на заседании Общества русских врачей в Санкт-Петербурге. Идея о том, что виной всему является избыток питательных веществ в пище, явилась поистине революционной. В последующем была доказана связь между уровнем холестерина и сердечно-сосудистой смертностью как финальным проявлением атеросклероза. Благодаря Н.Н. Аничкову атеросклероз стал самостоятельной нозологической единицей. Холестериновая модель атеросклероза и на сегодняшний день остается актуальной, на ее базе строятся дальнейшие исследования [2].

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются актуальной проблемой мировой и национальной медицины. Согласно статистическим данным, в России среди лиц трудоспособного возраста от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 34% мужчин и 39% женщин. Значимость проблемы поражения сердца и сосудов характеризует тот факт, что

именно распространенность и тяжесть этой патологии во многом определяет уровень инвалидизации, продолжительность жизни в популяции [17].

Основной ущерб здоровью населения России наносят ИБС и цереброваскулярная болезнь, поэтому усилия по профилактике и лечению в первую очередь должны быть направлены именно на эти две группы болезней, среди причин развития которых ведущее место занимает атеросклероз [6, 12].

Длительное время он протекает скрытно, пока не приведет к таким осложнениям, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, внезапная смерть, либо к появлению стенокардии, хронической цереброваскулярной недостаточности, к перемежающейся хромоте.

К настоящему времени сложилось четкое представление об атеросклерозе как мультифокальном заболевании, в основе которого лежат сложные нарушения в биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессах [1].

Главной мишенью атеросклеротического процесса являются крупные и средние артерии мышечного типа. В атерогенез вовлечены все основные слои сосудистой стенки – интима, медиа, адвентиция и отделяющие мадию от других оболочек внутренняя и наружная эластические мембраны.

На этапе инициации атеросклеротического процесса имеет место первичное повреждение эндотелия, которое морфологически характеризуется нарушением цитоскелета, ослаблением межклеточных связей, изменением расстояния между клетками, экспозицией субэндотелиальных структур [9]. Причинами этого могут быть интенсивное воздействие на сосудистую стенку пульсовой волны при артериальной гипертензии, экзогенных и эндогенных химических факторов, в частности метаболитов табачного дыма, катехоламинов, продуктов перекисного окисления и гликозилирования [10, 15, 16].

Патогенез атеросклероза представляет собой многофакторный и динамичный процесс. До настоящего времени нет всеобъемлющей теории, объясняющей и учитывающей все его стороны. Сегодня доминируют две гипотезы развития и становления атеросклероза: гипотеза «ответ на повреждение» и липидно-инфильтрационная гипотеза.

В середине 70-х годов XX века американские исследователи Ross R. и Glomset J.A. предложили гипотезу развития атеросклероза как ответ на повреждение эндотелия в артериальном русле. В качестве инициирующего фактора атеросклеротического процесса рассматривается нарушение целостности эндотелия. Наиболее распространенными факторами, вызывающими повреждение эндотелия, являются окись углерода, поступающая в кровь при активном и «пассивном» курении, повышение АД, дислипидемия, в особенности гиперхолестеринемия. В качестве повреждающих агентов могут также выступать микроорганизмы, модифицированные липопротеины и др. На месте повреждения происходит адгезия моноцитов и тромбоцитов, сопровождающаяся миграцией моноцитов в интиму. Прогрессирующее утолщение интимы ведет к развитию гипоксии внутри бляшки и близлежащих участках сосуда. Гипоксия является возможной причиной развития некротических изменений в ядре бляшки и усиленной реваскуляризации бляшки из системы *vasa vasorum* адвентиции. Эти сосуды в сердцевине бляшки являются источником микрогеморрагий в ней, что ведет к усилению ее тромбогенной активности. В результате ослабления мышечно-эластического слоя сосуда в коронарных артериях происходит их ремоделирование с дилатацией, причем внутренний диаметр просвета сосуда какое-то время поддерживается нормальным, до тех пор, пока прогрессирующий рост бляшки не превысит компенсаторные возможности медиального слоя артерии и не приведет к прогрессирующему сужению ее просвета. Именно на этом этапе бляшки приобретают характер нестабильных и играют основную роль в развитии осложнений атеросклероза [19].

Сторонники липидной теории атеросклероза (Н.Н. Аничков) считают, что пусковым моментом в развитии атеросклероза является инфильтрация интимы и субэндотелия липидами и липопротеинами. По мере накопления липидов в сердцевине бляшки происходит увеличение ее размеров, в результате чего фиброзная покрышка бляшки под действием специфических энзимов истончается и при определенных условиях разрывается. Разрыв сопровождается активацией каскада коагуляции крови, агрегации тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда.

В настоящее время выявлен целый ряд факторов риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), к которым относятся: нарушения липидного обмена; артериальная гипертензия; курение; избыточная масса тела; наследственность; нарушение толерантности к углеводам; мужской пол; повышение уровня маркеров, указывающих на наличие воспалительных изменений [11, 20]. Многочисленные исследования убедительно свидетельствуют о ключевой роли дислипидемии и ожирения в патогенезе атеросклероза и его клинических проявлений [3, 4, 7, 13].

Ожирение является хроническим полиэтиологическим заболеванием, связанным с влиянием ряда генетических и неврологических факторов, изменением функций эндокринной системы, стилем жизни и пищевым поведением пациента [9].

