

№ 4 (99) 2011

Выпуск 13

НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1995 г.

**Журнал входит
в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий,
выпускаемых в Российской Федерации,
в которых рекомендуется публикация
основных результатов диссертаций
на соискание ученых степеней
доктора и кандидата наук**

Учредитель:

Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Белгородский государственный университет»

Издатель:

Белгородский государственный
университет.
Издательство БелГУ

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору за соблюдением
законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охраны культурного наследия
Свидетельство о регистрации средства массовой
информации ПИ № ФС 77-21121 от 19 мая 2005 г.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
ЖУРНАЛА**

Главный редактор

Дятченко Л.Я.
ректор Белгородского государственного
университета, доктор социологических наук,
профессор

Зам. главного редактора

Пересыпкин А.П.
проректор по научной работе
Белгородского государственного
университета, кандидат педагогических
наук

Ответственные секретари

Московкин В.М.
доктор географических наук, профессор
кафедры мировой экономики
Белгородского государственного
университета

Кролевецкая Е.Н.
кандидат педагогических наук,
доцент кафедры педагогики Белгородского
государственного университета

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
СЕРИИ ЖУРНАЛА**

Председатель редколлегии

Дятченко Л.Я.
ректор Белгородского государственного
университета, доктор социологических наук,
профессор

Главный редактор

Ефремова О.А.
доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный
университет)

Заместитель главного редактора

Должиков А.А.
доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный
университет)

Ответственный секретарь

Лебедева О.П.
кандидат медицинских наук, доцент
(Белгородский государственный
университет)

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ

Белгородского государственного университета

Медицина Фармация

Belgorod State University

Scientific bulletin

Medicine Pharmacy

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Молекулярные механизмы нейроиммуноэндокринных эффектов
алкоголя и соматическая патология. **А.Н. Ильницкий,
Н.И. Жернакова, Л.И. Постникова, О.А. Борисов,
Н.М. Позднякова 5**

Клинико-морфологические аспекты рака щитовидной железы.
Т.В. Павлова, И.А. Павлов 13

К вопросу о клинических формах хронических воспалительных
заболеваний легких в педиатрической практике.
В. А. Платонова, А.В. Почивалов, Н.А. Фокина 21

Эндоваскулярное лечение пациентов с заболеваниями сердечно-
сосудистой системы: этапы развития, проблемы и пути их решения.
**И.Б. Коваленко, М.В. Судаков, Н.И. Жернакова,
С.В. Шкодкин, А.А. Должиков, М.И. Бояринцев,
В.В. Фентисов 24**

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Нервно-психические расстройства у детей с атопическим
дерматитом. **К.Ю. Ретюнский, И.В. Соколова 30**

Биоритмологические особенности сенсомоторного реагирования
у девушек. **С.В. Штутова, В.Н. Чичук, Ю.М. Копченкина 35**

Лонгидаза и рефортан в коррекции функциональной активности
перитонеальных макрофагов при остром панкреатите. **В.А. Лазаренко,
А.Л. Локтионов, А.И. Конопля, И.П. Парфенов,
А.Л. Ярош 42**

Корвазан в терапии сочетанной эндокринной и кардиологической пато-
логии: сахарного диабета 2-го типа с гипертонической болезнью и ише-
мической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью.
**П.Г. Кравчун, О.С. Шевченко, Л.Т. Киричек, М.А. Тучинская,
Н.В. Шумова, Л.Г. Кононенко, О.И. Шушлятин 50**

Сравнительная клинико-лабораторная характеристика
факультативно – анаэробной и неклостридиальной анаэробной
инфекции челюстно-лицевой области и шеи. **А.А. Оганесян 57**

Имидж врача психиатра с позиции пациентов психиатрического
стационара. **У.С. Москвитина, В.А. Руженков 66**

Особенности психологического статуса у больных
нейроциркуляторной дистонией. **Ю.А. Байбакова, О.А.Ефремова,
М.И. Кожин 71**

Изучение типологических особенностей гемодинамики организма
студентов нефизкультурного вуза. **Н.Г. Волненко, В.А. Савченко,
Л.Э. Пахомова 75**

Динамика изменения модального класса клеток популяции
костного мозга у больных с острым лимфобластным лейкозом
в период ремиссии. **И.Г. Бозуш, П.И. Шабалкин,
А.С. Ягубов, Т.В. Павлова 80**

ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ

Персонализация первичной медико-санитарной помощи девушкам-
подросткам с учетом полипараметрического анализа индикаторов соци-
ального здоровья. **Ю.И. Журавлев, И.Н. Коломиец,
П.А. Шептун 84**

Механизмы профилактики врожденного и приобретенного
сифилиса у детского населения. **М.А. Иванова,
Н.С. Мальгина, О.В. Поршина 92**

Причинно-следственная связь между нарушениями иммунного статуса
и структурно-функциональными свойствами эритроцитов при хроническом
сальпингоофорите. **Ю.И. Кобелева, А.А. Конопля, М.А. Цуркина,
Е.Г. Романяк, Ж.П. Омаширифа, М.А. Шумакова 97**

Члены редколлегии

Григоренко А.П.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Жернакова Н.И.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Куликовский В.Ф.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Луценко В.Д.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Новиков О.О.

доктор фармацевтических наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Орлова В.С.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Павлова Т.В.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Парфенов И.П.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Пахомов С.П.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Процаев К.И.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Пятакович Ф.А.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Романова Т.А.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Спичак И.В.

доктор фармацевтических наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Трифонов Б.В.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Чефранова Ж.Ю.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Чурносов М.И.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Шапошиников А.А.

доктор биологических наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Оригинал-макет О.А. Ефремова, Н.А. Гапоненко
E-mail: efremova.bgu@gmail.com,
doctor_ol@bk.ru

Подписано в печать 14.03.2011

Формат 60×84/8

Гарнитура Georgia, Impact

Усл. п. л. 26,15

Тираж 1000 экз.

Заказ 27

Подписные индексы в каталоге агентства

«Роспечать» – 81468,

в объединенном каталоге «Пресса России» – 39723

Оригинал-макет подготовлен и тиражирован
в издательстве Белгородского государственного
университета

Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

О целесообразности применения упражнений с задержками дыхания в статическом режиме и других методов психосоматической регуляции на занятиях физической культурой в специальной медицинской группе.

В.А. Малахов 102

Структура телосложения баскетболисток высокой квалификации различных игровых амплуа. **Т.Н. Щеголева, Е.Н. Крикун, Э.Г. Мартиросов 112**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Оценка коррекции L-name и гипоэстроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции препаратом импаза. **А.С. Белоус, А.А. Арустамова, М.В. Покровский, М.В. Корокин, О.С. Гудырев, В.С. Белоус 116**

Исследование дозозависимого характера противовоспалительных и эндотелиопротективных эффектов аторвастатина в эксперименте. **Т.В. Долженкова, В.И. Якушев, А.А. Арустамова, Е.А. Бесхмельницкая, О.С. Гудырев, А.С. Белоус 121**

Тепловая травма: клиника, морфология, способы корреляции.

В.А. Марковская, Т.В. Павлова 127

Влияние оксигенированного ксилита на нейромедиаторный обмен подопытных животных в условиях подострого токсикологического эксперимента. **В.И. Евдокимов, В.А. Телегин 132**

СТОМАТОЛОГИЯ

Применение эластичных полимеров в практике лечения трансверсальных аномалий окклюзии. **И.П. Рыжова, С.И. Бурлуцкая, В.Ю. Денисова, А.С. Яцун 136**

Частота встречаемости и характеристика дефектов и деформаций зубных рядов, обусловленных преждевременной потерей зубов у детей и подростков районных центров Белгородской области.

С.Н. Гонтарев, О.А. Саламатина 142

ГЕНЕТИКА

Изучение популяционно-генетических характеристик генов-кандидатов среди больных хроническим гломерулонефритом. **О.Н. Литовкина, Е.В. Некителова, Е.Н. Крикун, И.С. Полякова, М.И. Чурносов 146**

Изучение роли индекса массы тела в характере ассоциаций генетических полиморфизмов вазоактивных гормонов с показателями артериального давления у женщин в конце беременности. **Е.А. Решетников, Л.Ю. Акулова, И.С. Добродомова, С.П. Пахомов, И.Н. Сорокина, И.С. Полякова, И.В. Батлуцкая М.И. Чурносов 153**

Клинические и морфологические аспекты неразвивающейся беременности при наличии сходных HLA-аллелей в супружеской паре. **А.А. Полякова, А.П. Милованов 160**

ФАРМАЦИЯ

Изучение фенольных соединений листьев сливы колючей (*Prunus spinosa* L.) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. **И.А. Сафонова, В.Я. Яцук 165**

Разработка детской лекарственной формы на основе микрокапсул с метронидазолом. **Н.В. Автина, Д.И. Писарев, И.В. Спичак, Т.А. Панкрушева, О.С. Воронкова 170**

Теоретические аспекты разработки биологически активных добавок в виде скорректированных сиропов. **А.В. Пантюхин, С.В. Райкова, А.А. Архангельская 177**

Реологические исследования пластырной массы с мексидолом.

С.О. Лосенкова, М.А. Огай, А.В. Пантюхин 187

Возможности создания пролонгированных лекарственных форм афобазола (обзор). **Ю.А. Полковникова, Э.Ф. Степанова 190**

Оптимизация технологии льняного масла как основы для получения ряда лекарственных и парафармацевтических средств. **Н.Н. Степанова, Э.Ф. Степанова, Л.С. Ушакова, Л.П. Мыкоц, Л.И. Иванова 194**

РЕКОМЕНДАЦИИ

Улучшение качества подсчета показателей статистики смертности в регионе. **М.А. Степчук, Т.М. Пинкус, С.В. Абрамова 200**

Подходы к ведению больных с первичными иммунодефицитными состояниями. **К.А. Бочарова 203**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Эффективность применения свежесамороженной плазмы при лечении геморрагического васкулита. **О.А. Ефремова, Л.С. Придатчина, Г.А. Расторгуева, М.А. Данкова, Н.А. Губарева 209**

Сведения об авторах 214

Информация для авторов 220

**№ 4 (99) 2011
Issue 13**

SCIENTIFIC REVIEWING JOURNAL

Founded in 1995

The Journal is included into the list of the leading peer-reviewed journals and publications coming out in the Russian Federation that are recommended for publishing key results of the theses for Doktor and Kandidat degree-seekers

Founder:

State educational establishment of higher professional education "Belgorod State University"

Publisher:

Belgorod State University
BSU Publishing house

The journal is registered in Federal service of control over law compliance in the sphere of mass media and protection of cultural heritage

Certificate of registration of mass media
ПН № ФС 77-21121 May, 19, 2005.

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL

Chief editor

Djatchenko L. J.

Rector of Belgorod State University,
doctor of Sociological sciences, professor

Deputy of chief editor

Peresyplin A. P.

Vice-rector for scientific research of Belgorod state university, candidat of pedagogical sciences

Assistant Editor

Moskovkin V.M.

Doctor of geographical sciences, professor of world economy department Belgorod State University

Krolevetskaya E.N.

Candidate of pedagogical sciences,
associate professor of Pedagogics department of Belgorod State University

**EDITORIAL BOARD
OF JOURNAL SERIES**

Chairman of editorial series

L.J. Djatchenko

Rector of Belgorod State University, doctor of sociological sciences, professor

Chief editor

Efremova O.A.

Doctor of Medicine,
Professor (Belgorod State University)

Deputy of chief editor

Dolzhikov A.A.

Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Responsible secretary

Lebedeva O.P.

Candidate of Medical Science
(Belgorod State University)

Members of editorial board

Grigorenko A.P.

Doctor of of Medical Science, Professor
(Belgorod State University)

**Belgorod State University
Scientific bulletin
Medicine Pharmacy**

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ

Белгородского государственного университета

Медицина Фармация

CONTENTS

REVIEWS

Molecular mechanisms of neuroimmunoendocrine effects of alcohol.

A.N. Ivnitski, N.I. Zhernakova, L.I. Postnikova, O.A. Borisov, N.M. Pozdnyakova 5

Clinico-morphological aspects of a thyroid gland cancer. **T.V. Pavlova, I.A. Pavlov 13**

To the issue of clinical forms of chronic inflammatory pulmonary diseases in children. **V.A. Platonova, A.V. Pochivalov, N.A. Fokina 21**

Endovascular treatment of patients with diseases of cardiovascular system: development stages, problems and the ways of their solving. **I. B. Kovalenko, M.V. Sudakov, N.I. Zhernakova, S.V. Shkodkin, A.A. Dolzhikov, M.I. Boyarincev, V.V. Fentisov 24**

CLINICAL MEDICINE

Neuropsychical disorders in rather-age aspect at children with atopic dermatitis. **K.Yu. Retyunskiy, I.V. Sokolova 30**

Biorhythmic specialities of women's sensomotoric reactions.

S.V. Shutova, V.N. Chichuk, Y.M. Kopchenkina 35

Longidaza and refortan in correction of functional activity of peritoneal macrophages at the acute pancreatitis. **V.A. Lazarenko, A.L. Loktionov, A.I. Konoplya, I.P. Parfenov, A.L. Yarosh 42**

Corvasan in therapy of complex endocrine and cardiological pathology: II type diabetes mellitus with arterial hypertension and ischemic heart disease, complicated by cardiac insufficiency. **P.G. Kravchun, O.S. Shevchenko, L.T. Kirichek, M.A. Tuchinskaya, N.V. Shumova, L.G. Kononenko, O.I. Shushleapin 50**

Comparative clinical and laboratory optional features – anaerobic and nonclostridial anaerobic infection of maxillofacial and neck. **A.A. Oganesyan 57**

Image of the psychiatrist from the position of patients psychiatric hospital. **U.S. Moskvitina, V.A. Ruzhenkov 66**

Psychological and immunologic personality status of patients with neurocirculatory dystonia. **U.A. Baibackova, O.A. Efremova, M.I. Kojin 71**

The studying of features of the haemodynamics of students. **N.G. Volnenko, V.A. Savchenko, L.A. Pakhomova 75**

Dynamics of change of the modal class population of bone marrow cells in patients with acute lymphoblastic leukemia in stage of remission.

I.G. Bogush, P.I. Shabalkin, A.S. Yagubov, T.V. Pavlova 80

HEALTH-PRESERVATION

Personification of primary medicosanitary care of female adolescents taking into account polyparametric analysis of indicators of social health. **Y.I. Zhuravlev, I.N. Kolomic, P.A. Sheptun 84**

Mechanisms of preventive maintenance of the congenital and acquired syphilis at the children's population. **M.A. Ivanova, N.S. Maligina, O.V. Porshina 92**

Relationship of cause and effect between disturbances of the immune status both structural and functional properties of erythrocytes at the chronic salpingoophoritis. **Y.I. Kobeleva, A.A. Konoplya, M.A. Curkina, E.G. Romanyak, G.P. Omasharifja, M.A. Shumakova 97**

About the inadmissibility of some breathing exercises with recuperation orientation, delays in static regime and other methods of psychophysical regulation in physical education in special medicinal group. **V.A. Malachov 102**

Zhernakova N.I.
Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Kulikovsky V.F.
Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Lutsenko V.D.
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Novikov O.O.
Doctor of Pharmacy,
Professor (Belgorod State University)

Orlova V.S.
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Pavlova T.V.
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Parfenov I.P.
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Pachomov S.P.
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Proshchaev K.I.
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Pjatakovich F.A.
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Romanova T.A.
Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Spichak I.V.
Doctor of Pharmacy,
Professor (Belgorod State University)

Triphonov B.V.
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Chephranova Z.Y.
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Churnosov M.I.
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Shaposhnikov A.A.
Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Dummy layout by *O.A. Efremova*,
N.A. Gaponenko
e-mail: efremova.bgu@gmail.com,
doctor_ol@bk.ru

Passed for printing .03.2011
Format 60×84/8
Typeface Georgia, Impact
Printer's sheets 26,15
Circulation 1000 copies
Order 27

Subscription reference in Rospechat' agency
catalogue – 81468,
In joint catalogue «Pressa Rossii» – 39723

Dummy layout is replicated at Belgorod State
University Publishing House
Address: 85, Pobedy str., Belgorod, Russia,
308015

Structure of the constitution of basketball players of high qualification of various
game roles. *T.I. Shegoleva, E.N. Krikun, E.G. Martirosov* 112

EXPERIMENTAL MEDICINE

Correction of L-name and hypoestrogen-induced endothelial dysfunction by a
preparation impaza. *A.S. Belous, A.A. Arustamova, M.V. Pokrovsky,*
M.V. Korokin, O.S. Gudyrev, V.S. Belous 116

Research of addicted to a dose character of anti-inflammatory and endotheliopro-
tective effects of atorvastatin in experiment. *T.V. Dolzhenkova,*
V.I. Yakushev, A.A. Arustamova, E.A. Beshmel'nitsyna, O.S. Gudyrev,
A.S. Belous 121

Heat injury: clinics, morphology, methods of correlation. *V.A. Markovskaya,*
T.V. Pavlova 127

Effect of oxyethyl xlyose on neurotransmitter metabolism in test animals under
subacute toxicologic experiment. *V.I. Evdokimov, V.A. Telegin* 132

STOMATOLOGY

Application of elastic polymers in practice of treatment of transversal anomalies
occlusion. *I.P. Ryzhova, S.I. Burlutskaya, V.Y. Denisova,*
A.S. Yatsun 136

Prevalence and characteristics of defects and dental arch deformation, caused
by premature loss of teeth in children and adolescents in regional centers
of Belgorod region. *S.N. Gontarev, O.A. Salamatina* 142

GENETICS

Study of population genetic-characteristics of candidate genes among patients
with chronic glomerulonephritis. *O.N. Litovkina, E.V. Nekipelova,*
E.N. Krikun, I.S. Polyakova, M.I. Churnosov 146

Studying the role of body mass index in the nature of association of genetic poly-
morphisms of vasoactive hormones in blood pressure in women in late pregnancy.
M.I. Churnosov, I.N. Sorokina, I.N. Lependina,
I.S. Polyakova, A.V. Verzilina 153

Clinical and morphological aspects of non-progressive pregnancy in the presence
of similar HLA-alleles in a married couple. *A.A. Polyakova,*
A.P. Milovanov 160

PHARMACY

Studying of phenolic compounds of prunus spinosa L. leaves by highly progressive
liquid chromatography-method. *I.A. Safonova, V.Y. Yatzuk* 165

Development of children's medical form based on metronidazol microcapsules.
N.V. Avtina, D.I. Pisarev, I.V. Spichak, T.A. Pankrusheva,
O.S. Voronkova 170

Theoretical aspects of biologically active additives development in the form
of corrected syrups. *A.V. Pantjuhin, S.V. Rajkova,*
A.A. Arkhangel'skay 177

Rheological research of emplastic mass with mexidol. *S.O. Losenkova,*
M.A. Ogaj, A.V. Pantjuhin 187

Possibilities of application of the afobazole prolonged dosage forms.
Y.A. Polkovnikova, E.Ph. Stepanova 190

Optimization of the flax-seed oil technology as the basis for development
of a number of medicinal and parapharmaceutical dosage forms.
N.N. Stepanova, E.F. Stepanova, L.S. Ushakova, L.P. Mykots,
L.I. Ivanova 194

RECOMMENDATIONS

Improving the quality of mortality statistics in the region.
M.A. Stepchuk, T.M. Pinkus, S.V. Abramova 200

The approach to management patients with primary immunodeficiency diseases.
K.A. Bocharova 203

CASE REPORT

The efficiency of fresh frozen plasma at treatment of vasculitis haemorrhagica.
O.A. Efremova, L.S. Pridatchina, G.A. Rastorgueva, M.A. Dankova,
N.A. Gubareva 209

Information about Authors 214

Information for Authors 220

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК. 613.81(26)

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫХ ЭФФЕКТОВ АЛКОГОЛЯ И СОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ

А.Н. Ильницкий¹
Н.И. Жернакова²
Л.И. Постникова³
О.А. Борисов¹
Н.М. Позднякова²

¹⁾ Полоцкий государственный университет

²⁾ Белгородский государственный университет

e-mail: a-ilnitski@yandex.ru

В последние годы развитие получила нейроиммуноэндокринология – наука, изучающая взаимосвязи трех основных регуляторных систем организма – нервной, эндокринной и иммунной посредством регуляторных (сигнальных) молекул. Прикладным аспектом нейроиммуноэндокринологии является изучение влияния ряда экзогенных факторов на организм с позиции изменения гомеостаза сигнальных молекул. В данной статье рассматриваются эффекты и влияния этанола на различные системы органов с точки зрения нейроиммуноэндокринологии. С позиций нейроиммунных взаимодействий этанол наибольшее влияние оказывает на сердечно-сосудистую систему, печень, легкие, систему иммунитета, кровь и гемостаз, суставную систему, центральную нервную систему, регенерацию тканей.