Ожирение можно определить как избыточное накопление жира в организме, представляющее опасность для здоровья. Оно возникает, когда поступление энергии в организм с пищей превышает энергетические расходы. Значение ожирения как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в последнее время значительно возросло, так как распространенность ожирения в мировой популяции увеличилась. В России около 30% лиц трудоспособного возраста имеют ожирение, а 25% имеют избыточную массу тела [8].

Атеросклероз является системным заболеванием, поэтому во многих случаях поражение не ограничивается только коронарным руслом. Другие частые его локализации – сонные артерии (СА) и артерии нижних конечностей, церебральные артерии. Существует достаточно многочисленная категория больных, у которых регистрируется поражение атеросклерозом двух и более сосудистых бассейнов [5].

Цереброваскулярные расстройства, как правило, сочетаются с поражением других органов – нарушения мозгового кровообращения нередко сочетаются с периферической артериальной недостаточностью, основным проявлением которой является вазогенная перемежающая хромота. Встречаемость сосудистой перемежающей хромоты в возрастном промежутке от 55 до 74 лет составляет 4,5%, у 8% лиц встречаются асимптомные атеросклеротические стенозы брюшной аорты и сосудов нижних конечностей. Атеросклероз нижних конечностей в 70% случаев сочетается с ишемической болезнью сердца и в 25% случаев – с сосудистой мозговой недостаточностью [14].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – несоответствие объема коронарного кровотока величине потребления миокардом кислорода. Ранее в число общепринятых клинических форм ИБС входили: 1 – стенокардия покоя и напряжения, 2 – нестабильная стенокардия, 3 – острый коронарный синдром, 4 – инфаркт миокарда – которые с позиций сегодняшнего понимания патологических процессов при ишемической атаке не могут объяснить ряд состояний, с которыми сталкиваются специалисты в клинической практике. В настоящее время сформулировано современное понимание «новых ишемических синдромов» – «оглушенный миокард», «гибернирующий – уснувший миокард», «прекондиционирование», «прекондиционирование – второе окно защиты». Учитывая многообразие проявления ишемического синдрома, непредсказуемость развития и функционирования коллатерального кровообращения в миокарде, можно предположить невозможность существования даже двух больных, у которых патофизиология и клиническое течение заболевания были бы одинаковы [12, 18].

Предпосылками для развития и прогрессирования атеросклероза являются разнообразные патоморфологические механизмы – артериальная гипертензия, ожирение, ИР, дислипидемия, гиперхолестеринемия.

Необходимо проведение скрининговых исследований населения для выявления причин возникновения атеросклероза и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, с привлечением дополнительных биохимических данных, с целью выявления показателей, в наибольшей степени детерминирующих степень атеросклеротического поражения артерий и позволяющих более точно установить причину возникновения атеросклероза, прогнозировать течение заболевания, повысить эффективность лечения и снизить риск возникновения возможных осложнений.

Список литературы

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // Журнал Атеросклероз и дислипидемии № 1, 2011. М.:2011. – С. 48-56.

2. Ващенко И.С., Чеботарева Е.Г. Вклад Н.Н. Аничкова в создание холестериновой модели атеросклероза // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – Общество с ограниченной ответственностью «Наука и инновации». – Саратов, 2012. – Т. 2. – № . 11. – С. 844.

3. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение // Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. – 2002. – С. 39–47.

4. Ефременко Ю.Р., Конторщикова К.Н., Королева Е.Ф., Кучин К.В. Ранняя диагностика метаболического синдрома как профилактика развития сердечно-сосудистых заболеваний. // Рецензируемый медицинский научно-практический журнал «Медицинский альманах». – Н. Новгород, 2013. – № 2 (26), май. – С. 175–177.

5. Захаров В.В. Атеросклероз церебральных и периферических артерий: вопросы терапии // Рус. мед. журн. – 2007. – № 10. – С. 833–836.

6. Карпов Р.С., Дудко В. А. Атеросклероз. – Томск: STT, 1998. – Т. 2.

7. Карпов Ю.А. Ишемическая болезнь сердца в сочетании с артериальной гипертонией: особенности течения и выбор терапии // Кардиология. – 2005. – Т. 12. – С. 93–98.

8. Карпова А.А., Рейдер Т.Н. Особенности поражения коронарного русла у пациентов с мультифокальным атеросклерозом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // The fundamental researches. – 2003. – С. 286.

9. Лупанов В.П. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф //Рос. мед. журн. – 2003. – Т. 11. – № . 6. – С. 50–55.

10. Лутай М.И., Голикова И.П., Слободской В.А. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе // Укр. кардіол. журн. – 2007. – Т. 5. – С. 37–47.

11. Миролюбов Б.М. Все о сосудистой недостаточности // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – № 2. Пенза, 2008. – С. 68–78.

12. Федотова И.В., Аширова С.А., Бобоха М.А., Некрасова М.М. Эпидемиологические исследования болезней системы кровообращения в группе водителей-профессионалов // Рецензируемый медицинский научно-практический журнал «Медицинский альманах». – Н. Новгород, 2012. – № 3 (22), август. – С. 182–185.

13. Челнокова Н.О. Патоморфологические изменения стенки венечных артерий человека в аспекте построения адекватной компьютерной модели гемодинамики / Н.О. Челнокова, Г.Н. Маслякова, Н.В. Островский // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 4 (24). Пенза, 2012. – С. 56–64.

14. Шилов А.М. Некоторые особенности патогенеза ишемической болезни сердца // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. – № . 9. – С. 48–53.

15. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian guidelines (4th ed.).Systemic hypertensions 2010; 3: 5–26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5–26).

16. Diagnostics and correction of a lipid exchange with the purpose of prevention and atherosclerosis treatment. Russian guidelines (5th ed.). – M., 2012. Committee of experts. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). – М., 2012. Комитет экспертов).

17. National clinical guidelines of cardiovascular prevention. Moscow, 2011: 33–37. Russian (Национальные клинические рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. – М., 2011; 33–7).

18. Oganov R.G. Risk factors of cardiovascular disease. Cardiology, a guide for physicians (edited Oganov R.G., Fomina I.G.), Moscow 2004: 23–53. Russian (Оганов Р.Г. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (п/ред. Оганова Р.Г., Фоминой И.Г.) Кардиология. Руководство для врачей. М.: 2004; 23–53).

19. Prescott E., Hippe M., Schnohr P., et al. Smoking and risk in the European Union: comparing education and income // Prev Med. – 2005. – № 40. – P. 756–64.

20. Stern M., Fatehi P., Williams K., et al. Predicting future cardiovascular disease // Diabetes Care. – 2002. – № 25. – P. 1851–6.

References

1. Aronov D.M., lupanova B. N. Some aspects of the pathogenesis of atherosclerosis // Journal of Atherosclerosis and dyslipidemia no. 1, 2011. M:2011. pp. 48–56.

2. Vashchenko I.S., Chebotareva That Is, The Contribution Of N.N. Anichkov in the creation of cholesterol model of atherosclerosis // Bulletin of medical Internet conferences. – Limited liability company Science and innovations, Saratov, 2012. T. 2. no. 11. Queen E. F., Kuchin K.C. Early diagnosis of the metabolic syndrome as prevention of cardiovascular diseases // Peer-reviewed medical scientific-practical journal Medical journal, N. Novgorod, no. 2 (26), may, 2013. pp. 175–177.

3. Ginzburg M.M., Krjukov N.N. Ozhirenie // Vlijanie na razvitie metabolicheskogo sindroma. Profilaktika i lechenie. 2002. pp. 39–47.

4. Efremenko Ju.R., Kontorshhikova K.N., Koroleva E.F., Kuchin K.V. Rannjaja diagnostika metabolicheskogo sindroma kak profilaktika razvitija serdechno-sosudistyh zabolevanij. // Recenziruemyj medicinskij nauchno-prakticheskij zhurnal «Medicinskij al'manah». N. Novgorod, 2013. no. 2 (26), maj. pp. 175–177.

5. Zakharov centuries Atherosclerosis, cerebral and peripheral arteries: issues therapy // Rus. the honey. journal. 2007. no. 10. pp. 833–836.

6. Karpov R.S., Dudko Century A. Atherosclerosis // Tomsk: STT. 1998. T. 2.

7. Karpov Y.A. Coronary heart disease in combination with arterial hypertension: current and selection of therapy // Cardiology. 2005. So 12. pp. 93–98.

8. Karpov A.A., Rader, T.N. Features of coronary lesion in patients with multifocal atherosclerosis in combination with chronic obstructive pulmonary disease // The fundamental researches. 2003. pp. 286.

9. Lupanova B.N. Obesity as a risk factor for%2The role of endothelial dysfunction, inflammation and dyslipidemia in atherogenesis // Ukr. cardol. Journe. 2007. no 5. pp. 37–47.

10. Lutaj M.I., Golikova I.P., Slobodskoj V.A. Rol' disfunkcii jendotelija, vospalenija i dislipidemii v aterogeneze // Ukr. kardiol. zhurn. 2007. T. 5. pp. 37–47.

11. Mirolyubov B.M. All about vascular insufficiency / news of higher educational institutions. The Volga region. Medical science. 2008. no. 2. Penza, 2008. pp. 68–78.

12. Fedotov I.C., Ashirova S.A., Bobka M.A., Nekrasov M.M. Epidemiological study of diseases of the circulatory system inPathological changes of the walls of the coronary arteries of man in the aspect of building an adequate computer model of hemodynamics / N.O. PH, N. Maslyakov, N. Century Ostrovsky // news of higher educational institutions. The Volga region. Medical science. 2012. no. 4 (24). pp. 56–64.

13. Chelnokova N.O. Patomorfologicheskie izmenenija stenki venechnyh arterij cheloveka v aspekte postroenija adekvatnoj komp'juternoj modeli gemodinamiki / N.O. Chelnokova, G.N. Masljakova, N.V. Ostrovskij // Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki. 2012. no. 4 (24). Penza, 2012. pp. 56–64.

14. Shilov A.M. Some features of the pathogenesis of coronary heart disease // Russian medical journal. 2007. So 15. no. 9. pp. 48–53.

15. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian guidelines (4th ed.).Systemic hypertensions 2010; 3: 5–26. Russian (Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). Systemic hypertension 2010; 3: 5–26).

16. Diagnostics and correction of a lipid exchange with the purpose of prevention and atherosclerosis treatment. Russian guidelines (5th ed.). M., 2012. Committee of experts. Russian (Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations (V revision). M.: 2012. The Committee of experts).