Ключевые слова: нейроиммуноэндокринология, сигнальные молекулы, алкоголь, гомеостаз.

В последние годы бурное развитие получила нейроиммуноэндокринология – наука, изучающая взаимосвязи трех основных регуляторных систем организма – нервной, эндокринной и иммунной посредством регуляторных (сигнальных) молекул. Известно, что в каждом органе имеются нервные, иммунные клетки и клетки диффузной эндокринной системы (APUD-системы), причем все они продуцируют идентичные пептиды и биогенные амины. Это дало основание объединить нейроны, APUD-клетки и иммуноциты в единую диффузную нейроиммуноэндокринную систему.

Прикладным аспектом нейроиммуноэндокринологии является изучение влияния ряда экзогенных факторов на организм с позиции изменения гомеостаза сигнальных молекул. В данной статье рассматриваются эффекты и влияния этанола на различные системы органов с точки зрения нейроиммуноэндокринологии [1].

К основным сигнальным молекулам, которые подлежат широкому обсуждению в литературе в плане влияния этанола относят фактор некроза опухолей (TNF-α), интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6).

TNF-α имеет патогенетическое значение как иммуномодулятор, обладает провоспалительным действием, проатерогенным эффектом, вызывает дисфункцию эндотелия, стимулирует экспрессию других провоспалительных цитокинов.

По своему строению TNF-α представляет собой гомотример, который приобретает биологически-активные свойства при связывании с соответствующими мембранными рецепторами. Принято объединять в единую систему TNF-α, мембранную форму рецепторов к нему, растворимую форму рецепторов к TNF-α. Последняя субстанция рассматривается как маркер атеросклеротического поражения сосудов.

IL-1 синтезируется эндотелиальными клетками, макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, глиальными клетками, фибробластами, Т- и В-лимфоцитами. Как сиг-



нальная молекула IL-1 обеспечивает межклеточные взаимодействия, которые в совокупности приводят:

- к формированию воспалительной реакции посредством экспрессии белков острой фазы воспаления в гепатоцитах;
- активации нейтрофилов; воздействию на Т-хелперы и стимуляции, таким образом, каскада провоспалительных субстанций;
- прямому провоспалительному влиянию на эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки и макрофаги;
- усилению адгезии лейкоцитов к эндотелию, обеспечению их миграции через сосудистую стенку;
- к стимуляции экспрессии адгезивных молекул.

IL-6 синтезируется фибробластами, адипоцитами, лимфоцитами, эндотелиоцитами. Этот интерлейкин является одним из мощнейших факторов, вызывающих дисфункцию эндотелия, а также стимулирует синтез белков острой фазы.

С позиций нейроиммунных взаимодействий этанол наибольшее влияние оказывает на сердечно-сосудистую систему, печень, легкие, систему иммунитета, кровь и гемостаз, суставную систему, центральную нервную систему (ЦНС), регенерацию тканей [2].

Этанол и сердечно-сосудистая система. Доказана взаимосвязь между повышенным уровнем TNF- α и атеросклерозом, сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера, метаболическим синдромом и сахарным диабетом II типа. IL-6 достоверно влияет на риск возникновения тромбозомболических осложнений при сердечно-сосудистой патологии. На ранних этапах и небольших дозах этанол обладает протективным эффектом в отношении развития атеросклероза и стабилизации атеросклеротической бляшки за счет снижения продукции этих сигнальных молекул.

При значительном в индивидуальных рамках потреблении этанола включаются прямые механизмы цитотоксического влияния, развиваются электролитные нарушения, активируются аутоиммунные процессы, перекисное окисление липидов, происходит накопление эстерифицированных жирных кислот, развивается кардиодепрессивный эффект эндотоксинов, цитокинов, оксида азота, что в совокупности приводит к развитию алкогольной болезни сердца [3].

Этанол и патология печени. В результате систематического употребления алкоголя наиболее часто наблюдаются стеатоз печени, острый алкогольный гепатит, алкогольный цирроз. Точные патогенетические механизмы повреждения печени этиловым спиртом пока не установлены, хотя известна значительная роль иммунных нарушений и свободнорадикальных процессов.

Постановка диагноза алкогольной болезни печени базируется на данных анамнеза, повышенном содержании маркеров поражения печени, таких как гамма-глутамилтрансфераза, увеличение объема печени, гистологических данных, полученные по результатам биопсии, высоком содержании IgA. Важнейшим пунктом лечения является полное воздержание от приема алкоголя. Для снижения алкогольной зависимости применяются такие препараты как акампосат, налтрексон. На поздних стадиях показана трансплантация печени, при остром гепатите – нутрициальная поддержка, кортикостероиды при отсутствии гастроэнтеральных геморрагий или септического процесса [4].

В последнее время возрастает интерес к генетическим аспектам влияния этанола на печень. TNF- α – ключевой медиатор печеночного некровоспаления, повышение уровня которого ассоциировано с систематическим употреблением алкоголя. Повышенная продукция TNF- α периферическими моноцитами и купферовскими клетками на фоне алкогольной болезни печени, ассоциированная с печеночной функцией и смертностью, продемонстрирована как в эксперименте на животных, так и у пациентов. [5]. Проведено изучение полиморфизма промотера гена TNF- α у 150 больных с алкогольным поражением печени и 145 здоровых добровольцев. У лиц со стеатогепатозом имела место редкая аллель (TNFA-A; G(-238) – A) в позиции 238 по сравнению с группой испытуемых без поражения печени [6].

Одним из механизмов алкогольного повреждения печени является воспаление. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что при хроническом потреблении этанола

имеется провоспалительная активация, но при остром умеренном потреблении имеет место противовоспалительный эффект. При длительной алкоголизации увеличивается базовый уровень нуклеарного фактора карраВ (NF-карраВ) в печени у мышей, при остром потреблении – уменьшается липополисахаридиндуцированная продукция NF-карраВ в печени, а в сыворотке крови индуцируется синтез TNF- α . Моноциты крови больных алкогольным гепатитом продуцируют большие количества TNF- α [7].

Кроме того, TNF- α медирует многие биологические эффекты эндотоксинов. В эксперименте доказано, что TNF- α вызывает повреждение печеночной паренхимы, а также опосредует токсические эффекты гепатотоксина галактозамина. При алкогольной болезни печени часто имеет место эндотоксемия. У 16 пациентов с алкогольным гепатитом и у 16 здоровых добровольцев были определены уровни TNF- α – базальный и липополисахаридиндуцированный. У 8 из 16 больных с алкогольным гепатитом и у 2 здоровых волонтеров имелся высокий уровень активности TNF- α . После липополисахаридной стимуляции при алкогольной болезни отмечалось значимое высвобождение TNF- α , оно было в 2 раза выше по сравнению со здоровыми (25,3 + 3,7 против 10,9 + 2,4 ед в мл). Сделан вывод, что моноциты пациентов с алкогольным поражением печени имеют повышенный уровень спонтанной и липополисахаридиндуцированной продукции TNF- α по сравнению со здоровыми добровольцами. Возможно, метаболические нарушения, повреждение печени при хроническом алкоголизме ассоциированы именно с повышенной продукцией TNF- α [8].

В патогенезе алкогольного поражения печени важную роль играют цитокины, которые продуцируются купферовскими клетками. На модели крыс с алкогольной гепатопатией были определены уровни TNF- α , IL-6, ростовой фактор (TGF β 1). Купферовские клетки были выделены после 10 и 17 дней интрагастрального введения этанола. При этом у крыс развилось фокальное гепатоцеллюлярное повреждение и фиброз печени. Имел место также выраженный оксидативный стресс. Выявлено, что уровни РНК (mRNA) TNF- α и TGF β 1 были повышены на 183% и 204% на десятой неделе и на 231% и 295% на 17 неделе эксперимента. *Ex vivo* высвобождение TNF- α купферовскими клетками оставалось на низких значениях в двух контрольных точках, но клетки печени животных, подверженных воздействию этанола, секретировали больше TNF- α (27.8 +/- 7.6 U на 10 неделе и 40.4 +/- 10.3 U на 17 неделе). Продукция TGF beta 1 была также увеличена на 143% на 10 неделе и на 238% на 17 неделе исследования [9].

Проведено определение уровней TNF- α , IL-1 α , IL-1 β в образцах плазмы 23 пациентов, страдавших острым алкогольным гепатитом при поступлении и после 30 дней пребывания в больнице. При длительном наблюдении выявлено, что 14 пациентов умерло в среднем после 8 месяцев спустя выписки. Повышенный уровень плазменного TNF- α как при поступлении, так и при выписке был ассоциирован со смертельным исходом в 82% случаев. Напротив, отсутствие подъема TNF- α достоверно связано с выживанием в 100% случаев. Уровни TNF- α были в норме у пациентов с хроническим алкоголизмом но без клинически явного гепатита, с алкогольным циррозом печени, у здоровых лиц. Уровень IL-1 α был также достоверно выше при наличии алкогольного гепатита в отличие от IL-1 β . Ни IL-1 α , ни IL-1 β не были ассоциированы с исходом в группе пациентов с острым алкогольным гепатитом. Таким образом, наличие повышенного уровня TNF- α является важным предиктором снижения выживаемости пациентов с острым алкогольным гепатитом [10].

Для установления в какой степени повышенное содержание TNF- α влияет на клиническую симптоматику и осложнения острого алкогольного гепатита проведено проспективное, контролируемое исследование, в ходе которого проведено наблюдение 21 пациента с острым алкогольным гепатитом. Выявлено, что пациенты с алкогольным гепатитом имеют повышенные уровни TNF- α по сравнению со здоровыми лицами. У умерших больных регистрировались более высокие уровни TNF- α в сравнении с выжившими. У больных с алкогольным гепатитом повышение уровня TNF- α коррелировало с подъемом билирубина и креатинина. При алкогольном гепатите отмечались более высокие уровни TNF- α по сравнению с группой лиц с алкогольными циррозами и постоянно употребляющих алкоголь без патологии печени. При нормальной функции почек уровни TNF- α были ниже. Взаимозависимостей между повышением TNF- α и эндотоксинами не выявлено. Таким образом, повышение содержания TNF- α при алко-



гольном гепатите является маркером тяжелого его течения, что подтверждает гипотезу о роли TNF- α в его патогенезе [11].

У пациентов с хроническим алкоголизмом имеется высокий риск развития вирусного гепатита С. У мышей длительное воздействие этанолом было ассоциировано со снижением CD8(+) цитотоксичным Т-лимфоцитарным ответом на иммунизацию HCV антигеном. Кроме того, длительное воздействие алкоголем снижает количество селезеночных дендритных клеток, но не влияет на эндоцитозную активность. Отмечалось также увеличение миелоидной и снижение лимфоидной популяции дендритных клеток. Этанол снижал экспрессию CD40 и CD86 молекул в оставшихся дендритных клетках. Цитокиновый профиль клеток, которые не подвергались воздействию алкоголя, характеризовался увеличением IL-1 β , IL-10 и снижением TNF- α , IL-12, интерферона гамма, IL-6. Таким образом, повреждение дендритных клеток является следствием длительного воздействия этанола, в результате происходит нарушения клеточного иммунного ответа, необходимого для нормального осуществления клиренсовых функций [12].

Рассматривается вопрос взаимоотношения между маркерами фиброгенеза и деградации коллагена у пациентов с и без алкогольной болезнью печени [13].

Ингибирование процессинга TNF- α при остром этаноловом воздействии является следствием влияния на клеточные мембраны, но этот процесс носит обратимый характер [14].

Иммунные медиаторы, в том числе цитокины и факторы роста, ассоциированы с патологическими процессами в печени. Проведено исследование по изучению влияния экзогенного лептина и этанола на патологические процессы при печеночной патологии – продукцию TNF- α , IL-6 и TGF- β 1 *in vivo* and *in vitro*. Спустя 48 часов после воздействия 500 мМ этанола были определены уровни продукции TNF- α , IL-6 и TGF- β 1 в культуре клеток HepG2 у мышей линии линии НСС. Назначение лептина способствовало снижению продукции цитокинов, так же как и совместное назначение лептина и этанола. Сделан вывод, что лептин обладает протективными свойствами и нивелирует аутоиммунные реакции, которые имеют место при алкогольном поражении печени [15].

В настоящее время идет поиск новых препаратов, обладающих гепатопротекторным эффектом. Так, новая субстанция ME3738 – дериват сойсапегенол В, является индуктором IL-6. При этом оно обладает протективными свойствами по сравнению с конканавалином, который способен индуцировать воспаление печени. Имеются данные о том, что IL-6 предупреждает алкогольное поражение печени у мышей. Пероральное назначение ME3738 обладает защитными качествами в плане профилактики алкогольного поражения печени за счет индукции IL-6 [16].

Итак, определено, что цитокины играют роль в развитии осложнений алкогольных гепатитов. TNF- α является одним из основных медиаторов экспериментального повреждения печени, его активность повышается при алкогольном гепатите, также как и активность других цитокинов. С другой стороны, низкое содержание цитокинов важно для нормального протекания процессов регенерации печени. Целями проведения антицитокиновой терапии при алкогольной болезни печени являются: определение времени и типа применения антицитокинового вмешательства, немедленное назначение антител после ингибирования продукции цитокинов; постоянное мониторирование эффектов лечения, в том числе определение содержания цитокинов и функции печени, поддержание на необходимом уровне положительных, полезных эффектов цитокинов при проведении антицитокиновой терапии. Таким образом, проведение антицитокиновой терапии требует осторожного подхода для того, чтобы не подавить их полезные физиологические качества [17].

Этанол и жировая ткань. Белая жировая ткань обладает высоким уровнем метаболической активности, имеет значимую эндокринную функцию, поскольку продуцирует ряд биологически активных пептидов. Так, адипокины контролируют пищевое поведение, энергетический баланс и массу тела (лептин), гомеостаз глюкозы (адипонектин, резистин, адипонутрин), метаболизм липидов (ретинол-связывающий протеин, холестеролэстер трансфер протеин), ангиогенез (сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF), фибринолитическая система (ингибитор активатора плазминогена 1), про- и противовоспалительные эффекты (TNF- α , IL-6), половое развитие и репродукция (лептин). Алкоголь оказывает влияние не только на продукцию указанных факторов, но и на взаимодействие с ними органов-мишеней [18].

Четко доказано, что употребление алкоголя воздействует на гормональные системы, приводит к нефизиологическому повышению / снижению экспрессии генов гормонов, а также рецепторов к ним в периферических тканях. Это может внести дисбаланс в синтез адипокинов и изменить адипокин-чувствительных тканей к ним [19].

Этанол и легкие. TNF- α и оксид азота (NO) опосредуют локальный ответ легких на инфекцию, в основном за счет альвеолярных макрофагов и нейтрофилов. Этанол подавляет внутрилегочное высвобождение TNF- α и NO и наносит повреждение легочным механизмам защиты. Выдвинута гипотеза, что этиловый спирт снижает функцию NO путем ингибирования продукции TNF- α . В результате эксперимента доказано, что этанол вмешивается в регуляцию гена iNOS, что влияет на синтез TNF- α . Острое введение этанола снижает продукцию iNOS на этапе транскрипции и TNF- α на этапе трансляции или высвобождения пептида [20].

Этанол и система крови. Этанол является регулятором продукции TNF- α моноцитами периферической крови, часто индукция его синтеза происходит под влиянием группы факторов – интерферон гамма, дипептид мирамила, липополисахаридами. Дисрегуляция продукции TNF- α этанолом носит дозозависимый характер [21].

Снижение частоты возникновения ИБС под влиянием потребления алкоголя может быть обусловлено, в том числе, за счет активации фибринолиза, что снижает количество острых коронарных синдромов и инфарктов миокарда. Этанол и некоторые полифенолы способны модулировать продукцию фибринолитического протеина эндотелиальными клетками [22].

Этанол и иммунитет. Алкоголь является иммунодепрессантом. Острая этанол-индуцированная иммуносупрессия возникает частично в связи с подавлением продукции TNF- α . Механизм острой этанол-индуцированной иммуносупрессии TNF- α изучен на примере двух линий моноцитарных клеток – Mono Mac 6 и DRM. Выявлено, что иммуносупрессия зависит от количества потребляемого этанола, причем последний не ингибирует продукцию IL-8. Снижение продукции TNF- α происходит за счет вмешательства этанола в посттранскрипционные процессы [23].

TNF- α , который продуцируется моноцитами и макрофагами, является важным провоспалительным цитокином, принимающим участие в ответе организма при инвазии патогенов. При воздействии этанола имеет место снижение продукции TNF- α . Это создает условия для компрометированного иммунного ответа [24].

Система комплемента является важным механизмом инициации и поддержания иммунного ответа, ее активация играет заметную роль в развитии алкоголь-индуцированного ожирения печени. Выявлено, что C3 компонент комплемента ответственен за кумуляцию триглицеридов в печени, а C5 вовлечен в развитие воспаления и повреждение гепатоцитов. Отсутствие CD55/DAF поддерживает эти процессы, в то время как CD55/DAF является барьером к этанол-индуцированному стеатогепатиту [25].

Острое алкогольное воздействие может оказывать влияние на иммунитет, в частности, на активность моноцитов. Выдвинута гипотеза, согласно которой острое алкогольное воздействие ингибирует воспаление путем снижения продукции цитокинов моноцитами, что может вносить вклад в развитие иммунных нарушений после употребления алкоголя. Воздействие на моноциты крови небольшими количествами алкоголя *in vitro* (25 mM) приводит к достоверному снижению индукции TNF- α и IL-1 β при бактериальной стимуляции как Грам-положительными, так и Грам-отрицательными микроорганизмами. При остром воздействии этанолом происходит активация моноцитарной продукции медиаторов с иммуоингибиторным потенциалом, включая трансформирующий фактор роста (transforming growth factor- β) and IL-10. IL-10 является потенциальным ингибитором продукции TNF- α моноцитами [26].

Употребление алкоголя ассоциировано с нарушением иммунитета, подверженностью инфекциям. Острое алкогольное воздействие приводит к нарушению продукции моноцитами провоспалительных цитокинов. Активация плюрипотентной транскрипции фактора NF κ ppaB является начальным звеном индукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и ростовых факторов. Более того, алкоголь обладает свойством снижать активацию NF κ ppaB, запуская механизм снижения провоспалительных цитокинов моноцитами после острого алкогольного воздействия. Показано, что первое время алкоголь ингибирует липополисахарид-индуцированную активацию NF κ ppaB в моноцитах человека



путем снижения связывания гетеродимером p65/p50. Также показано, что алкоголь предупреждает липополисахарид-индуцированную транслокацию p65. Активация NFκappaB регулируется посредством фосфорилирования и протеолитической деградаци ИкарраВ. Алкоголь не предупреждает липополисахарид-индуцированную ИкарраВalpha деградацию, но снижает уровень фосфо-специфической ИкарраВalpha (Ser32). Таким образом, показано, что de novo синтез белка необходим для этанол-опосредуемого ингибирования активации NFκappaB. Эти результаты позволяют предположить, что физиологические концентрации алкоголя оказывают влияние на активацию NFκappaB и могут снижать активацию генов, подконтрольных NFκappaB [27].