17. National clinical guidelines of cardiovascular prevention. Moscow 2011: 33–37. Russian (National clinical guidelines for cardiovascular prevention. M., 2011; 33–7).

18. Oganov R.G. Risk factors of cardiovascular disease. Cardiology, a guide for physicians (edited Oganov R.G., I.G. Fomina), Moscow 2004: 23–53. Russian (Oganov, R. risk Factors for cardiovascular disease (p/Ed. Oganova, R., I. Fomina,) Cardiology. A guide for physicians. M 2004; 23–53).

19. Prescott E., Hippe M., Schnohr P., et al. Smoking and risk in the European Union: comparing education and income. Prev Med 2005; 40: 756–64.

20. Stern M., Fatehi p, Williams K., et al. Predicting future cardiovascular disease. Diabetes Care 2002; 25:1851–6.

Рецензенты:

Микуляк Н.И., д.м.н., зав. кафедрой «Физиология человека», ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза;

Рахматуллов Ф.К., д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Внутренние болезни», ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 28.11.2014.

(http://www.rae.ru/fs/)

В журнале «Фундаментальные исследования» в соответствующих разделах публикуются научные обзоры, статьи проблемного и фундаментального характера по следующим направлениям.

1. Архитектура
2. Биологические науки
3. Ветеринарные науки
4. Географические науки
5. Геолого-минералогические науки
6. Искусствоведение
7. Исторические науки
8. Культурология
9. Медицинские науки
10. Педагогические науки
11. Политические науки
12. Психологические науки
13. Сельскохозяйственные науки
14. Социологические науки
15. Технические науки
16. Фармацевтические науки
17. Физико-математические науки
18. Филологические науки
19. Философские науки
20. Химические науки
21. Экономические науки
22. Юридические науки

При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.

1. Заглавие статей должны соответствовать следующим требованиям:

– заглавия научных статей должны быть информативными (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных);

– в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения;

– в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций с русского языка, кроме непереводимых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводимый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых международных систем транслитерации (см. далее раздел «Правила транслитерации»)

Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит
А	A	**З**	Z	**П**	P	**Ч**	CH
Б	B	**И**	I	**Р**	R	**Ш**	SH
В	V	**й**	Y	**С**	S	**Щ**	SCH
Г	G	**К**	K	**Т**	T	**Ъ, Ь**	опускается
Д	D	**Л**	L	**У**	U	**Ы**	Y
Е	E	**М**	M	**Ф**	F	**Э**	E
Ё	E	**Н**	N	**Х**	KH	**Ю**	YU
Ж	ZH	**О**	O	**Ц**	TS	**Я**	YA

На сайте http://www.translit.ru/ можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

3. В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы, сведения о рецензентах. Не допускаются обозначения в названиях статей: сообщение 1, 2 и т.д., часть 1, 2 и т.д.

4. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст после абзаца с первой ссылкой на нее.

5. Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Каждый рисунок должен иметь подпись (под рисунком), в которой дается объяснение всех его элементов. Для построения графиков и диаграмм следует использовать программу Microsoft Office Excel. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной

статьи – не менее 5 и не более 15 источников. Для научного обзора – не более 50 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008.

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники

Новые требования к оформлению списка литературы на английском языке (см. далее раздел «ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

7. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков, шрифт 12 Times New Roman, интервал – 1,5, поля: слева, справа, верх, низ – 2 см), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы. Публикация статьи, превышающей объем в 8 страниц, возможна при условии доплаты.

8. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

9. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках. Новые требования к резюме (см. далее раздел «АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТ 7.9-95 – 850 знаков, не менее 10 строк). Реферат объемом не менее 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты. Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт – полужирный, размер шрифта – 10 пт. **Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовок (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.**

10. Обязательное указание места работы всех авторов. (Новые требования к англоязычному варианту – см. раздел «НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ), их должностей и контактной информации.

11. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

12. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

13. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

14. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

15. Статьи могут быть представлены в редакцию двумя способами:

- **Через «личный портфель» автора**
- **По электронной почте edition@rae.ru**

Работы, поступившие через «Личный ПОРТФЕЛЬ автора» публикуются в первую очередь

Взаимодействие с редакцией посредством «Личного портфеля» позволяет в режиме on-line представлять статьи в редакцию, добавлять, редактировать и исправлять материалы, оперативно получать запросы из редакции и отвечать на них, отслеживать в режиме реального времени этапы прохождения статьи в редакции. Обо всех произошедших изменениях в «Личном портфеле» автор дополнительно получает автоматическое сообщение по электронной почте.

Работы, поступившие по электронной почте, публикуются в порядке очереди по мере рассмотрения редакцией поступившей корреспонденции и осуществления переписки с автором.

Через «Личный портфель» или по электронной почте в редакцию одномоментно направляется полный пакет документов:

- *материалы статьи;*
- *сведения об авторах;*
- *копии двух рецензий докторов наук (по специальности работы);*
- *сканированная копия сопроводительного письма (подписанное руководителем учреждения) – содержит информацию о тех документах, которые автор высылает, куда и с какой целью.*

Правила оформления сопроводительного письма.

Сопроводительное письмо к научной статье оформляется на бланке учреждения, где выполнялась работа, за подписью руководителя учреждения.

Если сопроводительное письмо оформляется не на бланке учреждения и не подписывается руководителем учреждения, оно должно быть **обязательно** подписано всеми авторами научной статьи.

Сопроводительное письмо **обязательно** (!) должно содержать следующий текст.

Настоящим письмом гарантируем, что опубликование научной статьи в журнале «Фундаментальные исследования» не нарушает ничьих авторских прав. Автор (авторы) передает на неограниченный срок учредителю журнала неисключительные права на использование научной статьи путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала.

Автор (авторы) несет ответственность за неправомерное использование в научной статье объектов интеллектуальной собственности, объектов авторского права в полном объеме в соответствии с действующим законодательством РФ.

Автор (авторы) подтверждает, что направляемая статья негде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания.

Также удостоверяем, что автор (авторы) согласен с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией журнала «Фундаментальные исследования», опубликованными и размещенными на официальном сайте журнала.

Сопроводительное письмо сканируется и файл загружается в личный портфель автора (или пересылается по электронной почте – если для отправки статьи не используется личный портфель).

• копия экспертного заключения – содержит информацию о том, что работа автора может быть опубликована в открытой печати и не содержит секретной информации (подпись руководителя учреждения). Для нерезидентов РФ экспертное заключение не требуется;

• копия документа об оплате.

Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

Редакция убедительно просит статьи, размещенные через «Личный портфель», не отправлять дополнительно по электронной почте. В этом случае сроки рассмотрения работы удлиняются (требуется время для идентификации и удаления копий).

16. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора (первого автора).

17. В конце каждой статьи указываются сведения о рецензентах: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город, рабочий телефон.

18. Журнал издается на средства авторов и подписчиков.

19. Представляя текст работы для публикации в журнале, автор гарантирует правильность всех сведений о себе, отсутствие плагиата и других форм неправоверного заимствования в рукописи произведения, надлежащее оформление всех заимствований текста, таблиц, схем, иллюстраций. Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений.

Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редакцию, принимает личную ответственность за оригинальность исследования, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.

Плагиатом считается умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или мыслей или искусства или изобретения. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве таковых может повлечь за собой юридическую ответственность Автора.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

Редакция оставляет за собой право направлять статьи на дополнительное рецензирование. В этом случае сроки публикации продлеваются. Материалы дополнительной экспертизы предъявляются автору.

20. Направление материалов в редакцию для публикации означает согласие автора с приведенными выше требованиями.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 615.035.4

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДА ТИТРАЦИИ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

[1]Шварц Ю.Г., [1]Артанова Е.Л., [1]Салеева Е.В., [1]Соколов И.М.

[1]ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

Проведен анализ взаимосвязи особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина и клинических характеристик у больных фибрилляцией предсердий. Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированная в процессе титрования. При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий его терапевтическая доза, длительность ее подбора и колебания при этом МНО, зависят от следующих клинических факторов – инсульты в анамнезе, наличие ожирения, поражения щитовидной железы, курения, и сопутствующей терапии, в частности, применение амиодарона. Однако у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функционального класса сердечной недостаточности и наличия стенокардии напряжения. По данным непараметрического корреляционного анализа изучаемые нами характеристики периода подбора терапевтической дозы варфарина не были значимо связаны между собой.

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий, международное нормализованное отношение (МНО)

CHARACTERISTICS OF THE PERIOD DOSE TITRATION WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. RELATIONSHIP WITH CLINICAL FACTORS

[1]Shvarts Y.G., [1]Artanova E.L., [1]Saleeva E.V., [1]Sokolov I.M.

[1]Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

We have done the analysis of the relationship characteristics of the individual selection of therapeutic doses of warfarin and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation. Following characteristics of the period of selection of a dose were considered: a definitive therapeutic dose of warfarin in mg, duration of selection of a dose in days and the maximum value of the international normalised relation (INR), registered in the course of titration. Therapeutic dose of warfarin, duration of its selection and fluctuations in thus INR depend on the following clinical factors – a history of stroke, obesity, thyroid lesions, smoking, and concomitant therapy, specifically, the use of amiodarone, in cases of appointment of warfarin in patients with atrial fibrillation. However at patients with combination Ischemic heart trouble and atrial fibrillation it is not established essential dependence of features of selection of a dose of warfarin from such characteristics, as a sex, age, quantity of accompanying diseases, presence of cholelithic illness, a diabetes of II type, duration of an arrhythmia, firmness of fibrillation of auricles, a functional class of warm insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системные эмболии [4]…

Список литературы

1….

References

1…

Рецензенты: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город.

Единый формат оформления пристатейных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»
(Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы на русском языке)

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т.В. К логике социальных наук // Вопр. философии. – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T.P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // Теплофизика и аэромеханика. – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369–385.

Кузнецов А.Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке. – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340–342.

Монографии:

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305–412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Сарат. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Сарат. ун-та, 1999. – 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.UJ. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. –18 с.

Диссертации

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит, наук. – М., 2002. – С. 54–55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион, конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьинских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

Интернет-документы:

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 20052007. URL:

http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

http://www.oim.ru/reader.asp7nomers 366 (дата обращения: 17.04.07).

http://www.nlr.ru/index.html (дата обращения: 20.02.2007).

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121 .html (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е.У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А.В. Колчака: сайт. – URL: http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm (дата обращения 23.08.2007).

Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы на латинице:

На библиографические записи на латинице не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «–»).