Этанол и ЦНС. Иммунные сигналы активируют сеть цитокинов в ЦНС, которые в свою очередь вызывают высвобождение нейротрансмиттеров и модулирующих гормонов. Доказано, что нейроны гипоталамуса, которые продуцируют β-эндорфины, ингибируют симпатическую нервную активность, активируют киллерные функции клеток селезенки. Однако под влиянием потребления этанола эти взаимосвязи могут нарушаться. β-эндорфины способны осуществлять регуляцию различных про- и противовоспалительных цитокинов. Выявлено, что при снижении под влиянием этанола гипоталамического проопиомеланокортина и гипофункции селезеночных клеток-киллеров происходит снижение продукции провоспалительных цитокинов в нейроэндокринных и иммунных клетках [28].

Головной мозг является одним из органов-мишеней воздействия при острой или хронической алкогольной интоксикации, при этом нарушается его строение и функция, в далеко зашедших случаях развивается нейродегенерация. Глиальные клетки и рецепторы TLRs играют решающее значение в формировании иммунного ответа, при их дисрегуляции формируется дисфункция головного мозга и нейродегенерация. Этанол обладает иммуномодуляторными свойствами и вызывает специфическое повреждение рецепторов TLRs во многих тканях. Это зависит от клеточного типа, дозы этанола и продолжительности его приема, так же как и от присутствия других патогенов и их характеристик. Предыдущие исследования показали, что низкие концентрации этанола (10 mM) способствуют развитию воспалительного процесса в мозге и глиальных клетках посредством дисрегуляции цитокинов и медиаторов воспаления (iNOS, NO, COX-2), активации путей сигнализации (IKK, MAPKs), факторов транскрипции (NF-κappaB, AP-1). Рецепторы TLR4/IL-1RI могут быть вовлечены в этанол-опосредованную воспалительную сигнализацию. Полученные результаты позволяют считать, что TLR4/IL-1RI является важной мишенью этанол-индуцированного воспаления при повреждении мозга [29].

Доказан нейровоспалительный механизм этанол-индуцированного повреждения мозга за счет нарушения метаболизма NF-κappaB [30].

Этанол вызывает гибель нейрональных клеток посредством оксидативного стресса. Сам этанол и формирующиеся под его влиянием свободные радикалы (ROS) модулируют внутриклеточные сигнальные пути, включая митоген-активированную протеинкиназу (MAPK). p38 MAPK играет важную роль в аккумуляции ROS при этанол-индуцированном стрессе в клетках мозга [31].

Этанол и костная ткань. TNF-α является провоспалительным цитокином, который модулирует остеобластогенез. Показано ингибирующее влияние постоянного потребления этанола на формирование костей у крыс, возможно, под влиянием TNF-α. Показано, что хроническое потребление алкоголя снижает TNF-α, IL-1 по сравнению с крысами, которые этанол не получали. Дополнительное назначение TNF-α мышам, потреблявшим алкоголь, приводило к увеличению остеогенеза, что определено гистологически и радиологически. При этом достоверного прироста массы не отмечалось. Таким образом, хроническое этанол-индуцированное уменьшение формирования кости происходит под влиянием механизмов с TNF-α [32].

Этанол и регенерация тканей. Установлено, что половина травм происходит в состоянии алкогольного опьянения, увеличивается также риск заболеваемости и смертности по сравнению с теми больными, которые не употребляли алкоголь.

На фоне алкогольного опьянения замедляются процессы реэпителизации и ангиогенеза при повреждении кожных покровов. В моделях на мышах показано, что после 12 и 24 ч после повреждения на фоне этаноловой интоксикации активность миело-

пероксидазы в ране была ниже по сравнению с обычными животными. Вместе с тем, гистологический анализ раневых тканей не выявил различия в степени нейтрофильной инфильтрации. Отмечены нарушения в продукции макрофагального воспалительного протеина 2 (MIP-2), IL-1 β на фоне алкоголизации [33].

Этанол и суставная патология. Факторы среды играют определенное значение в патогенезе ревматоидного артрита. В связи с высокой распространенностью потребления алкоголя изучена его значение в формировании хронических артритов. Выявлена протективная роль алкоголя, поскольку противовоспалительная и антидеструктивная функция этанола опосредована снижением миграции лейкоцитов и дисрегуляции продукции тестостерона, что ведет к снижению продукции NF- κ ppaB. Сделано заключение, что небольшое присутствие этанола в крови при постоянном потреблении замедляет возникновение и облегчает течение коллаген-индуцированного артрита за счет взаимодействия с иммунными механизмами [34].

Таким образом, в настоящее время получены разнонаправленные данные о нейроиммуноэндокринном влиянии этанола на различные органы и системы. Небольшие дозировки алкоголя способствуют профилактике атеросклеротического процесса, поражения костно-мышечной системы. При систематической этаноловой интоксикации развивается иммуносупрессия, нарушаются процессы регенерации, костеобразования. В плане развития алкогольной болезни печени происходит значительная активация провоспалительных цитокинов с поражением паренхимы и формированием острого алкогольного гепатита. На этапе формирования цирроза печени роль цитокинового механизма патогенеза снижается. Перспективным направлением лечения алкогольных поражений внутренних органов является применение антицитокиновой терапии, которая, однако, требует взвешенного подхода, поскольку при ее проведении необходимо добиться того, чтобы сохранялся базальный уровень цитокинов, когда обеспечиваются их полезные протективные качества.

Литература

1. Пальцев, М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной – М.: ОАО "Изд-во "Медицина", 2006. – 384 с.
2. Разводовский Ю.Е. Алкогольная кардиомиопатия: современное состояние проблемы // Здравоохранение. – 2007. – № 4. – С. 42 – 45.
3. Трофимов, А.В. Нейроэндокринные клетки желудочно-кишечного тракта в моделях преждевременного старения/ А.В. Трофимов, И.В. Князькин, И.М. Кветной. – СПб.: Изд-во ДЕАН, 2005. – 208 с.
4. Walsh, K. Alcoholic liver disease / K.Walsh, G. Alexander // Postgrad.Med. J. – 2000. – № 76. – P. 280 – 286.
5. Tumour Necrosis Factor Microsatellite Haplotypes Are Associated with Chronic Pancreatitis / D. O'Reilly[et al.] // J. Pancreas. – 2006. – № 7(1). – P. 14-26.
6. Association of a Tumor Necrosis Factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis / J.Grove [et al.]// Hepatology. – 1997. – № 26. – P. 143 – 146.
7. Szabo, G. Moderate drinking, inflammation, and liver disease / G. Szabo // Annals of Epidemiology.- 2007.- № 17. – P. 49 – 54.
8. McClain, C.J. Increased tumor necrosis factor production by monocytes in alcoholic hepatitis / C.J. McClain, D.A. Cohen // Hepatology. – 1989. – № 9. – P. 349 – 351.
9. Kamimura, S. Cytokine gene expression by Kupffer cells in experimental alcoholic liver disease / S. Kamimura, H. Tsukamoto // Hepatology.- 1995.- № 21.- P. 1304 – 1309.
10. Plasma tumor necrosis factor alpha predicts long term survival in severe alcoholic hepatitis / M.E. Felver[et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1990. – № 14. – P. 255 – 259.
11. Increased tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis / G.L. Bird[et al.] // Ann. Intern. Med. – 1990. – № 112. – P. 917 – 920.
12. Chronic ethanol consumption impairs cellular immune responses against HCV NS5 protein due to dendritic cell dysfunction / C.Aloman [et al.] // Gastroenterology. – 2007. – № 132 (2). – P. 698 – 708.
13. Koivisto, H. An Inverse Relationship Between Markers of Fibrogenesis and Collagen Degradation in Patients With or Without Alcoholic Liver Disease / H. Koivisto, J. Hietala, On. Niemelä // The American Journal of Gastroenterology. – 2007. – № 102 (4). – P. 773–779.
14. Alcohol reversibly disrupts TNF- α /TACE interactions in the cell membrane / Kejing Song, Xue-Jun Zhao, Luis Marrero // Respir. Res. – 2005. – № 6(1). – P. 123.



15. Leptin downregulates ethanol-induced secretion of proinflammatory cytokines and growth factor / V.Balasubramaniyan[et al.]// Cytokine. – 2007. – № 37 (1). – P. 96 – 100.
16. Effect of the Inducer of Interleukin-6 (ME3738) on Rat Liver Treated With Ethanol / A. Fukumura[et al.] // Alcoholism, clinical and experimental research. – 2007. – № 31. – P. 49 – 53.
17. Cytokines and alcoholic liver disease / C. McClain[et al.] // Semin. Liv. Dis. – 1993. – № 13. – P. 170 – 182.
18. Pravdova, E. Alcohol intake modulates hormonal activity of adipose tissue / E. Pravdova, M. Fickova // Endocr. Regul. – 2006. – № 40 (3). – P. 91 – 104.
19. Independent suppression of nitric oxide and TNF alpha in the lung of conscious rats by ethanol / Xie J., Kolls J., Bagby G., Greenberg S.S. // The FASEB Journal. – 1995. – № 9 (2). – P. 253 – 261.
20. Szabo, G. Regulation of human monocyte functions by acute ethanol treatment: decreased tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta and elevated interleukin-10, and transforming growth factor-beta production / G. Szabo, L. Girouard // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1996. – № 20 (5). – P. 900 – 907.
21. Verma, B.K. Down-regulation of tumor necrosis factor alpha activity by acute ethanol treatment in human peripheral blood monocytes / B.K. Verma, M. Fogarasi, G. Szabo // J. Clin. Immunol. – 1993. – № 13. – P. 8.
22. Inhibition of TNF-alpha processing and TACE-mediated ectodomain shedding by ethanol / Z.Zhang [et al.] // J. Leucocyte Biology. – 2000. – № 67 (6). – P. 856 – 862.
23. Effects of in vitro ethanol on tumor necrosis factor-alpha production by blood obtained from simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques / D.A. Stoltz [et al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2002. – № 26 (4). – P. 527 – 534.
24. Differential contributions of C3, C5, and decay-accelerating factor to ethanol-induced fatty liver in mice / M.T.Pritchard[et al.] // Gastroenterology. – 2007. – № 132 (3). – P. 1117 – 1126.
25. Mandrekar, P. Inhibition of lipopolysaccharide-mediated NF-kappaB activation by ethanol in human monocytes / P.Mandrekar, D. Catalano, G Szabo // International Immunology. – 1999. – № 11 (11). – P. 1781 – 1790.
26. Leptin downregulates ethanol-induced secretion of proinflammatory cytokines and growth factor / V.Balasubramaniyan [et al.]// Cytokine. – 2007. – № 37 (1). – P. 96 – 100.
27. Ethanol suppression of the hypothalamic proopiomelanocortin level and the splenic NK cell cytolytic activity is associated with a reduction in the expression of proinflammatory cytokines but not anti-inflammatory cytokines in neuroendocrine and immune cells / C.P.Chen[et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2006. – № 30 (11). – P. 1925 – 1932.
28. Chronic ethanol exposure inhibits distraction osteogenesis in a mouse model: Role of the TNF signaling axis / E.C.Wahl [et al.] // Toxicology and applied pharmacology. – 2005. – № 12. – P. 56 – 63. 32.
29. Effects of acute ethanol exposure on the early inflammatory response after excisional injury / D.J.Fitzgerald [et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2007. – № 31 (2). – P. 317 – 323. 33
30. Ethanol prevents development of destructive arthritis / I.M.Jonsson [et al.] // Ethanol intake enhances inflammatory mediators in brain: role of glial cells and TLR4/IL-1RI receptors // Frontiers in bioscience. – 2007. – № 11. – P. 78 – 79. 37.
32. BHT blocks NF-kappaB activation and ethanol-induced brain damage / F. Crews [et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2006. – № 30 (11). – P. 1938 – 1949. 38.
33. Mechanism by which Alcohol and Wine Polyphenols Affect Coronary Heart Disease Risk / F.M.Booyse [et al.] // Ann Epidemiol. – 2007. – № 17. – P. 24 – 31. 40.
34. Ethanol-induced oxidative stress is mediated by p38 MAPK pathway in mouse hippocampal cells / B.M.Ku[et al.] // Neurosci. Lett. – 2007. – № 419 (1). – P. 64 – 67. 41.

MOLECULAR MECHANISMS OF NEUROIMMUNOENDOCRINE EFFECTS OF ALCOHOL

A.N. Ilnitski¹
N.I. Zhernakova²
L.I. Postnikova²
O.A. Borisov¹
N.M. Pozdnyakova²

¹⁾ Polotsk State University

²⁾ Belgorod State University

e-mail: a-ilnitski@yandex.ru

Neuroimmunoendocrinology is the modern science about three regulatory systems of human body: nervous, endocrine and immune ones. One of the mains of neuroimmunoendocrinology is investigation of regulatory signal molecules. We studied neuroimmunoendocrinological homeostasis in patients which used an alcohol. There are numerous neuroimmunoendocrine processes take part in cases of alcohol disease, for example in heart, pulmonary, immune, blood, central nervous systems, in processes of tissue regeneration, etc.

Key words: neuroimmunoendocrinology, signal molecules, alcohol, homeostasis.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.В. Павлова
И.А. Павлов

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: pavlova@bsu.edu.ru

В настоящее время четко прослеживается рост заболеваемости раком щитовидной железы (ЩЖ) во всех странах мира. Ежегодно регистрируются более 120 тыс. новых случаев рака ЩЖ, что составляет 1% от всех злокачественных опухолей. Увеличение роста заболеваемости невозможно объяснить повышенным интересом к изучению патологии ЩЖ, а также улучшением способов диагностики. Нами проведено сопоставление данных литературных источников с нашими исследованиями.

Ключевые слова: рак щитовидной железы.

Ежегодно в мире регистрируются 122 тыс. новых случаев рака ЩЖ, что составляет 1% от всех регистрируемых случаев злокачественных опухолей. В разных регионах мира стандартизованный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения колеблется от 1,9 до 19,4 у женщин и от 0,8 до 5,0 у мужчин [50]. По данным последнего издания международного агентства по изучению рака, максимальные показатели заболеваемости населения женского пола раком ЩЖ отмечены в Японии, Исландии и Австрии [36]. Все это способствует привлечению новых исследований [46, 48].

Отмечается и тенденция к росту рака ЩЖ и в России [12, 23]. Так, за период 1996-2006 гг. прирост показателя составил 46,8%. Доля больных с опухолевым процессом I-II стадий доходит до 75,0%. III стадии-15,4%. У 8,5% пациентов при установлении диагноза были выявлены метастазы в отдаленных органах. Показатель выявляемости злокачественных новообразований ЩЖ при проведении профилактических осмотров составил 16,7%. На конец 2006 года число больных с данной патологией, состоявших на учете в онкологических учреждениях, представляют 94478 человек, из них 57249 пациентов излечены и наблюдаются 5 лет и более [26]. По России в целом этот показатель на 1999г., составлял 3,72 на 100 тыс., человек (женщины данному виду патологии подвержены в три раза больше, чем мужчины) [36]. По данным литературы возникновение новообразований ЩЖ определяется морфофункциональными особенностями организма и факторами окружающей среды [31]. Причины, способствующие возникновению и развитию рака ЩЖ, принято разделять на две группы: экзогенные и эндогенные.

Среди канцерогенных факторов экзогенного характера первое место занимают ионизирующие излучения [10, 31, 56]. Помимо клинических данных, предопухоловое перерождение ЩЖ показано на экспериментальном материале [21]. Эпителий ЩЖ обладает высокой радиочувствительностью. Развитие опухоли ЩЖ может быть результатом, как внешнего облучения, так и следствием приема радионуклидов (йода-131). В настоящее время понятие «радиогенный рак ЩЖ» широко известно. Продолжительность латентного периода развития радиоиндуцированных карцином ЩЖ зависит как от возраста больного на момент облучения (наиболее чувствительные категории- дети и подростки до 18 лет), так и от дозы облучения. Радиоиндуцированные карциномы представлены преимущественно высокодифференцированными формами А – клеточного рака (папиллярные и фолликулярные карциномы в соотношении 3:1) [11].

В области молекулярной биологии специфических различий радиогенного и спонтанного рака ЩЖ пока не найдено, хотя некоторые тенденции отмечаются [1, 44]. Поэтому в практике применение понятия «радиационно-индуцированный рак ЩЖ» условно и его следует применять в тех случаях, когда у пациента в анамнезе зарегистрировано облучение или проживание в местах с неблагоприятной радиологической обстановкой. Также показано, что рост заболеваемости раком ЩЖ зависит от длительности действия йодного дефицита и его тяжести [18]. Некоторые исследователи к числу внешних причин возникновения рака относят такие факторы как: курение, алкоголь, профессиональные вредности, хронические инфекции, загрязнение окружающей среды, иммуносупрессоры [17].



Особое значение в развитии рака ЩЖ имеет сочетание внешнего облучения указанных областей с внутренним облучением инкорпорированными радионуклидами йода при загрязнении окружающей среды радиоактивными веществами [26]. В случаях отсутствия достоверных доказательств влияния факторов внешней среды, на возникновение рака ЩЖ у большей части больных следует предположить, что главной причиной возникновения спонтанных раков являются факторы внутренней среды организма, изменяющие генетический контроль нормального онтогенеза ЩЖ с возникновением и последующим разрастанием опухолевых клеток. Видимо, исходным моментом возникновения спонтанного рака является мутационный процесс, который может возникнуть в любом организме [17]. Эндогенные причины возникновения рака ЩЖ в полной мере изучены при медуллярном раке в виде наследственной патологии, которая отмечается в 10- 25 % случаев и может быть представлена как в качестве изолированного поражения, так и входить элементом в комплекс синдромов множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН-2).

Наследственный характер новообразований ЩЖ определяется при фолликулярной, папиллярной и анапластической карциноме ЩЖ, которые считаются наиболее агрессивными по сравнению со спорадическими формами и составляют 3-7% от всех случаев этих опухолей. Среди аутосомно-доминантных заболеваний наиболее известной является ассоциация А-клеточного рака ЩЖ с синдромом Гарднера, описанным в 1951 г. Американским врачом Е.Гарднером (сочетание аденоматозных полипов толстой кишки с остеомами черепа, фибромами и эпидермальными кистами кожи (атеромы, дермоидные кисты), синдромом Туркота (все, что и при синдроме Гарднера, плюс опухоли головного мозга) и достаточно редким синдромом Каудена (синдром множественных гаммартом), при котором имеется повышенный риск развития рака ЩЖ (7). Рак ЩЖ в 3-4 раза чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин, что, вероятно, связано с гормональным фактором, являющимся его промотором. Многочисленные исследования не дали однозначного результата о наличии связи физиологических, гормональных перестроек в организме женщины с риском возникновения рака ЩЖ (17).

В литературе отражены две точки зрения о морфогенезе рака ЩЖ: многоэтапное развития опухоли и развитие рака сразу. Эпителий ЩЖ склонен к пролиферации разной степени выраженности. Причина пролиферации может иметь различный характер: гормональный, воспалительный, иммунный и др. По мнению В.П.Демидова и З. В. Гольберт (1985 г.), ранняя онкологическая патология ЩЖ включает в себя предраковые процессы: хронические неспецифические тиреоидиты фолликулярные аденомы и узловой зоб, не поддающийся лечению [9].