Составляющими в библиографических ссылках являются фамилии всех авторов и названия журналов.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin*., 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

П р и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www. ascusc.org/ jcmc/vol5/ issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi*» (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [*Ot katastrofy k vozrozhdeniju: prichiny i posledstvija razrushenija SSSR*]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friktsionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: http://www.scribd.com/doc/1034528/ (accessed 7 February 2011)

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Научное направление работы. Для мультидисциплинарных исследований указываются не более 3 научных направлений.

Класс статьи: оригинальное научное исследование, новые технологии, методы, фундаментальные исследования, научный обзор, дискуссия, обмен опытом, наблюдения из практики, практические рекомендации, рецензия, лекция, краткое сообщение, юбилей, информационное сообщение, решения съездов, конференций, пленумов.

Научная новизна: 1) Постановка новой проблемы, обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности 2) Фактическое подтверждение собственной концепции, теории 3) Подтверждение новой оригинальной заимствованной концепции 4) Решение частной научной задачи 5) Констатация известных фактов

Оценка достоверности представленных результатов.

Практическая значимость. Предложены: 1) Новые методы 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые препараты, вещества, механизмы, технологии, результаты их апробации 4) Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации 5) Практических целей не ставится.

Формальная характеристика статьи.

Стиль изложения − хороший, (не) требует правки, сокращения.

Таблицы − (не) информативны, избыточны.

Рисунки − приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статья актуальна, обладает научной и практической новизной, рекомендуется для печати.

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и звание, должность, сведения об учреждении (название с указанием ведомственной принадлежности), адрес, с почтовым индексом, номер, телефона и факса с кодом города).

Дата Подпись

Подлинность подписи рецензента подтверждаю: Секретарь

Печать учреждения

ПРАВИЛА ТРАНСЛИТЕРАЦИИ

Произвольный выбор транслитерации неизбежно приводит к многообразию вариантов представления фамилии одного автора и в результате затрудняет его идентификацию и объединение данных о его публикациях и цитировании под одним профилем (идентификатором – ID автора)

Представление русскоязычного текста (кириллицы) по различным правилам транслитерации (или вообще без правил) ведет к потере необходимой информации в аналитической системе SCOPUS.

НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ

Использование общепринятого переводного варианта названия организации является наиболее предпочтительным. Употребление в статье официального, без сокращений, названия организации на английском языке позволит наиболее точно идентифицировать принадлежность авторов, предотвратит потери статей в системе анализа организаций и авторов. Прежде всего, это касается названий университетов и других учебных заведений, академических и отраслевых институтов. Это позволит также избежать расхождений между вариантами названий организаций в переводных, зарубежных и русскоязычных журналах. Исключение составляют не переводимые на английский язык наименований фирм. Такие названия, безусловно, даются в транслитерированном варианте.

Употребление сокращений или аббревиатур способствует потере статей при учете публикаций организации, особенно если аббревиатуры не относятся к общепринятым.

Излишним является использование перед основным названием принятых в последние годы составных частей названий организаций, обозначающих принадлежность ведомству, форму собственности, статус организации («Учреждение Российской академии наук…», «Федеральное государственное унитарное предприятие…», «ФГОУ ВПО…», «Национальный исследовательский…» и т.п.), что затрудняет идентификацию организации.

В свете постоянных изменений статусов, форм собственности и названий российских организаций (в т.ч. с образованием федеральных и национальных университетов, в которые в настоящее время вливаются большое количество активно публикующихся государственных университетов и институтов) существуют определенные опасения, что еще более усложнится идентификация и установление связей между авторами и организациями. В этой ситуации **желательно в статьях указывать полное название организации**, включенной, например, в федеральный университет, **если она сохранила свое прежнее название.** В таком случае она будет учтена и в своем профиле, и в профиле федерального университета:

Например, варианты Таганрогский технологический институт Южного федерального университета:

Taganrogskij Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal’nogo Universiteta;

Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором, запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по

объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100-250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

– информативными (не содержать общих слов);
– оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
– содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
– структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
– «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
– компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, изобилуют общими ничего не значащими словами, увеличивающими объем, но не способствующими раскрытию содержания и сути статьи. А еще чаще объем аннотации составляет всего несколько строк (3-5). При переводе аннотаций не используется англоязычная специальная терминология, что затрудняет понимание текста зарубежными специалистами. В зарубежной БД такое представление содержания статьи совершенно неприемлемо.

Опыт показывает, что самое сложное для российского автора при подготовке аннотации – представить кратко результаты своей работы. Поэтому одним из проверенных вариантов аннотации является краткое повторение в ней структуры статьи, включающей введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение. Такой способ составления аннотаций получил распространение и в зарубежных журналах.

В качестве помощи для написания аннотаций (рефератов) можно рекомендовать, по крайней мере, два варианта правил. Один из вариантов – российский ГОСТ 7.9-95 «Реферат и аннотация. Общие требования», разработанные специалистами ВИНИТИ.

Второй – рекомендации к написанию аннотаций для англоязычных статей, подаваемых в журналы издательства Emerald (Великобритания). При рассмотрении первого варианта необходимо учитывать, что он был разработан, в основном, как руководство для референтов, готовящих рефераты для информационных изданий. Второй вариант – требования к аннотациям англоязычных статей. Поэтому требуемый объем в 100 слов в нашем случае, скорее всего, нельзя назвать достаточным. Ниже приводятся выдержки из указанных двух вариантов. Они в значительной степени повторяют друг друга, что еще раз подчеркивает важность предлагаемых в них положений. Текст ГОСТа незначительно изменен с учетом специфики рефератов на английском языке.

КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ АВТОРСКИХ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИЙ, РЕФЕРАТОВ К СТАТЬЯМ)
(подготовлены на основе ГОСТ 7.9-95)

Авторское резюме ближе по своему содержанию, структуре, целям и задачам к реферату. Это –краткое точное изложение содержания документа, включающее основные фактические сведения и выводы описываемой работы.

Текст авторского резюме (в дальнейшем – реферата) должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, отличаться убедительностью формулировок.

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТу – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат включает следующие аспекты содержания статьи:

– предмет, тему, цель работы;
– метод или методологию проведения работы;
– результаты работы;
– область применения результатов;
– выводы.

Последовательность изложения содержания статьи можно изменить, начав с изложения результатов работы и выводов.

Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи.

Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке).

В тексте реферата на английском языке следует применять терминологию, характерную для иностранных специальных текстов. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата.

В тексте реферата следует применять значимые слова из текста статьи.

Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных (в том числе в англоязычных специальных текстах), применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе СИ.

Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию, причем нумерация формул в реферате может не совпадать с нумерацией формул в оригинале.

В реферате не делаются ссылки на номер публикации в списке литературы к статье.

Объем текста реферата в рамках общего положения определяется содержанием документа (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением).

ВЫДЕРЖКА ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ АВТОРАМ ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА EMERALD

(http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm)

Авторское резюме (реферат, abstract) является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер, которое публикуется в отрыве от основного текста и, следовательно, само по себе должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Оно должно излагать существенные факты работы, и не должно преувеличивать или содержать материал, который отсутствует в основной части публикации.

Авторское резюме выполняет функцию справочного инструмента (для библиотеки, реферативной службы), позволяющего читателю понять, следует ли ему читать или не читать полный текст.

Авторское резюме включает:

1. Цель работы в сжатой форме. Предыстория (история вопроса) может быть приведена только в том случае, если она связана контекстом с целью.

2. Кратко излагая основные факты работы, необходимо помнить следующие моменты:

– необходимо следовать хронологии статьи и использовать ее заголовки в качестве руководства;

– не включать несущественные детали (см. пример «Как не надо писать реферат»);

– вы пишете для компетентной аудитории, поэтому вы можете использовать техническую (специальную) терминологию вашей дисциплины, четко излагая свое мнение и имея также в виду, что вы пишете для международной аудитории;

– текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example»,» the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать один из другого;

– необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т.е. «The study tested», но не «It was tested in this study» (частая ошибка российских аннотаций);

– стиль письма должен быть компактным (плотным), поэтому предложения, вероятнее всего, будут длиннее, чем обычно.

П р и м е р ы , как не надо писать реферат, приведены на сайте издательства (**http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=3&**). Как видно из примеров, не всегда большой объем означает хороший реферат.

На сайте издательства также приведены примеры хороших рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи)

http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESSID=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники.

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, следовательно (по цепочке) –организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д. Из чего следует, что наиболее значимыми составляющими в библиографических ссылках являются фамилии авторов и названия журналов. Причем для того, чтобы все авторы публикации были учтены в системе, необходимо в описание статьи вносить всех авторов, не сокращая их тремя, четырьмя и т.п. Заглавия статей в этом случае дают дополнительную информацию об их содержании и в аналитической системе не используются, поэтому они могут опускаться.

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry,* 2008, no. 11, pp. 54–57.

Такая ссылка позволяет проводить анализ по авторам и названию журнала, что и является ее главной целью.

Ни в одном из зарубежных стандартов на библиографические записи не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «–»).

В Интернете существует достаточно много бесплатных программ для создания общепринятых в мировой практике библиографических описаний на латинице.

Ниже приведены несколько ссылок на такие сайты:

http://www.easybib.com/

http://www.bibme.org/

http://www.sourceaid.com/

При составлении списков литературы для зарубежных БД важно понимать, что чем больше будут ссылки на российские источники соответствовать требованиям, предъявляемым к иностранным источникам, тем легче они будут восприниматься системой. И чем лучше в ссылках будут представлены авторы и названия журналов (и других источников), тем точнее будут статистические и аналитические данные о них в системе SCOPUS.

Ниже приведены примеры ссылок на российские публикации в соответствии с вариантами описанными выше.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin*., 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

П р и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www. ascusc.org/ jcmc/vol5/ issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi*» (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [*Ot katastrofy k vozrozhdeniju: prichiny i posledstvija razrushenija SSSR*]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friktsionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: http://www.scribd.com/doc/1034528/ (accessed 7 February 2011).

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация –перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего выше сказанного можно сформулировать следующее краткое резюме в качестве рекомендаций по составлению ссылок в романском алфавите в англоязычной части статьи и пристатейной библиографии, предназначенной для зарубежных БД:

1. Отказаться от использования ГОСТ 5.0.7. Библиографическая ссылка;

2. Следовать правилам, позволяющим легко идентифицировать 2 основных элемента описаний –авторов и источник.

3. Не перегружать ссылки транслитерацией заглавий статей, либо давать их совместно с переводом.

4. Придерживаться одной из распространенных систем транслитерации фамилий авторов, заглавий статей (если их включать) и названий источников.