Однако, по мнению А.Ф. Романчишен связь между доброкачественными и злокачественными опухолями ЩЖ окончательно не выяснена. Концепция о предраковых состояниях, господствовавшая несколько десятилетий назад, в настоящее время отвергается большинством исследователей онкологов, допускается возможность развития рака как в неизменной ЩЖ, так и на фоне других видов патологии этого органа, а также и в самой аденоме [29].

С.В. Яйцев, проанализировав истории болезни более 19000 больных с патологией ЩЖ, указывает что ни в одном случае не установлено, чтобы ранее доброкачественные узлы в последующем стали злокачественными. Отмечены различия по иммуногенетическим признакам. В 72,6% рак развивается в нормальной ткани железы, а сочетание его с другими болезнями обнаружено в 27,4%. Приведенные данные отрицают предраковый характер узлового зоба [40].

Увеличение в последние годы заболеваемости раком в структуре различных видов патологии ЩЖ сделало необходимым создание последовательного четкого плана диагностического алгоритма заболеваний ЩЖ. В ряду значительного арсенала диагностических методик первым и обязательным этапом диагностического алгоритма остается клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр и пальпацию. Несмотря на поверхностное расположение ЩЖ, ее доступность для физикальных методов ранняя диагностика начальных стадий злокачественных новообразований этого органа представляет значительные трудности, ошибки которой достигают 17-63,5% [32, 45]. Подавляющее число авторов подтверждают необходимость использования в дальнейшем для дифференциального диагноза дополнительных лабораторных и ин-

струментальных методов и их комплексного применения, используя имеющиеся в распоряжении радионуклидный, рентгенологический, ультразвуковой, цитологический, и ряд других методов с учетом их сильных и слабых сторон [8].

Длительное время в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЖ применяется сканирование ЩЖ с помощью изотопов йода I 131, I 123 и технеция пертехнетата Tc 99m [19, 38]. Принято считать, что злокачественная опухоль, обладая низкой функциональной способностью, проявляется в сканограмме «холодным» очагом, аденома же, в силу своей функциональной активности, накапливает изотопы в повышенном количестве и выглядит «горячим» узлом. Считалось, что наличие функционирующего «горячего» узла практически исключает наличие рака. В то же время более 90% доброкачественных опухолей выявляемых при сцинтиграфии, представлены как «холодные» очаги накопления радиофармпрепарата. При раке «холодные» зоны на сканограммах выявлялись от 12,2% до 91,3%.

Значительно число авторов в исследованиях, посвященных результатам радиоизотопного сканирования, подтверждают вывод о том, что возможность дифференцировать узловой зоб и рак ЩЖ не существует, поскольку оба заболевания могут проявляться наличием «холодного» узла. Так характерное для аутоиммунного тиреоидита неравномерное распределение изотопа в нефункционирующих зонах ЩЖ может быть причиной ошибочного заключения о наличии «холодного» узла. По данным Брейдо И.С., (1979г.) совпадение диагнозов при оценке сканографической и морфологической картин отмечено у 77 (32,5%) из 237 больных (4). По мнению Дедова И.И., сканирование не является скрининговым методом и выполняется по определенным показаниям. В работе Давыдова Г.А. и соавт. проанализированы данные обследования 204 больных с опухолевыми заболеваниями ЩЖ, которым выполнялась двухфазная сцинтиграфия ЩЖ с 99mTc-пертехнетата на первом этапе и 99mTc-пехнетрила на втором. Отмечено, что двухфазная сцинтиграфия обладает приемлемой диагностической эффективностью при распознавании опухолей ЩЖ [27].

В исследованиях Raue F. (1995 г.) сообщается, что клетки медуллярного рака способны продуцировать маркер опухоли – кальцитонин, определение которого позволяет проводить раннюю диагностику этой формы заболевания и наблюдение после тиреоидэктомии [51].

Одной из главных задач в решении проблемы узловых образований ЩЖ является создание методов дифференциальной диагностики различных видов узловой патологии и разработка лечебной тактики на всех этапах обследования. Важным из методов диагностики тиреоидной патологии являлась термография. Эффективность тепловидения при первичном раке составляет 88,6% [29]. Однако, проведенные исследования достоверных различий в теплообразовании в злокачественных и доброкачественных процессах не найдено [55]. По мнению Камардина Л.Н. и Романчишена А.Ф., (1985) термография не дает практически ни какой информации в одном из узлов при многоузловом поражении [13].

Рентгенологическое исследование при опухолях ЩЖ используется как вспомогательный метод при оценке степени компрессии органов шеи и средостения при грудном положении новообразования. Обзорная рентгенография, кроме того является наиболее доступным методом диагностики метастазов РЩЖ в костях и легких [29]. Ранее из рентгенологических методов исследования применялся метод непрямой чрезкожной тиреоидолимфографии.

Значительная часть работ относит ультразвуковое исследование (УЗИ) к разряду неинвазивных и высокоинформативных методов, не имеющих противопоказаний и осложнений, который может быть использован при массовых осмотрах и диагностике «непальпируемых» образований и в частности, ранних форм рака ЩЖ, выявлении рецидивов и метастазов [8, 14]. При УЗИ киста менее подозрительна на рак, чем на плотный узел. Некоторые авторы считают, что чувствительность метода в выявлении рака щитовидной железы достигает 90%, визуализируя минимальные размеры образования до 5 мм в диаметре [39]. По мнению других ученых правильный диагноз при раке ЩЖ может быть установлен в 87,8% случаев [2].

Однако, по-прежнему существуют сложности в диагностике рака ЩЖ [28]. Морфологическое исследование новообразований ЩЖ – многоэтапный процесс, со-



стоящий из дооперационной, интраоперационной и послеоперационной диагностики. При этом, широкое распространение в дооперационном периоде получило цитологическое исследование с использованием тонкоигольной аспирационной биопсии. Интраоперационная гистологическая диагностика, заключающаяся в выполнении экспресс-биопсии ЩЖ по «замороженным срезам», таит в себе большую возможность диагностических ошибок. По данным литературы [41] диагностика папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) при срочном гистологическом исследовании возможна в 60-83% случаев этого заболевания. Послеоперационная диагностика полностью основана на гистологическом исследовании материала с наиболее достоверной верификацией опухолевого процесса. При исследовании операционного материала ЩЖ большое значение приобретает его макроскопическая оценка, выбор участков для морфологического исследования и обязательная их маркировка.

Опухоли ЩЖ происходят из четырех типов клеток, имеющих свои гистохимические и функциональные особенности. Фолликулярные А-клетки дают начало папиллярным и фолликулярным карциномам разной степени дифференцировки. Фолликулярные В-клетки (клетки Асканази – Гюртля) чаще всего дают начало фолликулярным карциномам с тенденцией к солидизации, и реже из них формируется папиллярный рак. Опухоль из С-клеток представлена медуллярной карциномой, опухолевые клетки которой формируют фолликулярные, папиллярные, солидные, мелкоклеточные и другие структуры. Аденому ЩЖ из С-клеток эксперты комиссии ВОЗ в ходе пересмотра гистологической классификации опухолей ЩЖ в 1986 году не рекомендовали выделять (исключением является лишь гиперплазия С-клеток) [35]. Существенную проблему представляют смешанные раки, (фолликулярно-парафолликулярные карциномы), которые встречаются крайне редко и характеризуются крайне агрессивным течением [25].

По поводу происхождения смешанных карцином было выдвинуто несколько гистогенетических гипотез: стволовая клетка щитовидной железы под влиянием различных факторов дает начало клеткам с фолликулярной и С-клеточной дифференцировкой; клетки медуллярной карциномы вследствие молекулярных нарушений приобретают фолликулярно-клеточную дифференцировку; неопластическая трансформация происходит одновременно как с фолликулярно-клеточным, так и с С-клеточным компонентами [16]. Четвертую группу составляют клетки нетиреоидного происхождения, инициирующие развития лимфомы.

Фолликулярная аденома вне зависимости от гистологического варианта представляет собой узел с хорошо выраженной капсулой, четко отграничивающей её от окружающих тканей щитовидной железы. Консистенция опухоли, как правило, эластичная или плотная. Цвет опухолевой ткани светло-коричневый, желтовато-коричневый или серовато-белый (при трабекулярно-солидном строении). Макроскопически фолликулярная карцинома мало чем отличается от фолликулярной аденомы. Опухолевая ткань светло-коричневого. Серого или желтовато-розового цвета представлена в виде отграниченного узла различного размера с гладкой поверхностью. Опухоль слегка выбухает на разрезе, собственная капсула немного толще, чем у аденомы. Консистенция опухолевой ткани варьирует от мягко-эластичной до плотной. Чем крупнее фолликулы карциномы, тем прозрачнее её ткань и напротив, микрофолликулярные опухоли малопрозрачны и белесоваты на разрезе. Вторичные изменения в ткани фолликулярной карциномы могут встречаться с той же частотой, что и в фолликулярной аденоме.

Папиллярная карцинома макроскопически выглядит как инвазивная опухоль с нечеткими границами, плотной консистенции и зернистой поверхностью светло-коричневого или белесовато-серого цвета с участками кальцификации. В периферических отделах опухолевой ткани иногда обнаруживается щелевидная кистозная полость, которая в некоторых случаях заполнена бурой жидкостью и может захватывать значительную часть опухоли. Макроскопически только инкапсулированный фолликулярный вариант папиллярного рака хорошо ограничен от окружающей ткани ЩЖ, так что его можно принять за фолликулярную опухоль. При гистологическом исследовании из всех дифференцированных опухолей ЩЖ с признаками фолликулярно-клеточной дифференцировки наименьшие трудности для диагностики представляет папиллярный рак с классическим сосочковым строением. Ряд гистологических признаков: составляющие основу опухолевой ткани истинные сосочковые структуры, выстланные

эпителием с ядрами, строение которых характерно именно для папиллярного рака, псаммомные тела и выраженный фиброз. Особое значение здесь имеет применение иммуногистохимических методов исследования [49, 53, 46]. Современные подходы позволяют морфологу как в опухолевой ткани, так и по ее периферии диагностировать папиллярную карциному и дифференцировать ее с папиллярной гиперплазией.

Использование признаков злокачественности в дифференциальной диагностике гиперцеллюлярных аденом и фолликулярных карцином не совсем целесообразно. С одной стороны, в фолликулярной карциноме и атипической аденоме в равной степени может встречаться как тканевой, так и клеточный атипизм. Являясь признаком злокачественности, тканевой и клеточный атипизм в ЩЖ может представлять диагностическую ценность только в совокупности с другими признаками злокачественности, такими, как высокая митотическая активность опухолевых клеток и наличие в опухоли некрозов, что для дифференцированных форм рака мало характерно [3]. С другой стороны, фолликулярный рак обладает высокой степенью органотипичности, вследствие чего высокодифференцированные структуры с умеренной атипией и без выраженного полиморфизма опухолевых клеток мало чем отличаются от фетальной и эмбриональной аденомы. Особое значение в современной морфологической диагностике приобретает изучение медулярного рака ЩЖ [30, 52, 43]. Медулярный рак ЩЖ – злокачественная опухоль, проявляющая признаки С-клеточной дифференцировки. Может носить характер как спорадический, так и семейный (30% всех случаев). Последние обычно служат частью синдромов множественных эндокринных опухолей. Опухоль в большинстве случаев мультицентрическая. Часто локализуется в обеих долях железы. Считается, что в основе ее стоит клеточная мутация [30].

Отсутствие характерных гистологических признаков злокачественности и наличие соединительнотканной капсулы, окружающей опухоль, может создавать ошибочное представление о доброкачественности опухоли. Поэтому опорным пунктом морфологической диагностики дифференцированного рака ЩЖ должны быть морфологические признаки, отражающие в настоящее время иммуноморфологические методы приобретают все большее значение в изучении тиреоидного канцерогенеза на молекулярном уровне, так и в качестве уточняющей диагностики. По данным [37] и других авторов точность иммуноцитохимии в определении цитогенеза первичной опухоли щитовидной железы достигла 89,5% [20]. Чувствительность и эффективность иммуноцитохимии в дифференциальной диагностике новообразований ЩЖ составила 94% и 81% соответственно. Это делает данный метод одним из наиболее информационных [42]. Использование иммуногистохимических исследований улучшило результаты цитологического анализа в диагностике злокачественных новообразований ЩЖ и их метастазов с 69% до 89,5% [5, 54].

Таким образом, несмотря на значительный интерес к изучению рака ЩЖ, существуют сложности в клинко-морфологической диагностике, что требует дальнейшего изучения вопроса.

Литература

1. Абросимов, А. Ю. Радиогенный (чернобыльский) рак щитовидной железы / А. Ю. Абросимов, Е. Ф. Лушников, Г. А. Франк // Архив патологии. – 2001. – Т. 63, № 4. – С. 3-9.
2. Астапьева, О. Н. Место лучевых методов в скрининге и диагностике рака щитовидной железы / О. Н. Астапьева, С. И. Роздильский // Рак щитовидной железы: профилактика, заболеваемость и лечение : тез. межгос. симпози., Псков, 8-9 июня 1994 г / НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Псков. обл. онкол. диспансер ; отв. ред. Р. И. Вагнер. – СПб., 1994. – С. 15.
3. Бомаш, Н. Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / Н. Ю. Бомаш. – М. : Медицина, 1981. – 176 с.
4. Брейдо, И. С. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы / И. С. Брейдо. – Л. : Медицина, 1979. – 239 с.
5. Возможности иммуногистохимического метода в дифференциальной диагностике фолликулярных аденом и фолликулярного рака щитовидной железы / З. А. Афанасьева [и др.] // Материалы одиннадцатого (тринадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии, Санкт-Петербург, 15-18 июля 2003 г. : лекции : в 2 т. – СПб., 2003. – Т. 1. – С. 14-15.



6. Вопросы эпидемиологии, этиологии, классификации и морфогенеза заболеваний щитовидной железы. Под ред. Павловой Т.В. – Белгород. – 2004. С. 87-113.
7. Генетические аспекты рака щитовидной железы / Р. Ф. Гарькавцева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 4. – С. 16-20.
8. Голубцов, А. К. Диагностика и лечение непальпируемых узловых образований щитовидной железы : автореф. ... дис. канд. мед. наук :14.00.14 / А. К. Голубцов ; Моск. н.-и. онкол. ин-т им. П. А. Герцена. – М., 1995. – 28 с.
9. Демидов, В. П. Ранний рак щитовидной железы / В. П. Демидов, З. В. Гольберт // Ранняя онкологическая патология / под ред. Б. Е. Петерсона, В. И. Чиссова. – М., 1985. – С. 112-140.
10. Дерижанова, И. С. Морфологическая характеристика изменений в щитовидных железах ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / И. С. Дерижанова, С. И. Сидоренко // Клиническая морфология щитовидной железы : материалы всерос. конф. с междунар. участием, Белгород, 5-6 окт. 2004 г. / Рос. о-во патологоанатомов [и др.] ; под ред. Т. В. Павловой. – Белгород, 2004. – С. 27-29.
11. Дифференциальная диагностика и лечение узловых поражений щитовидной железы: зоб и рак : пособие для врачей / В. М. Седов [и др.]. – СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2001. – 23 с.
12. Должиков, А. А. Опухоли щитовидной железы в материале струмэктомий / А. А. Должиков, Ю. И. Веденев // Клиническая морфология щитовидной железы : материалы всерос. конф. с междунар. участием, Белгород, 5-6 окт. 2004 г. / Рос. о-во патологоанатомов [и др.] ; под ред. Т. В. Павловой. – Белгород, 2004. – С. 32-33.
13. Камардин, Л. Н. Тактика хирургического лечения узлового эутиреоидного зоба / Л. Н. Камардин, А. Ф. Романчишен // Вестник хирургии им. Грекова. – 1985. – Т. 134, № 5. – С. 127-131.
14. Козликина, И. И. Ультразвуковая компьютерная томография в диагностике опухолей щитовидной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.14 / И. И. Козликина ; Онкол. науч. центр. – М., 1995. – 20 с.
15. Лушников, Е. Ф. Итоги двадцатилетних морфологических исследований медицинских последствий Чернобыльской аварии / Е. Ф. Лушников // Архив патологии. – 2006. – Т. 68, № 2. – С. 3-7.
16. Лушников, Е. Ф. Микрокарцинома щитовидной железы / Е. Ф. Лушников, Б. М. Втюрин, А. Ф. Цыб. – М. : Медицина, 2003. – 261 с.
17. Лушников, Е. Ф. Рак щитовидной железы в России после Чернобыля / Е. Ф. Лушников, А. Ф. Цыб, С. Ямасита. – М. : Медицина, 2006. – 126 с.
18. Молекулярно-генетические аспекты новообразований щитовидной железы / И. И. Дедов, [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 22-30.
19. Ольшанский, В. О. Диагностика и лечение непальпируемых опухолей щитовидной железы / В. О. Ольшанский, А. К. Голубцов // Проблемы современной онкологии : тез. докл. IV всерос. съезда онкологов : в 2 т. – Ростов н/Д., 1995. – Т. 1 – С. 325.
20. Павлова, Т.В. Ультраструктурные и иммуногистохимические особенности рака щитовидной железы. / Т.В. Павлова, Е.А. Смирнова.// Архив патологии. – 2008. – №3.
21. Павлова, Т.В. Влияние отдельных экзо- и эндогенных факторов на развитие рака щитовидной железы / Т. В. Павлова // Клиническая морфология новообразований эндокринных желез : сб. науч. тр. второй науч. конф., Москва, 17 мая 2007 г. / НИИ морфологии РАМН человека [и др.]. – М., 2007. – С. 122-126.
22. Павлова, Т.В. Влияние регионарных факторов Белгородской области на формирование здоровья населения / Т.В. Павлова, // Региональные гигиенические проблемы и стратегия охраны здоровья населения. Науч. тр. Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана, вып. 10. – 2004. С. 145-157.
23. Пастернак, И. А. Морфологическая характеристика щитовидной железы и ее хирургической патологии у детского населения Челябинской области / И. А. Пастернак, В. Л. Коваленко // Современные проблемы клинической патоморфологии : всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. памяти член-корр. РАМН, проф. О. К. Хмельницкого и 100-летию Российского общества патологоанатомов, Санкт-Петербург, 9-10 окт. 2009 г. – СПб., 2009. – С. 56.
24. Патоморфологические особенности щитовидной железы при радиационной травме (экспериментальное исследование) / Павлова Т.В. [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – Т.6, №2. – С. 290-292.
25. Петров, С. В. Иммуногистохимическая диагностика опухолей щитовидной и паращитовидных желез, вилочковой железы / С. В. Петров // Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С. В. Петрова, Н. Т. Райхлина. – 3-е изд., перераб. и доп. – Казань, 2004.
26. Профилактика и ранняя диагностика злокачественных новообразований : пособие для врачей / В. И. Чиссов [и др.]. – М. : [б. и.], 2007. – 224 с.

27. Радионуклидная диагностика опухолевой патологии щитовидной железы / Г. А. Давыдов [и др.] // Рак щитовидной железы и эндемический зоб : материалы межрегион. конф. с междунар. участием, Екатеринбург, 5-7 апр. 2007 г. / Урал. гос. мед. акад. ; под ред. С. А. Березина. – Екатеринбург, 2007. – С. 65-66.
28. Рак щитовидной железы с нетипичной морфологией: диагностические проблемы / А. И. Павловская, Н. А. Савелов, Д. Л. Ротин [и др.] // Клиническая морфология щитовидной железы : материалы всерос. конф. с междунар. участием, Белгород, 5-6 окт. 2004 г. / Рос. о-во патологоанатомов [и др.] ; под ред. Т. В. Павловой. – Белгород, 2004. – С. 81-84.
29. Романчишен, А. Ф. Пути к безопасному хирургическому лечению пациентов с заболеваниями щитовидной железы / А. Ф. Романчишен // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1998. – Т. 157, № 3. – С. 20-22.
30. Семейная форма медуллярного рака щитовидной железы / Д. Л. Ротин [и др.] // Клиническая морфология щитовидной железы : материалы всерос. конф. с междунар. участием, Белгород, 5-6 окт. 2004 г. / Рос. о-во патологоанатомов [и др.] ; под ред. Т. В. Павловой. – Белгород, 2004. – С. 99-105.
31. Трошин, В. П. Микрокарциномы щитовидной железы у жителей Брянской области после аварии на Чернобыльской АЭС / В. П. Трошин, Ю. А. Тихонова // Современные проблемы клинической патоморфологии : всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. памяти член-корр. РАМН, проф. О. К. Хмельницкого и 100-летию Российского общества патологоанатомов, Санкт-Петербург, 9-10 окт. 2009 г. – СПб., 2009. – С. 157.
32. Узловые образования и рак щитовидной железы / М. В. Ратушный [и др.] // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной онкологии : материалы III всерос. конф. молодых ученых. – М., 2001. – С. 30-31.
33. Ультраструктурные и иммуногистохимические особенности рака щитовидной железы / Т. В. Павлова [и др.] // Архив патологии. – 2008. – Т. 70, № 4. – С. 10-13.
34. Хмельницкий, О. К. Морфологическая характеристика заболеваний щитовидной железы у взрослого населения Санкт-Петербурга / О. К. Хмельницкий, В. А. Крулевский // Клиническая морфология щитовидной железы : материалы всерос. конф. с междунар. участием, Белгород, 5-6 окт. 2004 г. / Рос. о-во патологоанатомов [и др.] ; под ред. Т. В. Павловой. – Белгород, 2004. – С. 119-121.
35. Хмельницкий, О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы : руководство / О. К. Хмельницкий. – СПб. : СОТИС, 2002. – 286 с.
36. Хмельницкий, О. К. Щитовидная железа жителей Санкт-Петербурга в норме и при патологии / О. К. Хмельницкий. – СПб. : СПбМАПО, 2003. – 227 с.
37. Цитологическая диагностика папиллярного рака щитовидной железы с использованием современных методов исследования / Н. Н. Волченко [и др.] // Клиническая морфология новообразований эндокринных желез : сб. науч. тр. второй науч. конф., Москва, 17 мая 2007 г. / НИИ морфологии РАМН человека [и др.]. – М., 2007. – С. 27-29.
38. Цуканов, Ю. Т. Разрешающие возможности операций из минидоступа на щитовидной железе / Ю. Т. Цуканов, А. Ю. Цуканов // V съезд Российской Ассоциации эндоскопической хирургии : материалы съезда, Москва, 20-22 янв. 2002 г. / Рос. ассоц. эндоскоп. хирургии. – М., 2002. – С. 15.
39. Шолохов, В. Н. Ультразвуковая компьютерная томография в диагностике узловых образований щитовидной железы / В. Н. Шолохов, И. И. Козликина // Материалы Всесоюзной научной конференции : тез. докл. – М., 1990. – С. 53.
40. Яйцев, С. В. Рак щитовидной железы и узловой эндемический зоб / С. В. Яйцев, В. А. Привалов, И. А. Кулаев // Рак щитовидной железы и эндемический зоб : материалы межрегион. конф. с междунар. участием, Екатеринбург, 5-7 апр. 2007 г. / под ред. С. А. Березина. – Екатеринбург, 2007. – С. 100, 184. Кулаев, И. А. Характеристика метастазирования рака щитовидной железы / И. А. Кулаев, С. В. Яйцев, Н. В. Федорова // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – №8. – С. 25-27.
41. Arnholdt, H. Intraoperative frozen section examination of thyroid tumors / H. Arnholdt // Exp. Clin. Endocrinol. – 1993. – Vol. 101, suppl. 3. – P. 7-10.
42. Association of the T1799A BRAF mutation with tumor extrathyroidal invasion, higher peripheral platelet counts, and over-expression of platelet-derived growth factor-B in papillary thyroid cancer / Y. Wang [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 183-190.
43. Cavalheiro, B. G. Ratio of metalloproteinase 2 to tissue inhibitor of metalloproteinase 2 in medullary thyroid carcinoma / B. G. Cavalheiro, C. R. Junqueira, L. G. Brandão // Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. – 2009. Vol. 135, № 8. – P. 812-817.
44. Decreased expression of the thyroid-stimulating hormone receptor in poorly-differentiated carcinoma of the thyroid / H. Matsumoto [et al.] // Oncol. Rep. – 2008. – Vol. 19, № 6. – P. 1405-1411.



45. Endoscopic subtotal thyroidectomy for patients with Graves' disease / M. Yamamoto [et al.] // *Surg. Today*. – 2001. – Vol. 31, № 1. – P. 1-4.
46. Expression of cell cycle biomarkers and telomere length in papillary thyroid carcinoma: a comparative study between radiation-associated and spontaneous cancers / M. Achille [et al.] // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 32, № 1. – P. 1-8.
47. Expression of the melanoma-associated antigen is associated with progression of human thyroid cancer / S. Cheng [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2009. – Vol. 16, № 2. – P. 455-466.
48. Intracellular glycoproteins binding galectin-1 in thyroid lesions / Z. Gaj [et al.] // *Tumori*. – 2009. – Vol. 95, № 3. – P. 352-356.
49. Papillary carcinoma with nodular fasciitis-like stroma—a case report in pregnancy / I. I. Leal [et al.] // *Diagn. Cytopathol.* – 2008. – Vol. 36, № 3. – P. 139-141.
50. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs / ed. by R. A. DeLellis [et al.]. – Lyon : IARC Press, 2004. – 320 p. : ill. – (World Health Organization classification of tumours).
51. Struima maligna / F. Raue // *Nuclear mediziner*. – 1995.-18. № 3 – P. 147-152.
52. Tautomycetin and tautomycin suppress the growth of medullary thyroid cancer cells via inhibition of glycogen synthase kinase-3beta / J. T. Adler [et al.] // *Mol. Cancer. Ther.* – 2009. – Vol. 8, № 4. – P. 914-920.
53. The chemokine receptors CXCR4 and CCR7 are associated with tumor size and pathologic indicators of tumor aggressiveness in papillary thyroid carcinoma / P. L. Wagner [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 15, 10. – P. 2833-2841.
54. The diagnostic value of thyroglobulin concentration in fine-needle aspiration of the cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer / S. Mikosiński [et al.] // *Endokrynol. Pol.* – 2006. – Vol. 57, № 4. – P. 392-395.
55. Video-assisted thyroidectomy with minimally invasive central cervicotomy: initial experience in an endocrine division / A. Ambrosi [et al.] // *Chir. Ital.* – 2006. – Vol. 58, № 5. – P. 549-562.
56. Williams, D. Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident / D. Williams // *Nat. Rev. Cancer*. – 2002. – Vol. 2, 7. – P. 543-549.

CLINICO-MORPHOLOGICAL ASPECTS OF A THYROID GLAND CANCER

T.V. Pavlova

I.A. Pavlov

Belgorod State University

e-mail: pavlova@bsu.edu.ru

Growth of thyroid gland cancer morbidity worldwide is precisely traced. Annually more than 120 thousand new cases of thyroid gland cancer are registered, that makes 1% from all malignant tumors. It is impossible to explain increase in growth of disease of heightened interest to studying pathology of thyroid gland, and also improvement of ways of diagnostics. We lead comparison of the given references to our researches.

Key words: thyroid gland cancer.

К ВОПРОСУ О КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.А. Платонова
А.В. Почивалов
Н.А. Фокина

*Воронежская государственная
медицинская академия
им. Н.Н. Бурденко*

e-mail: sfokin77@mail.ru

Хронические заболевания легких (ХЗЛ) являются наиболее сложным разделом детской пульмонологии. В последние годы отмечается увеличение частоты этих состояний, что сопряжено с рядом серьезных терапевтических и социальных проблем. Хроническая патология легких, возникнув у детей, продолжается в зрелом возрасте и нередко является причиной длительной нетрудоспособности и инвалидности больных.

Ключевые слова: детская пульмонология, хронический бронхит, пневмония, пороки развития легких.

В структуре болезней органов дыхания у детей важное место занимают хронические воспалительные заболевания лёгких. Четкое определение отдельных нозологических форм легочной патологии у детей имеет принципиальное значение для повседневной клинической практики, способствует совершенствованию диагностических и терапевтических мероприятий.

К группам хронических заболеваний легких у детей относятся:

1. Инфекционно-воспалительные болезни легких.
2. Врожденные пороки развития бронхолегочной системы.
3. Наследственные болезни легких.
4. Поражения легких при наследственных заболеваниях.
5. Аллергические болезни легких.

В педиатрической практике на протяжении многих лет по существу все хронические воспалительные заболевания легких у детей сводились к общему понятию – «хроническая» пневмония. В 1995 г. на «Совещании педиатров-пульмонологов РФ» в г. Москве понятие хроническая пневмония получило более ограниченное толкование, что позволило ликвидировать ее гипердиагностику, способствовало выделению отдельных нозологических форм, ранее поглощаемых общим диагнозом хронической пневмонии таких как хронический бронхит и бронхоэктатическая болезнь.

Многие отечественные педиатры долгое время не признавали хронический бронхит самостоятельной нозологической формой, а рассматривали его как облигатный признак других бронхолегочных заболеваний. На упомянутом уже симпозиуме педиатров-пульмонологов (1995 г.) хронический бронхит был включен в реестр хронических заболеваний легких у детей как самостоятельная нозологическая форма.

Заболевание диагностируется при выявлении длительного продуктивного кашля, разнокалиберных влажных хрипов в легких (не менее 3 мес.), при наличии двух-трех обострений заболевания в год на протяжении не менее 2-х лет подряд. Обязательным условием диагноза хронического бронхита является исключение у больного других форм хронической патологии лёгких, протекающих с синдромом бронхита (бронхоэктатическая болезнь, врождённые пороки развития лёгких, первичные иммунодефицитные состояния, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия).

Клинические проявления хронического бронхита во многом зависят от того патологического процесса, который является основой для его развития. Определяющее значение в формировании заболевания придаётся инфекционным факторам. Ведущими возбудителями воспалительного процесса в настоящее время считаются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. Выявлено, что *H. influenzae*, *S. pneumoniae* способны повреждать цилиарный эпителий, ухудшать функцию ресничек, что нарушает мукоцилиарное очищение и приводит к развитию панбронхита и перибронхита, способствующих формированию деформирующего бронхита. Подчеркнем, что диагноз «хронический бронхит» в детском возрасте должен быть поводом для углубленного обследования больного в специализированном пульмонологическом стационаре.



Наиболее тяжелая форма бронхита – облитерирующий бронхит. Последний в короткие сроки может привести к формированию эмфиземы легких – тяжелой формы хронической обструктивной патологии с прогрессирующей лёгочно-сердечной недостаточностью.

Как отдельная нозологическая форма в МКБ-10 в классе J.47 выделяется бронхоэктатическая болезнь. Формирование бронхоэктазов у детей, как правило, связывают с перенесёнными в раннем детском возрасте инфекционными заболеваниями (корь, коклюш, респираторная инфекция). Бронхоэктазы у детей могут быть следствием аспирации инородного тела. Начальные признаки бронхоэктатической болезни обычно появляются в первые 3 года жизни ребенка, а диагностируется она, как правило, у детей дошкольного возраста. Основными клиническими проявлениями бронхоэктатической болезни являются повторные обострения воспалительного процесса в легких (до 3-4 раз в год), у детей первых лет жизни нередко наблюдается непрерывно-рецидивирующее течение болезни.

Однако необходимо заметить, что за последние 30 лет наметилась тенденция к более легкому течению болезни у детей: преобладают так называемые «малые формы», которые протекают без явлений гнойной интоксикации, дыхательной недостаточности. Принципиально важно подчеркнуть, что бронхоэктатическую болезнь у детей как отдельную нозологическую форму необходимо отличать от бронхоэктазов, являющихся проявлением других заболеваний.

Так, основу формирования бронхоэктазов могут составлять врожденные и наследственные заболевания. По данным пульмонологической клиники Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, врожденные аномалии развития бронхолегочной системы выявляются у 8–10% пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями легких.

Хронический воспалительный процесс является частым, а иногда и основным проявлением наследственной патологии. Так, хронический бронхит и бронхоэктазы – основной признак первичной цилиарной дискинезии (включая синдром Картагенера) – моногенно наследуемой патологии. В основе заболевания лежит врожденный дефект строения ресничек мерцательного эпителия слизистой респираторного тракта, что приводит к их неподвижности и тем самым создает предпосылки для наслоения инфекции и формирования хронического воспалительного бронхолегочного процесса.

Один из наиболее часто встречающихся пороков развития бронхолегочной системы – поликистоз легких, на долю которого приходится более половины всех пороков развития легких у детей.

Поликистоз характеризуется уменьшением объема респираторной части легкого, признаками остановки развития бронхолегочного аппарата с различной степенью дифференцировки, образованием множественных кист. Инфицирование кист легкого приводит к формированию хронического воспалительного процесса. Поликистоз легких нередко сочетается с другими пороками развития – диафрагмальной грыжей, пороками сердца, костной системы.

Целый ряд пороков обусловлен недоразвитием опорных структур – бронхиальных хрящей. К ним относится лобарная эмфизема, выявляемая преимущественно в раннем возрасте, нередко в периоде новорожденности. В последние годы подчеркивается патогенетическое единство лобарной эмфиземы и синдрома Вильямса-Кемпбелла. Эти поражения рассматриваются с позиций тканевой дисплазии как различные варианты врожденного дефекта развития бронхиальных хрящей.

При синдроме Вильямса-Кемпбелла имеет место полное отсутствие или недостаточное развитие хрящей бронхов от 2-3 до 6-8 порядков. Стенки бронхов, лишённые хрящевой основы, мягкие, податливые, раздуваются на вдохе и колабируются при выдохе. Это приводит к бронхиальной обструкции, способствует застою бронхиального секрета с его последующим инфицированием.

Тканевой дефект лежит в основе синдрома Мунье-Кун а (трахеобронхомегалия). Считается, что в основе порока лежит врожденный дефект эластических и мышечных волокон в стенке бронхов и трахеи. Возможно сочетание синдрома с другими пороками развития, а также с генетически детерминированными заболеваниями. Среди пороков разви-

тия особое место занимает врожденное недоразвитие легкого или его доли – агенезия, аплазия и гипоплазия.

Под агенезией понимают отсутствие легкого вместе с главным бронхом. Аплазия характеризуется отсутствием легкого при наличии рудиментарного главного бронха. При гипоплазии имеются главный и долевогой бронхи, которые заканчиваются функционально несовершенным рудиментом, легочная ткань недоразвита. Это достаточно редкие пороки.

Хроническое воспалительное поражение легких – ведущее проявление муковисцидоза. Бронхолегочные поражения при врожденных иммунодефицитных состояниях (ВИДС) обычно являются ведущими в клинических проявлениях этого тяжелого заболевания и часто определяют его прогноз.

Бронхиальная астма принадлежит к числу наиболее распространенных аллергических заболеваний в детском возрасте. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что от 4 до 8% населения страдают бронхиальной астмой. В детской популяции этот процент повышается до 5–10%, во взрослой – колеблется в пределах 5%. Распространенность ее у детей варьирует в различных странах и популяциях, однако среди хронической патологии она, безусловно, является одной из самых частых. БА у детей – заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью и характеризующееся периодически возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов. Исходы бронхиальной астмы у детей определяются многими факторами, среди которых главное значение придается тяжести течения заболевания и адекватной терапии.

Таким образом, хронические воспалительные поражения легких у детей многообразны. Некоторые из этих заболеваний определяют заболеваемость и смертность детского населения, другие, хотя встречаются и не так часто, но имеют принципиальное значение для прогресса пульмонологии детского возраста, как самостоятельной клинической дисциплины. Знание врачами основных клинических проявлений этих страданий, разработка и внедрение в педиатрическую практику современных методов диагностики способствуют раннему выявлению патологии и назначению адекватной терапии.

Литература

1. Каганов, С.Ю. Пульмонология детского возраста и её насущные проблемы / С.Ю. Каганов, Н.Н. Розина // Рос. Вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – №6. – С.6–12.
2. Захаров, П.П. Исходы хронических воспалительных заболеваний легких у детей по результатам отдаленных наблюдений / П.П. Захаров, Н.Н. Розина // Рос. Вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – №3. – С.30–86.
3. Ракицкий, М.Р. Дискуссионные вопросы хирургии хронических неспецифических заболеваний легких у детей / М.Р. Ракицкий, Н.Н. Гребнев // Пульмонология. – 2001. – Т. 6, №1. – С.32–34.
4. Каганов, С.Ю. Бронхолегочные заболевания и некоторые вопросы фармакологии в педиатрии / С.Ю. Каганов, Н.Н. Розина, А.Е. Богород // глава в книге «Руководство по фармакологии в педиатрии и детской хирургии». – М.: Медицина, 2002. – С.145–154.
5. Зайцева, О.В. Бронхиальная астма у детей / О.В. Зайцева // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, №7. – С.32–34.

TO THE ISSUE OF CLINICAL FORMS OF CHRONIC INFLAMMATORY PULMONARY DISEASES IN CHILDREN

V.A. Platonova
A.V. Pochivalov
N.A. Fokina

Voronezh N.N. Burdenko
State Medical Academy

e-mail: sfokin77@mail.ru

Chronic lung diseases are the most complicated section of children's pulmonology. Last years it's noted an increasing of frequency of these conditions. It's associated with a number of serious therapeutic and social problems. Chronic lung disease, once appeared in children, lasts in mature age and quite often is a reason of prolonged disability.

Key words: children's pulmonology, chronic bronchitis, pneumonia, defects of lung development.



ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

И.Б. Коваленко²

М.В. Судаков¹

Н.И. Жернакова¹

С.В. Шкодкин²

А.А. Должиков¹

М.И. Бояринцев¹

В.В. Фентисов¹

*¹Белгородский
государственный
университет*

*²Областная клиническая
больница Святителя Иоасафа,
г. Белгород*

e-mail: sudakov@bsu.edu.ru

В статье изложены этапы развития эндоваскулярного лечения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Представлены современные разработки по созданию стентов, методы и средства покрытия их поверхности. Приведены сведения о фактах, предрасполагающих к развитию рестеноза. Изложены патоморфологические процессы, происходящие в зоне оперативного вмешательства. Обоснована необходимость создания новой модели отечественного стента с использованием наноструктурного титана, обладающего повышенной тромборезистентностью и антипролиферативными свойствами поверхности, способными предупредить развитие рестенозов в сосудах малого диаметра. Разработаны технические требования к его изготовлению.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стентирование сосудов, послеоперационные рестенозы, наноструктурный титан, биосовместимость стента.

В наше время сердечные заболевания являются одной из главных причин смертности населения. Чаще всего, проблемы с сердечно-сосудистой системой возникают у людей старше 50 лет, однако современный образ жизни, далекий от оптимального, ухудшение экологической ситуации включает в группу риска и более молодых людей. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), развивающаяся вследствие атеросклероза коронарных артерий, является одной из наиболее актуальных социально-медицинских проблем современности, в связи с ее высокой ролью в инвалидизации и смертности трудоспособного населения. Существенную роль имеют также финансовые затраты, связанные с лечением и реабилитацией пациентов. Несмотря на достигнутые за последнее десятилетие значительные успехи в профилактике и лечении ИБС, она по-прежнему доминирует в структуре заболеваемости и причин смертности. В России распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и ИБС растет, а по смертности от них наша страна находится на одном из первых мест в мире. Ежегодно ИБС в России диагностируют у 2,8-5,8 млн. человек, при этом смертность, по данным Европейского кардиологического общества, максимальная в Европе (в среднем 431,5 человек на 100 тыс. в год) [1, 2, 3].