5. При ссылке на статьи из российских журналов, имеющих переводную версию, лучше давать ссылку на переводную версию статьи.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

Оплата издательских расходов составляет:

4700 руб. – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через сервис Личный портфель;

5700 руб. – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию по электронной почте без использования сервиса Личного портфеля;

6700 руб. – для оплаты издательских расходов организациями при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию.

Для оформления финансовых документов на юридические лица просим предоставлять ФИО директора или иного лица, уполномоченного подписывать договор, телефон (обязательно), реквизиты организации.

Для членов Российской Академии Естествознания (РАЕ) издательские услуги составляют 3500 рублей (при оплате лично авторами при этом стоимость не зависит от числа соавторов в статье) – при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через сервис Личный портфель.

Просим при заполнении личных данных в Личном портфеле членов РАЕ указывать номер диплома РАЕ.

Оплата от организаций для членов РАЕ и их соавторов – **6700 руб.** при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию.

БАНКОВСКИЕ РЕКВИЗИТЫ:

Получатель: ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания» или ООО «Оргметодотдел АЕ»*

* Иное сокращение наименования организации получателя не допускается. При ином сокращении наименования организации денежные средства не будут получены на расчетный счет организации!!!

ИНН 6453117343
КПП 645301001
р/с 40702810956000004029
Банк получателя: Отделение № 8622 Сбербанка России, г. Саратов
к/с 30101810500000000649
БИК 046311649

Назначение платежа*: Издательские услуги. Без НДС. ФИО автора.

*В случае иной формулировки назначения платежа будет осуществлен возврат денежных средств!

Копия платежного поручения высылается через «Личный портфель автора», по e-mail: edition@rae.ru или по факсу +7 (8452)-47-76-77.

Библиотеки, научные и информационные организации, получающие обязательный бесплатный экземпляр печатных изданий

№	Наименование получателя	Адрес получателя
1.	Российская книжная палата	121019, г. Москва, Кремлевская наб., 1/9
2.	Российская государственная библиотека	101000, г. Москва, ул.Воздвиженка, 3/5
3.	Российская национальная библиотека	191069, г. Санкт-Петербург, ул. Садовая, 18
4.	Государственная публичная научно-техническая библиотека Сибирского отделения Российской академии наук	630200, г. Новосибирск, ул. Восход, 15
5.	Дальневосточная государственная научная библиотека	680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 1/72
6.	Библиотека Российской академии наук	199034, г. Санкт-Петербург, Биржевая линия, 1
7.	Парламентская библиотека аппарата Государственной Думы и Федерального собрания	103009, г. Москва, ул.Охотный ряд, 1
8.	Администрация Президента Российской Федерации. Библиотека	103132, г. Москва, Старая пл., 8/5
9.	Библиотека Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова	119899, г. Москва, Воробьевы горы
10.	Государственная публичная научно-техническая библиотека России	103919, г. Москва, ул.Кузнецкий мост, 12
11.	Всероссийская государственная библиотека иностранной литературы	109189, г. Москва, ул. Николоямская, 1
12.	Институт научной информации по общественным наукам Российской академии наук	117418, г. Москва, Нахимовский пр-т, 51/21
13.	Библиотека по естественным наукам Российской академии наук	119890, г. Москва, ул.Знаменка 11/11
14.	Государственная публичная историческая библиотека Российской Федерации	101000, г. Москва, Центр, Старосадский пер., 9
15.	Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук	125315, г. Москва, ул.Усиевича, 20
16.	Государственная общественно-политическая библиотека	129256, г. Москва, ул.Вильгельма Пика, 4, корп. 2
17.	Центральная научная сельскохозяйственная библиотека	107139, г. Москва, Орликов пер., 3, корп. В
18.	Политехнический музей. Центральная политехническая библиотека	101000, г. Москва, Политехнический пр-д, 2, п.10
19.	Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Центральная научная медицинская библиотека	117418, г. Москва, Нахимовский пр-кт, 49
20.	ВИНИТИ РАН (отдел комплектования)	125190, г. Москва, ул. Усиевича,20, комн. 401.

ЗАКАЗ ЖУРНАЛА «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»

Для приобретения журнала необходимо:
1. Оплатить заказ.
2. Заполнить форму заказа журнала.
3. Выслать форму заказа журнала и сканкопию платежного документа в редакцию журнала по **e-mail: edition@rae.ru.**

Стоимость одного экземпляра журнала (с учетом почтовых расходов):

Для физических лиц – 1150 рублей
Для юридических лиц – 1850 рублей
Для иностранных ученых – 1850 рублей

ФОРМА ЗАКАЗА ЖУРНАЛА

Информация об оплате способ оплаты, номер платежного документа, дата оплаты, сумма	
Сканкопия платежного документа об оплате	
ФИО получателя полностью	
Адрес для высылки заказной корреспонденции индекс обязательно	
ФИО полностью первого автора запрашиваемой работы	
Название публикации	
Название журнала, номер и год	
Место работы	
Должность	
Ученая степень, звание	
Телефон указать код города	
E-mail	

Образец заполнения платежного поручения:

Получатель ИНН 6453117343 КПП 645301001 ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания	Сч. №	40702810956000004029
Банк получателя Отделение № 8622 Сбербанка России, г. Саратов	БИК	046311649
	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.