В лечении больных кардиохирургического профиля в настоящее время имеется достаточное количество прогрессивных методов оперативного вмешательства. До появления внутрисосудистых методов лечения единственным хирургическим способом вмешательства при ишемической болезни сердца была операция коронарного шунтирования. Сейчас многим больным удастся избежать хирургического вмешательства благодаря использованию эффективных и малотравматичных методов, одним из которых является коронарное стентирование. С момента имплантации первого стента J. Puel и соавт. [4] в 1986 году в области техники имплантации практически ничего не изменилось. В этой связи этот период можно считать началом новой эры в интервенционной кардиологии. Основным показанием для применения стента в то время являлась окклюзирующая диссекция коронарной артерии. Наряду с медикаментозной терапией и хирургическим лечением ишемической болезни сердца в последнее десятилетие интервенционная кардиология активно внедряет в практику высокотехнологические способы восстановления коронарного кровотока. Одним из наиболее эффективных способов коронарной реваскуляризации является стентирование пораженных сегментов коронарных артерий. Коронарное стентирование имеет целый ряд преимуществ перед другими видами реваскуляризации. Прежде всего, это малотравматичный

способ восстановления коронарного кровотока, сопряженный с низким уровнем острых осложнений, которые составляют менее 1%.

Опыт в области имплантации стентов, накопленный в 90-е годы, позволил расширить показания к чрезкожным вмешательствам, а так же объему поражения коронарных сосудов. Ангиопластика получила широкое распространение и стала достаточно безопасным методом реваскуляризации. Вместе с тем, внедрение стентирования сосудов хотя и значительно улучшило эффективность лечения ишемических проявлений, но не привело к желаемому результату: частота рестенозов и «in stent stenosis» остается высокой и составляет 27-30% [5, 6, 7, 8, 9].

Прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях и в аорто-коронарных шунтах побуждает ученых к поиску оптимальной тактики лечения пациентов с возвратом стенокардии, перенесших операцию аорто-коронарного шунтирования (АКШ). На сегодняшний день применение менее травматичных эндоваскулярных методов лечения (ангиопластика, стентирование шунтов и коронарных артерий) позволяет снизить уровень операционного риска, улучшить качество жизни пациентов. До внедрения стентов баллонная ангиопластика шунтов сопровождалась развитием рестеноза при их стенотических поражениях от 18 до 60%, а при ангиопластике реканализованных шунтов до 100% в течение 36 мес. [10, 11, 12]. Различные подходы в лечении и профилактике рестеноза, такие как внутрисосудистое радиационное облучение, повторная ангиопластика и стентирование не были достаточно эффективны. Проблема рестеноза оставалась самой главной в течение десятилетия [13, 14, 15, 16].

В конце 90-х годов появились стенты с полимерным покрытием, наполненным лекарственными веществами с антипролиферативной или цитостатической активностью. Концепция локальной доставки лекарственного препарата с помощью носителей различного типа является одной из наиболее перспективных областей современной медицины. Благодаря появлению коронарных стентов с лекарственным покрытием эндоваскулярные технологии заняли лидирующие позиции в лечении ишемической болезни сердца. Широкое внедрение стентов с лекарственным покрытием в клиническую практику позволило радикально улучшить отдаленные результаты лечения и в несколько раз увеличить общее количество эндоваскулярных процедур. Такие успехи эндоваскулярных технологий были обусловлены радикальным снижением частоты развития рестеноза стента благодаря антипролиферативным свойствам препаратов, нанесенных на металлическую основу эндопротеза. На сегодняшний день наибольший клинический опыт накоплен в области использования стентов Surfer, покрытых антибиотиком рапамицином, обладающим цитостатическим и иммуносупрессивным действием. Высокая эффективность этого лекарственного препарата в качестве профилактики рестеноза доказана в рандомизированных исследованиях RAVEL, E-SIRIUS, RESEARCH [17, 18], которые показали что стенты с лекарственным покрытием в несколько раз уменьшают частоту рестеноза.

По результатам вышеупомянутых исследований, использование коронарных стентов Surfer сопровождается выраженным подавлением пролиферативных реакций в месте имплантации эндопротеза и снижением годичного рестеноза в среднем до 4-5%.

Использование стентов, покрытых рапамицином, значительно повлияло на отдаленную клиническую эффективность лечения: были радикально снижены рецидив стенокардии после эндоваскулярных вмешательств и необходимость в повторных реваскуляризациях. Однако, с накоплением опыта, в мировой литературе появились сообщения о снижении эффективности имплантации покрытых стентов через 1 – 3 года после выполненного вмешательства, в том числе и у пациентов с хроническими тотальными окклюзиями коронарных артерий [19].

В настоящее время у интервенционных кардиологов нет единого мнения относительно необходимости применения покрытых стентов в венозных шунтах после выполненного АКШ у пациентов с возобновлением приступов стенокардии. Показанные лучшие непосредственные результаты лечения оказываются сопоставимыми в отдаленном периоде с результатами лечения пациентов непокрытыми стентами [20, 21].

Высокая стоимость стентов с лекарственным покрытием и сходные отдаленные клинические результаты с непокрытыми стентами поднимают вопрос о целесообразности использования более дорогостоящего материала в подобных случаях. Вместе с



тем, проблема лечения ишемической болезни сердца остается одной из наиболее актуальных и приоритетных задач мирового и отечественного здравоохранения. В развитых странах (США, страны Европы) объем ежегодного стентирования достиг 0,3 – 0,4% от общей численности населения. В 2002 году в США проведено более 1 000 000 операций по стентированию и примерно такое же количество в странах Европы. В России в настоящее время стентирование проводится в 35 клиниках (в основном, в Москве, Санкт-Петербурге, Красноярске, Новосибирске, Белгороде), однако, количество производимых операций невелико – до 10 000 операций в 2003 году. Рост количества производимых операций по стентированию в России сдерживается, главным образом, высокой стоимостью импортного инструментария и расходных материалов. Даже на имеющемся оборудовании и при наличии подготовленных специалистов, имеющих в российских центрах по интервенционной кардиологии, может быть обеспечено многократное увеличение количества проводимых операций. Потенциальной же потребностью населения является тот же объем ежегодного стентирования (0,3 – 0,4% от численности населения), что и в развитых странах. Активное использование стентов с лекарственным покрытием открыло новую, ранее несуществующую и опасную для жизни проблему поздних тромбозов в зоне вмешательства. Ограничением для широкого применения лекарственных стентов стала и значительная стоимость изделия [22, 23, 24]. В связи с этим изучение механизмов развития рестенозов после эндоваскулярных вмешательств, а так же путей разрешения данной проблемы путем создания новых биологически инертных наноматериалов представляет собой актуальную проблему современной фундаментальной и прикладной медицины.

Имеющиеся на сегодняшний день сведения позволили систематизировать факторы, предрасполагающие к развитию рестеноза [25]. В целом они подразделяются на внешние, связанные с воздействием на сосуды внешних факторов, и внутренние, среди которых особый интерес представляют биологические факторы, определяющие активность воспалительной реакции и тромбообразования с последующей инициацией гиперпластического процесса в интиме коронарных или периферических сосудов после эндоваскулярной интервенции [26, 27, 28, 29].

В настоящее время в доступных источниках литературы достаточно подробно описаны патоморфологические процессы, происходящие в зоне оперативного вмешательства. Установлена важнейшая роль в этих процессах активированных лейкоцитов, интерлейкина 6 (ИЛ-6), β -фактора некроза опухолей, фактора роста, матриксных металло-протеиназ, ангиотензина II, тромбина, эндотелиина I и др. [30, 31].

В клинической практике выявлена важная роль в прогнозировании рестеноза таких медиаторов воспаления как С-реактивный белок (СРБ) и фибриноген. В целом, четкое подтверждение роли высокого уровня воспалительного процесса и активности формирования неоинтимы в генезе рестенозирования коронарных сосудов после ЧКВ, позволяет предполагать участие в этих механизмах и генетических факторов. В пользу этого свидетельствуют результаты оценки вклада генетических факторов как в развитии ИБС, так и формировании отдельных механизмов формирования рестеноза [32, 33, 34, 35].

Обозначенные выше причины формирования рестенозического поражения относятся к неизменяемым, естественным реакциям и механизмам реагирования организма на повреждение сосудистой стенки и внедрение в нее инородного агента – стента. До настоящего времени остается открытым вопрос о времени пребывания стента для восстановления проходимости суженного участка артерии. Такие проблемы, как поздний рестеноз, тромбоз устьев боковых ветвей, отсутствие интимности прилегания стента к стенкам сосуда с возможностью развития аневризм и другие, свидетельствуют о необходимости разработки новых конструкций стентов. В последнее время проводятся исследования по применению биоабсорбируемых стентов без лекарственного покрытия из магния или полимолочной кислоты [36, 37]. Первые опыты по клиническому применению дают обнадеживающие результаты. Не последнее место занимают и мнения пациентов, которые отдают предпочтения стентам с характеристикой «мавр сделал свое дело, мавр может уходить».

Методом борьбы с осложнениями стентирования является нанесение различных покрытий на стент для уменьшения оседания тромбоцитов и фибрина на его по-

верхности. Для изготовления стентов в настоящее время используются различные материалы, такие как сплав нержавеющей стали, тантал, нитинол, ниобий, сплавы, в состав которых входит кобальт и другие. Для того чтобы создать биологически инертный барьер между поверхностью стента, циркулирующей кровью и эндотелиальной стенкой во многочисленных исследованиях изучались различные покрытия стентов. В настоящее время используются стенты с *активным покрытием* (антитромботические покрытия, противовоспалительные покрытия, антипролиферативные покрытия), и с *пассивным покрытием* – (золото, гепарин, углерод (углеродное нанокompозитное пленочное покрытие), карбид кремния, окись нитрида титана, фосфорилхолин). Такое большое количество разновидностей стентов говорит о том, что многие вопросы еще не нашли достаточного подтверждения о преимуществах того или другого.

По мнению многих исследователей, появление отечественного стента (по качеству, сравнимого с импортными аналогами, а по стоимости значительно ниже) вызовет резкое увеличение потока оперируемых больных. Для повышения эффективности эндоваскулярного лечения наиболее сложной категории пациентов, по нашему мнению, необходимо вести дальнейшую разработку стентов на основе наноструктурного титана, что позволит улучшить результаты эндоваскулярного лечения больных. Изучение их эффективности и безопасности в ближайшее время будет являться актуальной темой для научных исследований фундаментальной медицины.

При этом подразумевается решение ряда сложных проблем. К ним относятся изучение влияния микрорельефа наружной поверхности стента, её гидрофильных свойств на адгезивные свойства интимы сосуда, а так же иммобилизация на внутренней поверхности стента активных веществ, направленно действующих на систему гемостаза. В ходе работы предполагается так же создание опытного образца стента из наноструктурного титана с повышенной тромборезистентностью и антипролиферативными свойствами поверхности, способными предупредить развитие рестенозов в сосудах малого диаметра. Появится необходимость обосновать применение этих стентов в клинике для улучшения качества лечения, а так же возможностью предотвращения тромбообразования на его внутренней поверхности при контакте с кровью. Эти исследования выполняются в рамках Государственного контракта № 14.740.11.0182 «Биомедицинское исследование изменений структур органов и тканей при имплантации стентов нового поколения».

В идеале стент не должен препятствовать процессу эндотелизации, но при этом не должен провоцировать гиперплазию интимы. Для достижения обозначенных характеристик представляется эффективным использование наномодифицированного титана. В современной литературе доказана биосовместимость титана за счет спонтанно образующейся на его поверхности пленки оксида титана и применение данного материала в различных биоимплантах. Исследования, проводимые в настоящее время американскими учеными, показывают идеальную совместимость титана с сосудистой стенкой. Однако, вопрос плохой визуализации стента во время имплантации, невозможность обеспечения визуального контроля за адекватностью раскрытия стента и невозможность оценки результатов в отдаленном периоде стали камнем преткновения для дальнейшей разработки этой темы. Разрабатываемое новое поколение стентов будет лишено и этих недостатков.

Литература

1. Ассоциация генов факторов гемостаза с ранним развитием ишемической болезни сердца манифестации инфаркта миокарда в молодом возрасте / Е.Н. Данковцева [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 12. – С. 17-23.
2. Бокерия, Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия — 2005. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения./ Бокерия, Л. А., Гудкова Р. Г. — М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2006. — С. 4-29.
3. Дранкин, К.Н. Генетические системы крови человека и болезни / К.Н. Дранкин, Г.М. Дизик. — Киев, 1990.
4. Кремнева, Л.В. Воспаление как фактор риска рестеноза и сердечно-сосудистых осложнений после чрескожных интракоронарных вмешательств/ Л.В. Кремнева // Терапевтический архив. — 2006. — № 3. — С. 89-95.



5. Кудряшова, О.Ю. Генетические основы индивидуальной чувствительности к антиромбоцитарным препаратам / О.Ю. Кудряшова // Кардиология. – 2005. – № 9. – С. 85-90.
6. Непосредственные и отдаленные результаты стентирования ствола левой коронарной артерии у больных ишемической болезнью сердца / Л.Н. Бокерия [и др.] // Кардиология. – 2006. – № 3. – С. 4-13.
7. Первичный опыт применения сиролимус-покрытых стентов Cypher в лечении ишемической болезни сердца / Беленко Ю.Н. [и др.] // Кардиология. – 2004. – №3. – С.9-15.
8. Прекоп О. Группы крови человека: пер. с нем. / О. Прекоп, В. Геллер. – М., 1991.
9. Сердечно-сосудистая хирургия в России: методы оценки результатов и перспектив развития / Л. А. Бокерия [и др.] // Грудная и серд.-сосуд. хир. – 2002. – №3. – С. 4-11.
10. Увеличение экспрессии моноцитарных молекул адгезии и образования моноцитарно-ромбоцитарных агрегатов в крови при коронарном рестенозе / Т.И. Арефьева [и др.] // Терапевтический архив. – 2002. – №4. – С.46-49.
11. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization / M.C. Morice [et al.] // N Engl. J. Med. – 2002. – 346:1773-1780.
12. Artery size, neointima and remodeling time for some standards / E.J. Topol [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – 32:2087-2094.
13. Arterysile neointima and remodeling: time for some standards / R.S. Shwartz [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – 32:2087-2094.
14. De Feuter, P.J. Antirestenosis trials. Curr Interv / P.J. De Feuter, J. Vos, B.J. Rensing // Cardiol Rep 2000; 2: 326-31.
15. Erbel R., Di Mario C., Basrtnek J., et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non – randomized multicentre trial // Lancet. – 2007.-369.-P. 1869-1875.
16. Ford, W.B. Percutaneous transluminal dilation of aortocoronary saphenous vein bypass grafts./ W.B. Ford, M.H. Wholey, E.A. Zikria // Chest 1981; 5: 529-35.
17. Incidence of thrombotic stent occlusion after rapamycin-eluting stent implantation in 5-consecutive patients treated in the « real world», the rapamycin-eluting stent evaluation at Rotterdam cardiology hospitals (RESEARCH) registry.-Presented at the meeting of the American College of Cardiology. / E. Regar.[et al.] // Chicago, 2003
18. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty / J. Puel [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1987.-Vol. 316. – P. 701-770.
19. Libby, P. Restenosis revisited. – new targets, new therapies./ P. Libby, P. Ganz – N. Engl.S.Med. – 1997. – 37: 418-419.
20. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to bare metal stents in the treatment of saphenous vein graft disease. J. Interv Cardiol / R.M. Minutello .[et al.] // 2007 Dec; 20(6):458-65.
21. Percutaneous intervention on the saphenous vein bypass grafts-long-term outcomes / D. Bansal.[et al.] // Catheter Cardiovasc Interv. 2008 Jan 1;71(1):58-61
22. Platelet glycoprotein IIb/IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis / Walter D. [et al.] // Lancet. – 1997. – 350:1217-1219.
23. PLA polymorphisms of glycoprotein IIIa and risk of adverse events after coronary stent placement / A. Kafkhati [et al.] // J. Am Coll Cardiol. – 2000. – 36:84-89.
24. Popma, J. Final angiographic results of the SIRIUS Trial. Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics/ J. Popma // Washington DC, 2002.
25. Reeder, G.S. Angioplasty for aorto-coronary bypass graft stenosis / G.S. Reeder, J.F. Bresnahan, D.R. Jr Holmes // Mayo Clin Proc 1986; 61: 14-19.
26. Reeves, F. Long-term angiographic follow-up after angioplasty of venous coronary bypass grafts./ F. Reeves, R. Bonan, H. Cote // Am Heart J 1991; 122: 620-627.
27. Ross, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease / R. Ross // N.Engl.S.Med. – 1999. – 340:115-126.
28. Secretory phospholipase A₂ induce beta-glucuronidase release and IL-6 production from human lung macrophages/ Triggiani M. [et al.] // J. Immunol. – 2000. – 164:4908-4915.
29. Secretory phospholipase A₂ need not cooperate with prostaglandin generation by growth factor and cytosine independently of preceding cytosolic phospholipase A₂ expression in rat gastric epithelial cells / Akiba S. [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – 276: 21854-21862.
30. Short – and long-term outcomes after stent-assisted percutaneous treatment of saphenous vein grafts in the drug-eluting stent era. / T. Pucelikova [et al.] // Am J Cardiol. 2008 Jan 1;101(1):63-8.
31. Spodick, D. H. Cardiology 1999 / D. H. Spodick // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 133, № 3. – P. 244.)

32. Teirstein, P.S. New frontiers in interventional cardiology: intravascular radiation to prevent restenosis / P.S. Teirstein, R.E. Kuntz // *Circulation* 2001; 104: 2620-6.
33. The RAVEL study: a randomized study with the sirolimus coated Bx-velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions / M. Morice. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol.23. – P.116.
34. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement/ S. Elezi [et al.] // *Circulation.* – 1998. – 98: 1875-1880.
35. Waksman, R. Vascular brachytherapy: applications in the era of drug-eluting stents / R. Waksman // *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3 (Suppl. 5): S23-30.

ENDOVASCULAR TREATMENT OF PATIENTS WITH DISEASES OF CARDIOVASCULAR SYSTEM: DEVELOPMENT STAGES, PROBLEMS AND THE WAYS OF THEIR SOLVING

I.B. Kovalenko¹
M.V. Sudakov¹
N.I. Zhernakova¹
S.V. Shkodkin²
A.A. Dolzhikov¹
M.I. Boyarincev¹
V.V. Fentisov¹

¹⁾ *Belgorod State University*

²⁾ *Regional clinical hospital of St. Ioasaf, Belgorod*

e-mail: sudakov@bsu.edu.ru

In the article development stages of endovascular treatment of patients with diseases of cardiovascular system are stated. Modern ways of stents creation, methods and means of covering of their surface are presented. Data of causes, predisposing to development of restenosis are offered. The pathomorphological processes occurring in a zone of operative intervention are stated. Necessity of creation of new model of domestic stent with using the nanostructural titan possessing high-thromboresistance and antiproliferative properties of a surface, capable to warn development of restenosis in vessels of small diameter is proved. Technical requirements to its manufacturing are developed.

Key words: ischemic heart disease, stenting of vessel, postoperative restenosis, nanostructural titan, biocompatibility of stents.



КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.5-009

НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

К.Ю. Ретюнский
И.В. Соколова

*Уральская государственная
медицинская академия Росздрава,
г.Екатеринбург*

e-mail: retiunsk@mail.ru

Статья содержит данные о клинико-параклинических закономерностях возникновения и развития нервно-психических расстройств у детей с атопическим дерматитом (АД) в сравнительно-возрастном аспекте. На основании установленных закономерностей авторами предложена психоневрологическая модель патогенеза АД, основанная на функциональной дефицитарности корковых функций и дисрегуляции корково-подкорковых взаимодействий, приводящих к дисфункции вегетативных центров и нарушению регуляции обменных (трофических) процессов кожи. Использование комплексной медико-психолого-социальной реабилитации детей с АД позволяет добиться более высоких терапевтических результатов.

Ключевые слова: атопический дерматит у детей, психические нарушения при атопическом дерматите, патогенез, терапия, реабилитация.

Актуальность проблемы. Атопический дерматит является распространенным заболеванием в детской дерматологической практике. Следует отметить, что в последние годы отмечается постоянное увеличение числа детей, страдающих данной патологией. Наблюдается заметное утяжеление клинических проявлений и соболезненных ему нервно-психических расстройств в различных возрастных группах. Так, согласно данным исследователей, заболеваемость АД в популяции развитых стран достигает 5-20% населения [1, 2], среди детей – от 13 до 37% [3]. Лечение АД в силу недостаточно изученного патогенеза представляет сложную терапевтическую задачу. Несмотря на всеобщее признание важной роли нервно-психических нарушений в развитии данного заболевания, стандарты терапии представляют собой преимущественно симптоматическое лечение поражений кожных покровов [4-7]. Как следствие, неубедительные результаты терапии. Все вышесказанное предопределило цель настоящего исследования.

Цель исследования заключалась в установлении клинико-параклинических закономерностей становления и развития нервно-психических расстройств при АД в сравнительно-возрастном аспекте ради оптимизации лечебно-реабилитационных подходов.

Материал и методы исследования. Выборка больных определялась целью исследования. В основную группу были включены 105 детей в возрасте от 3 до 12 лет, состоящих на учете дерматолога по поводу АД длительностью течения не менее 2-х лет с момента манифестации. Дополнительным критерием включения в основную группу являлся общий интеллектуальный показатель (ОИП) по шкале Векслера во всех случаях не ниже среднего уровня (≥ 90 баллов). К критериям исключения были отнесены случаи АД с сопутствующей умственной отсталостью, дегенеративными заболеваниями ЦНС, эпилепсией, шизофренией.

Контрольную группу составили дети, соответствующие по полу и возрасту, показателям интеллекта основной группе, но без клинических проявлений АД в количестве 30 человек для каждой возрастной группы.

Учитывая сравнительно-возрастной подход к исследованию, дети основной группы были разбиты на подгруппы: 3-6 лет – 36 детей (34,3%), с 7-8 лет – 35 детей (33,3%) и с 9-12 лет – 34 ребенка (32,4%).

Клинико-анамнестическое, клинико-психопатологическое, клинико-динамическое, клинико-катамнестическое исследования дополнялись неврологическим обследованием по общепринятой схеме (Л.О. Бадалян, 1984), электрофизиологическим, ультразвуковым (УЗДГ) и нейропсихологическим исследованием («Детская нейропсихологическая методика» Т.В. Ахутиной) [8].

Для оценки эффективности разработанной комплексной лечебно-реабилитационной программы для детей с АД нами были использованы критерии клинической и статистической значимости изменений, процентная доля пациентов с улучшением, стойкость изменений, степень негативных эффектов. Для комплексной оценки тяжести клинических проявлений АД рассчитывался индекс SCORAD.

Полученные результаты обрабатывались с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0, приведены в форме $M \pm \sigma$. Достоверными различия сравниваемых показателей считались при $P < 0,05$.

Результаты. В ходе настоящего исследования был проведен глубокий анализ всех факторов, внутренних (биологических) и внешних (средовых), оказывающих влияние на возникновение АД. Впоследствии изучались нервно-психические нарушения у детей с данной патологией. При анализе анамнестических данных установлено влияние генетической предрасположенности к АД в 68 случаях (64,8%; $n=105$). Патогенные факторы пренатального и перинатального периода, обуславливающие церебральную недостаточность, определялись во всех случаях основной группы.

Манифестация атопического дерматита у 95 детей (90%, $n=105$) основной группы произошла на первом году жизни. Психотравмирующие ситуации, вероятно, имели ограниченное значение в качестве триггерного фактора при АД. Почти в половине случаев (43,8% случаев) родителями отмечались изменение привычного уклада жизни ребенка, испуг, эмоциональное напряжение в дисгармоничных семьях. В остальных случаях, по мнению родителей, дебют АД произошел спонтанно, без влияния внешних стрессоров.

В возрасте до 3-х лет у детей основной группы преобладали синдромы органической невропатии (96 случаев, 91,4%; $n=105$), в дошкольном возрасте, с 4 до 7 лет доминировал астено-гипердинамический синдром (83 случая – 79%; $n=105$), в младшем школьном возрасте ведущими являлись нарушения церебралстенического ряда с эмоциональной лабильностью, раздражительной слабостью, формированием аффективно-возбудимых черт, дисфориеподобных пароксизмов (53,3%). В 44,8% АД провоцировал возникновение невротических реакций у детей, чаще отражающих реакцию личности «избегающего типа» на генерализованные кожные проявления.

Согласно данным неврологического исследования в основной группе в подавляющем большинстве случаев (91 случай – 86,7%; $n=105$) обнаруживалось 5 и более резидуально-неврологических знаков, свидетельствующих о резидуально-органическом поражении головного мозга.

У детей, страдающих АД, были выявлены три типа ЭЭГ-картины: нормальный тип – 7 детей (6,7%; $n=105$); пограничный тип – 75 детей (71,4%; $n=105$); патологический тип – 23 ребенка (21,9%; $n=105$).

Особенности ЭЭГ пограничного и патологического типа свидетельствуют в пользу органического поражения головного мозга во всех возрастных группах (дизритмичность – 77,1%, epileptiformность в фоновой записи – 21,9% и при нагрузке – 65,7%). Преимущественная локализация очагов патологической активности при АД отнесена к лимбико-ретикулярным подкорковым структурам.

Анализ проведенного нейропсихологического исследования показал, что в подавляющем большинстве исследуемых случаев (более 95%) установлены многочисленные зоны дефицитности, свидетельствующие о несформированности большого числа нейропсихологических функций. Нейропсихологические нарушения при АД обу-



словлены функциональной недостаточностью глубинных мозговых структур (лимбико-ретикулярного комплекса).

По данным УЗДГ сосудов головы и шеи установлено, что в 93 случаях (88,6%; $n=105$) у детей с АД определяется синдром церебральной ангиодистонии с наиболее характерным признаком в виде гиперконстрикторной реакции на функциональные нагрузки. Отмечалось статистически достоверное повышение, как линейной скорости кровотока (ЛСК) в артериях вертебробазиллярного бассейна, так и индекса резистентности при сохранении ламинарности потока, что являлось отражением повышенного тонуса артерий. На основании косвенных ультразвуковых признаков у всех больных основной группы выявлялась умеренная венозная дисциркуляция в виде асимметрии потоков по венам Розенталя, ретроградных потоков по глазничным венам при сохранении, или даже усилении, потоков по вертебральным венам при ортостазе. Дилатированное венозное русло при спазмированных артериях определяло возникновение повышенного внутричерепного давления. В 74,3% случаев в основной группе были установлены ультразвуковые признаки экстравазальной компрессии сосудов в сегменте V₃ (уровень сегментов шейных позвонков С₁-С₂), что с высокой степенью вероятности может служить указанием на перинатальную травму с дислокацией позвонков шейного отдела данной локализации.

С учетом полученных результатов, получила обоснование психоневрологическая модель патогенеза АД, согласно которой механизмы кожного страдания обусловлены дисрегуляцией корково-подкорковых взаимодействий вследствие повреждения патогенных факторов на ранних этапах онтогенеза. Как следствие, дисфункция вегетативных центров предопределяет нарушение обменных (трофических) процессов кожи и формирование клинических признаков АД. Выявление «у истоков» болезни «слабых звеньев центральной регуляции», нарушающих структурно-функциональную организацию мозга, с последующей комплексной коррекцией является эффективным вектором оптимизации терапии АД.

Нами был предложен биопсихосоциальный подход к лечению и реабилитации детей с АД, включающий комплексную патогенетическую психофармакотерапию, нейропсихологическую и психологическую коррекцию, социальную и педагогическую работу. Комплексная терапия включала стандартную базовую терапию в пределах медико-экономических стандартов по дерматологии, принятых правительством Свердловской области, и оригинальные методы, являющиеся авторскими разработками.

Для комплексной оценки тяжести клинических проявлений рассчитывался индекс SCORAD, среднее значение которого до начала терапии составило $78,4 \pm 2,6$. Клинический контроль эффективности терапии проводился до начала лечения и далее один раз в неделю в течение восьми недель. Группу сравнения составили 30 детей в возрасте 3-12 лет, получавших традиционную терапию дерматолога.

Принимая за основу утверждение, что измененный мозг является биологической основой патофизиологических механизмов АД, в комплекс психофармакотерапии нами включены ноотропные, сосудистые, дегидратационные, рассасывающие средства, принимаемые курсами по 30 дней и повторяемые до 4 раз в год в течение 2-3-х лет.

С учетом наличия клинических признаков пароксизмальности мозга (парасомнии, дисфории, сопутствующие АД заикание, тики, энурез) и параклинических данных (эпилептиформная активность на ЭЭГ) спектр используемых психофармакологических препаратов должен быть расширен за счет подключения к терапии антиконвульсантов. Преимущественная генерализованная патологическая активность в подкорковых структурах, согласно данным ЭЭГ, позволяет в качестве препарата выбора использовать вальпроовую кислоту и ее соли, вальпроаты (конвулекс, конвульсофин, депакин-хроносфера). Парциальная активность в корковых отделах делала предпочтительней и целесообразней назначения производных карбамазепина пролонгированных форм (финлепсин-ретард, тегретол ЦР).

В ходе настоящего исследования наибольшая эффективность терапии АД вальпроатами (конвульсофин) достигнута при суточной дозе – 15-20 мг/кг, распределенной на 2 приема. Средняя терапевтическая доза конвульсофина у детей 3-6 лет с АД составляет 0,15-0,3 г/сут., для детей 7-8 лет 0,3-0,45 г/сут., у детей 9-12 лет – 0,45-0,6 г/сут.

Парциальная активность делала предпочтительней назначения препаратов карбамазепина (финлепсин-ретард, тегретол ЦР). Карбамазепин использовался в дозе 10-20 мг/кг, также распределенный на 2 приема в сутки.

Воздействие на ключевые механизмы патогенеза способствовало редукции кожной симптоматики при АД, так и коморбидных нервно-психических нарушений психоорганического круга. Подбор лекарственных средств и дозировок проводился с учетом физиологических особенностей, возраста ребенка, побочных действий препаратов, характера течения и степени выраженности кожных проявлений АД, сопутствующих нервно-психических нарушений.

Целесообразность длительной курсовой медикаментозной терапии противоорганическими средствами не менее 2-3 лет, несмотря на достигнутое наступление ремиссии кожных проявлений АД в течение первых месяцев терапии, определялась практическим отсутствием рецидивов. Досрочное прекращение терапии в подавляющем большинстве случаев обуславливал обострение течения кожного процесса.

К другим вспомогательным методам терапии АД относятся нейропсихологическая коррекция, психотерапия, социальная работа, фитотерапия, физиотерапия и рефлексотерапия.

Критериями эффективности терапии служили нормализация общего состояния ребенка, сокращение сроков достижения ремиссии кожного процесса и ее продолжительность. Клинический мониторинг показал, что применение комплексного биопсихосоциального подхода в терапии больных атопическим дерматитом детей способствовало уменьшению воспалительных явлений, инфильтрации и лихенификации кожи в местах высыпаний уже на 5-9 (в среднем на 7) день терапии. У детей, получавших традиционную терапию, улучшение состояния с уменьшением воспалительных явлений отмечалось на 11-15 (в среднем на 13) сутки лечения. Регресс кожных проявлений у детей в основной группе наступал в среднем на 10 дней раньше, чем при проведении традиционного лечения.

При этом отмечалось значительное ослабление интенсивности кожного зуда, восстановление сна, улучшение общего состояния ребенка, наблюдался регресс невротических реакций личности, соболезенных расстройств психоорганического круга. Средний показатель SCORAD до лечения атопического дерматита составлял 78,4, а после комплексной терапии – 35,9 (снижался более чем в 2 раза) ($P < 0,05$).

При комплексной патогенетической психофармакотерапии, психологической коррекции АД в условиях стационара на протяжении 30-35 дней выздоровление достигнуто в 55% случаев, значительное улучшение – в 25%, незначительное улучшение, либо полное отсутствие положительной динамики – в 20%.

Обсуждение. Повышенную нервность детей с АД традиционно объясняли страданиями из-за нестерпимого зуда. Как следствие, терапевтические усилия врачей были направлены на восстановление кожных покровов и редукцию зуда. Психоневрологическая модель патогенеза объясняет возникновение АД дисфункцией вегетативных центров вследствие раннего пре- и перинатального поражения ЦНС и наличием сопутствующих психических нарушений психоорганического и невротического круга.

Важная роль в формировании внутримозговой патологической системы, определяющей нарушения структурно-функциональной организации мозга, принадлежит эпилептизации мозга. Патогенетическая психофармакотерапия с иными методами комплексной медико-психолого-социальной реабилитации является эффективным вектором оптимизации терапии детей с АД. Ее применение позволяет добиться более высоких результатов в сравнении с традиционными средствами лечения.

Литература

1. Ахутина, Т.В. Диагностика развития зрительно-вербальных функций./ Т.В. Ахутина, Н.М. Пылаева. – М., 2003; 23.
2. Дороженок, И.Ю. Депрессии у больных хроническими дерматозами. Депрессивные расстройства (фундаментальные, клинические, образовательные и экзистенциальные проблемы). / И.Ю. Дороженок // Сборник материалов международной научно-практической конференции. – Томск, 2003; 123-128.



3. Зайцева, О.Г. Психические расстройства у больных хроническими дерматозами / О.Г. Зайцева // [Диссертация кандидата медицинских наук]. СПб., 2000; 1-23.
4. Игнатъев, Д.В. Зудящий вопрос. Наружная терапия атопического дерматита / Д.В. Игнатъев // *Consilium medicum*. – 2003; 3 (4): 23-27.
5. Калюжная, Л.Д. Принципиально новое направление в наружной терапии атопического дерматита. /Л.Д. Калюжная// *Дерматология*. – Березень. 2005; 1: 42-45.
6. Львов, А.Н. Дерматозы, коморбидные психические расстройства: классификация, клиника, терапия и профилактика. / А.Н. Львов // [Автореф. дис. ... д-ра мед. наук]. – М., 2006; 1-41.
7. Раева, Т.В. Психические расстройства в дерматологической клинике (клинико-патогенетические и реабилитационные аспекты) / Т.В. Раева // [Автореф. дис. ... д-ра мед. наук]. – Томск 2006; 1-49.
8. Сергеев, Ю.В. Атопический дерматит. Новые подходы к профилактике и наружной терапии. / Ю.В. Сергеев // *Рекомендации для практикующих врачей*. – Издание второе. – М.: Медицина для всех; 2005; 5-11.

NEUROPSYCHICAL DISORDERS IN RATHER-AGE ASPECT AT CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

K.Yu. Retyunskiy
I.V. Sokolova

*Ural State Medical Academy,
Yekaterinburg*

e-mail: retiunsk@mail.ru

The work purpose was the establishment of clinical-paraclinical laws of occurrence and development of psychological frustration at atopic dermatitis in rather-age aspect and working out of the biopsychosocial approach to treatment and rehabilitation of children with AD including: complex pathogenetic psychopharmacotherapy, principles of psychological correction, social work. 105 children have been included in the basic group at the age from 3 till 12 years suffering AD. Taking into account results of the carried out research we develop psychoneurological model pathogenesis AD, caused functional immaturity the cortex of cerebral hemispheres breaking regulation of cortex-subcortex interactions, the vegetative centres defining dysfunction participating in regulation of exchange (trophic) processes of a skin. Application of the complex approach to medical psychological and social rehabilitation of children with AD allows to achieve better results in treatment.

Key words: atopic dermatitis, neuropsychical disorders at children with atopic dermatitis, pathogenesis, therapy, rehabilitation

УДК 612.82+612.43

БИОРИТМОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕНСОМОТОРНОГО РЕАГИРОВАНИЯ У ДЕВУШЕК

С.В. Шутова
В.Н. Чичук
Ю.М. Копченкина

*Медицинский институт
Тамбовского
государственного
университета
им. Г.Р.Державина*

shutovatgu@rambler.ru

Исследование посвящено изучению эффективности сенсомоторных реакций в течение овариально-менструального цикла у девушек. Выявлены изменения времени и точности как простых, так и сложных сенсомоторных реакций в обычных и стрессорных условиях их реализации, что свидетельствует об изменении функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС). Результаты исследования углубляют знания о физиологических механизмах циклических процессов в организме женщины, а также могут быть использованы на практике, т.к. позволяют прогнозировать психоэмоциональное и физическое состояние женщины.

Ключевые слова: сенсомоторные реакции; овариально-менструальный цикл; предменструальный синдром.

Актуальность. Изучению изменений, происходящих в организме женщины в различные фазы овариально-менструального цикла (ОМЦ) посвящено значительное количество работ. Достоверно известно, что происходят изменения функционального состояния многих систем организма: вегетативной нервной системы [1], иммунных реакций [2], сердечно – сосудистой системы [3], морфологического и биохимического состава крови [4]. Большая часть работ посвящена изучению циклических колебаний содержания в крови различных гормонов – эстрогенов, пролактина, лютеинизирующего гормона [5], а также кортизола [6], тиреоидных гормонов [7]. Также известны колебания психоэмоционального состояния женщины: резкие перепады настроения и появление некоторой раздражительности в дни, предшествующие менструации [8, 9].

Среди всех изучаемых характеристик, изменяющихся в течение овариально-менструального цикла, наименее изученными являются характеристики функционального состояния ЦНС. Так, например, информация об изменении сенсомоторного реагирования в различные фазы ОМЦ в литературе не встречается. Вместе с тем, скорость и точность сенсомоторных реакций являются отражением эффективности работы мозга, а значит, определение особенностей данных характеристик представляет несомненный теоретический и практический интерес.

Цель работы заключалась в изучении особенностей времени и точности сенсомоторных реакций в разные фазы ОМЦ у здоровых девушек.

Материалы и методы исследования. В исследовании принимали участие практически здоровые девушки 20 – 21 года (14 человек по 5 серий), студентки очного отделения института Естествознания ТГУ им. Г.Р. Державина.

У девушек регистрировали различные характеристики сенсомоторных реакций в дни, соответствующие различным фазам ОМЦ: фазу десквамации (1-й день), фолликулярную фазу (приблизительно 7-й день), фазу предполагаемой овуляции (14-й день), лютеиновую (21-й день) и предменструальную фазы (28-й день). День исследования определяли календарным методом с уточнением дня овуляции с помощью «папоротник-теста» слюны.

Изучение показателей сенсомоторных реакций проводилось с помощью компьютерной программы "Ягуар" (НИИ Нейрокибернетики, Ростов-на-Дону). У испытуемых определяли: время (ВР) простых зрительно-моторных реакций (ПЗМР), время и количество ошибок (КО) сложных зрительно-моторных реакций (СЗМР) в условиях выбора, в стрессорных условиях дефицита времени (СЗМРдеф) и аудиовизуальных помех (СЗМРпом).

При анализе изучаемых показателей использовались стандартные методы статистической обработки данных.

Результаты и их обсуждение. При изучении сенсомоторного реагирования у девушек в различные фазы ОМЦ были получены следующие результаты.

На рис. 1 представлена среднегрупповая динамика времени ПЗМР у девушек в различные фазы ОМЦ.

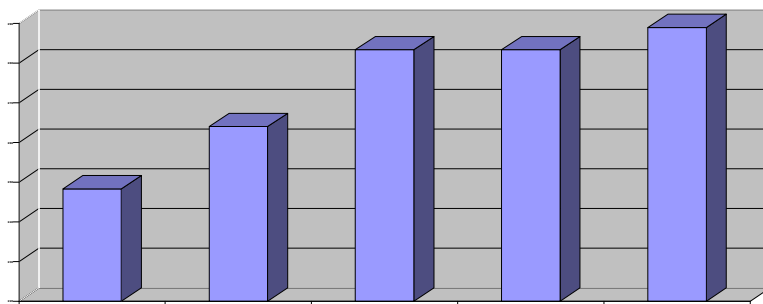


Рис. 1. Среднегрупповая динамика времени ПЗМР у девушек в течение ОМЦ

Из рисунка видно, что среднегрупповые значения ВР в течение ОМЦ последовательно изменяются: увеличиваются от 1-го к 28-му дню. Таким образом, нами выявлено, что наилучшее время реакции (т.е. наименьшая скорость моторного реагирования на сенсорный сигнал) отмечено в 1-й день, затем к 14-му дню этот показатель ухудшается, достигая максимального значения в 28-й день.

Известно, что время простых сенсомоторных реакций, в основном, свидетельствует об уровне общей активации нейронов головного мозга [10]. Исходя из этих данных и полученных нами результатов, можно заключить, что при изучении динамики времени ПЗМР в течение ОМЦ выявлено уменьшение уровня активности нейронов головного мозга от 1-го дня к 28-му дню исследований, поскольку наблюдается увеличение времени простой реакции при выполнении задания.

На рис. 2 представлена среднегрупповая динамика времени СЗМР у девушек в течение ОМЦ.

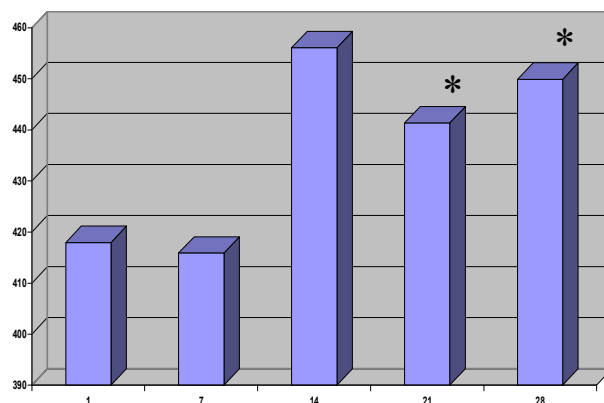


Рис. 2. Среднегрупповая динамика времени СЗМР у девушек в течение ОМЦ.

* – различия по сравнению с исходными показателями статистически значимы согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

Хорошо видно, что происходит небольшое уменьшение времени реакции от 1-го дня к 7-му и от 14-го к 21-му с выраженным пиком в 14-й день. В некоторых случаях указанные изменения были статистически значимыми. Таким образом, больше всего времени на выполнении задания было затрачено в день предполагаемой овуляции, а наиболее быстро девушки выполняли задание в фолликулярную фазу.

В СЗМР мы анализировали не только среднее время реакции, но и количество допущенных при дифференцировке ошибок. На рис. 3 представлена среднегрупповая динамика точности СЗМР у девушек в разные фазы ОМЦ. Можно отметить, что во многих случаях показатели КО в различные фазы ОМЦ существенно отличались.

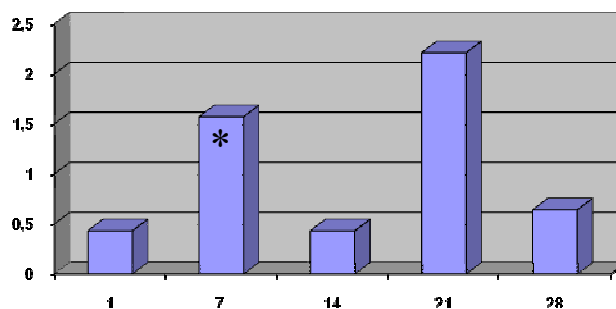


Рис. 3. Среднегрупповая динамика точности СЗМР у девушек в течение ОМЦ

Видно, что наблюдалась отличная по сравнению с показателем ВР в данном виде задания динамика, а именно: в первый и последний дни цикла, а также в день овуляции КО было наименьшим, а в фолликулярную и лютеиновую фазы показатель увеличивался. Указанные изменения в некоторых случаях были достоверны.

В целом по показателям времени и точности СЗМР можно заключить, что наиболее эффективно девушки выполняли задание в 1-й день цикла, т.к. именно в этот день и время реакции и количество ошибок были наименьшими.

Известно, что динамика времени реакции и количества ошибок при реализации сложной зрительно – моторной реакции указывают не только на изменение уровня активности головного мозга, но и изменение эффективности процессов дифференцировки сенсорных сигналов. Это требует достаточно устойчивого внимания, что преимущественно связано с деятельностью ассоциативных лобных зон коры. С учетом данных по СЗМР, можно заключить, что в фазу кровотока у девушек отмечается наиболее высокая эффективность работы лобных ассоциативных зон.

При исследовании СЗМР в стрессорных условиях дефицита времени были получены результаты, представленные на рис. 4.

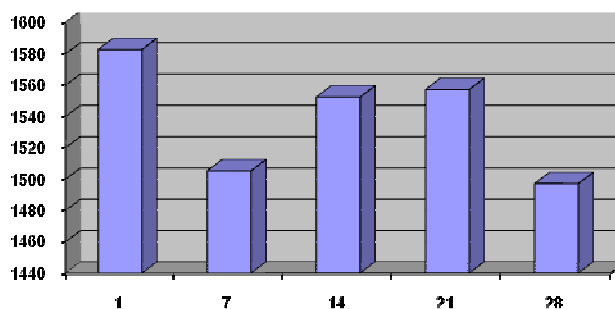


Рис. 4. Среднегрупповая динамика времени СЗМР в стрессорных условиях дефицита времени у девушек в течение ОМЦ

Видно, что максимальное значение ВР на выполнение задания было зарегистрировано в первый день, а наименьшие показатели в 7-й и 28-й дни исследования.

На следующем рисунке представлена среднегрупповая динамика точности СЗМР при дефиците времени у девушек в различные фазы ОМЦ.

Как видно, существенных изменения количества ошибок в течение ОМЦ в данном тесте у девушек не происходит. При этом наиболее низкие показатели точности наблюдаются в 1-й и 28-й дни, а минимальное количество ошибок в 21-й день.

По вышеприведенным рис. 4 и 5 можно сказать, что сенсомоторное реагирование в стрессорных условиях дефицита времени наиболее эффективным было у девушек в 28-ой день исследования, поскольку в этот день отмечались наиболее низкие значения ВР и КО.

При изучении работоспособности мозга в стрессорных условиях аудиовизуальных помех у девушек в различные фазы ОМЦ были получены результаты, приведенные на рис. 6-9.

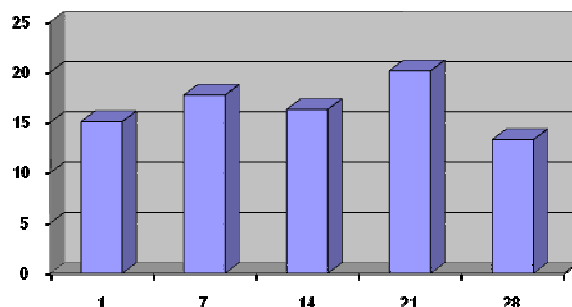


Рис. 5. Среднегрупповая динамика количества ошибок в СЗМР при дефиците времени у девушек в течение ОМЦ

Из рис. 6 видно, что происходит снижение времени реакции с помехами после первого дня, а затем постепенное увеличение показателя времени от 7-го дня к 21-му дню и значительное снижение к 28-му дню, когда наблюдается минимальное значение ВР.

Далее приведены показатели времени реакции без помех в СЗМР в условиях аудиовизуальных помех у девушек в различные фазы ОМЦ.

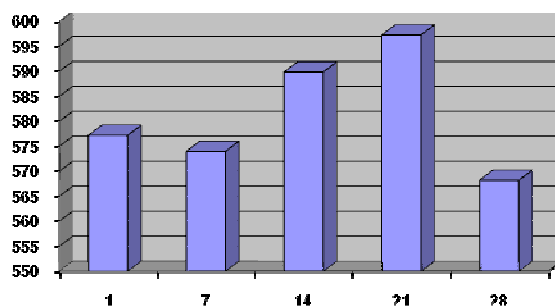


Рис. 6. Среднегрупповая динамика времени реакции с помехами в СЗМР при аудиовизуальных помехах у девушек в различные фазы ОМЦ

Из рисунка 7 видно, что происходит постепенное снижение времени реакции без помех от 1-го дня к 7-му дню, затем зарегистрировано небольшое повышение в 14-й и 21-й день исследований, минимальное значение наблюдается в 28-й день.

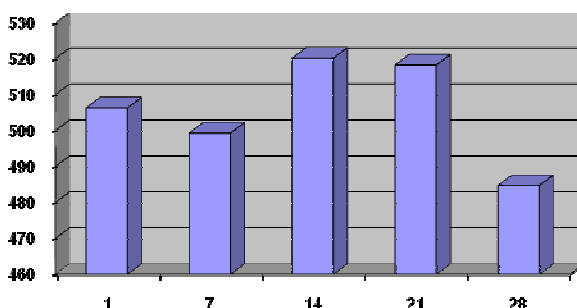


Рис. 7. Среднегрупповая динамика времени реакции без помех в СЗМР при аудиовизуальных помехах у девушек в течение ОМЦ

Можно также отметить, что характер изменений показателей ВР с помехами и ВР без помех практически одинаков.

Коэффициент помехоустойчивости, являющийся показателем стрессоустойчивости нервной системы к аудиовизуальным помехам, имеет следующую тенденцию изменений: среднегрупповой показатель КПУ на всех этапах исследования практически не отличается, за исключением последнего дня цикла, когда значения КПУ были наиболее высокими.

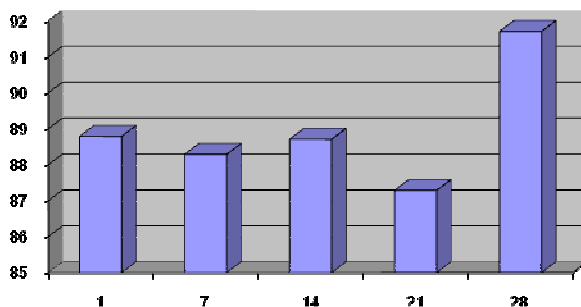


Рис. 8. Среднегрупповая динамика КПУ в СЗМР при аудиовизуальных помехах у девушек в различные фазы ОМЦ

Из рис. 9 видно, что наблюдается разнонаправленная динамика среднегрупповых значений точности СЗМР в условиях аудио-визуальных помех на всех этапах исследования: в 28-й день самое низкое значение $-1,93 \pm 1,22$; максимальное значение в 7-й день. То есть более точно девушки выполняли задание в предменструальную фазу, а больше всего ошибок допускали в 7-ой день исследований.

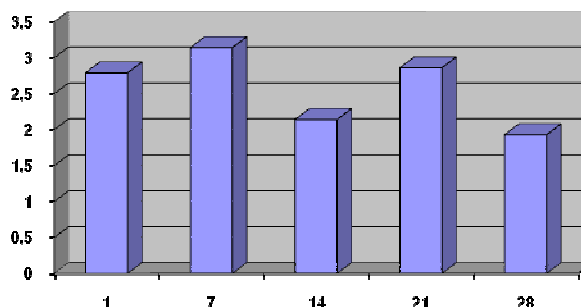


Рис. 9. Среднегрупповая динамика точности в СЗМР при аудиовизуальных помехах у девушек в течение ОМЦ

Проанализировав рисунки 6-9 можно заключить, что помехоустойчивость сенсомоторного реагирования наилучшей была в 28-й день, потому что именно на этом этапе исследования время, затраченное на выполнение задания, было минимальным, а кроме того наблюдался относительно высокий показатель точности выполнения задания и достаточно высокий КПУ.

Заключение. Нами выявлены изменения большинства изучаемых психофизиологических характеристик девушек в различные фазы ОМЦ. По нашему мнению, полученная динамика функционального состояния ЦНС обусловлена различными механизмами. В первую очередь, они связаны с изменением гормонального фона девушек, хотя не исключается возможность прямого влияния циклической активности гипоталамических нейронов.

Известно, что в фазу кровотока происходит резкое снижение содержания некоторых гормонов (ЛГ, ФСГ), связи с этим рядом авторов отмечается преобладание в ЦНС тормозных реакций. Полученные результаты в ходе нашего исследования несколько противоречат этим данным, поскольку в первые дни цикла нами были зафиксированы наиболее высокие показатели скорости и точности сенсомоторных реакций в обычных условиях их реализации, но при этом наблюдалась средняя эффективность сенсомоторных реакций при дефиците времени и аудиовизуальных помехах.

7-й день – это фолликулярная фаза. В эту фазу отмечено постепенное повышение уровня ФСГ, ПРЛ и эстрадиола. Считается, что эстрадиол повышает интенсивность об-



менных процессов организме и оказывает активирующие влияние на функциональное состояние головного мозга. Согласно нашим результатам в эту фазу не отмечается значительного улучшения показателей сенсомоторного реагирования по сравнению с первым днем, что может быть объяснено отсутствием ожидаемого активирующего эффекта.

14-й день – день предполагаемой овуляции. В это время отмечено, что концентрация эстрадиола и ЛГ достигают своего максимума. Эти гормоны улучшают функциональное состояние головного мозга. Кроме, того, увеличивается уровень кортизола, который определяет лабильность эмоциональных реакций в стрессорных условиях. Можно сказать, что в период овуляции женский организм приобретает наилучшие адаптивные характеристики, чем как бы подготавливает себя к возможной беременности. Однако нами получено, что эффективность дифференцировки сенсорных сигналов, сенсомоторное реагирование в стрессовых условиях дефицита времени, а так же помехоустойчивость сенсомоторного реагирования в данную фазу продолжают ухудшаться.

21-й день – лютеиновая фаза. Эта фаза связана с активностью желтого тела. Отмечается максимальная концентрация содержания прогестерона, и снижение уровня эстрадиола по сравнению с фолликулярной фазой. Так же в эту фазу возникает функциональное напряжение различных систем организма, снижается содержание кортизола, и вследствие этого понижается диапазон адаптационных возможностей организма. Нами выявлено, что происходит некоторое ухудшение показателей сенсомоторного реагирования по сравнению с фолликулярной фазой и днем овуляции, т.е. полученные нами результаты согласуются с этими данными.

28-й день – предменструальный. В этот период наблюдается ухудшение всех психофизиологических показателей женщины, что даже имеет особое название – предменструальный синдром. В нашем исследовании в данную фазу женского цикла также выявлено ухудшение эффективности простых сенсомоторных реакций. В то же время некоторые значения скорости и точности сенсомоторных реакций в условиях дефицита времени и аудиовизуальных помех несколько улучшились, что рассматривается нами как компенсаторная реакция на фоне напряжения антистрессорных систем.

Результаты нашего исследования углубляют знания о физиологических механизмах циклических процессов в организме женщины, а также могут быть использованы на практике, т.к. позволяют прогнозировать психоэмоциональное и физическое состояние женщины.

В целом, можно однозначно утверждать наличие изменений функционального состояния мозга студенток в течение ОМЦ.

Литература

1. Кирющенко, А.П. Менструальный цикл и его регуляция / А.П. Кирющенко // Фельдшер и акушерка. – 1980. – №2. – С. 32–39.
2. Макаренко, Н.В. Электроэнцефалографические корреляты временных характеристик простых сенсомоторных реакций у людей с различными уровнями функциональной подвижности нервных процессов/ Н.В. Макаренко, В.И. Вороновская // Физиология человека. – 1992. – Т.18. – №3. – С. 33–41.
3. Митрофанов, Н.А. Изменение показателей иммунитета в течение менструального цикла / Н.А. Митрофанов // Акушерство и гинекология. – 1984. – №8. – С. 58–59.
4. Савельева, Г.М. Менструально – овариальный цикл / Г.М. Соловьева // Акушерство и гинекология. – 1997. – С. 17–28.
5. Садыкова, М.Ш. Функциональное состояние гипофизарно-яичниковой и тиреидной системы в динамике менструального цикла / М.Ш. Садыкова, В.А. Зигизмунд // Акушерство и гинекология. – 1987. – №3. – С. 36–39.
6. Соколова, З.П. Содержание пролактина при нормальном менструальном цикле / З.П. Соколова, И.С. Персианинов, И.С. Талина // Акушерство и гинекология. – 1979. – №5. – С. 10–13.
7. Ткаченко, Н.М. Активность вегетативной нервной системы / Э.М. Ильина // Акушерство и гинекология. – 1994. – №1. – С. 35–38.
8. Ткаченко, Н.М. Особенности функционального состояния ЦНС в динамике менструального цикла у больных с ПМС / Н.М. Ткаченко, В.П. Сметник, Э.М. Ильина // Акушерство и гинекология. – 1991. – №10. – С. 52–56.



9. Фанченко, Н.Д., Аношкина Г.А., Торгаева И.Г. О гормональной регуляции менструального цикла. – 1986. – №5. – С.7-11.

10. Princi, P. Paramatik evaluation of heart rate variability the menstrual cycle / P. Princi, S. Parco // Biomed Sci Instrum. – 2005; 41 : 340-5.

BIORYTHMICAL SPECIALITIES OF WOMEN'S SENSOMOTORIC REACTIONS

S.V. Shutova
V.N. Chichuk
Y.M. Kopchenkina

*Medical Institute
of Tambov State University
named by G.R. Derzhavin*

e-mail: shutovatgu@rambler.ru

The research is devoted to the study of the efficiency of sensomotoric reactions during menstrual cycle in women. Changes in time and exactness were found in simple and complex sensomotoric reactions, realized in common and stress situations. That fact indicates changes in the functional state of the central nervous system. The result of research extends our knowledge in physiological mechanisms of cyclic processes in women's organism. It can be used in practical medicine, as it allows us to make prognosis of psychoemotional and physical conditions of a woman.

Key words: sensomotoric reactions; menstrual cycle; premenstrual syndrome.



УДК: 616.37-002

ЛОНГИДАЗА И РЕФОРТАН В КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

В.А. Лазаренко¹
А.Л. Локтионов¹
А.И. Конопля¹
И.П. Парфенов²
А.Л. Ярош²

¹⁾ Курский государственный
медицинский университет

²⁾ Белгородский
государственный
университет

e-mail: yarosh78@rambler.ru

У больных с острым билиарным панкреатитом, в большей степени при небилиарном панкреатите, *in vitro* обнаружено повышение спонтанной и стимулированной способности клеток к продукции провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФ α , ИФ γ), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, рецепторного антагониста ИЛ-1 (ИЛ-1 Ra). Традиционное лечение у больных с билиарным панкреатитом нормализует способность перитонеальных макрофагов к спонтанной и стимулированной продукции ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИФ α и, частично, корректирует уровень остальных исследованных показателей, а при остром небилиарном панкреатите – только частично корректирует спонтанную и стимулированную продукцию ИФ α , ИФ γ и ИЛ-6. Включение в традиционную фармакотерапию рефортана эффективно при остром билиарном панкреатите, а применение лонгидазы предпочтительнее при остром небилиарном панкреатите.

Ключевые слова: острый панкреатит, перитонеальные макрофаги, цитокины, лонгидаза, рефортан.

Введение. В настоящее время иммунокорректирующая терапия остается одним из нерешенных вопросов в лечении острой хирургической патологии, в частности в комплексной фармакотерапии острого панкреатита (ОП) [2, 12]. Несомненно, что ОП – это одно из наиболее сложных хирургических заболеваний, тяжесть которого зависит от этиологии [9], сопровождается нарушением многих органов и систем, в том числе иммунной, от адекватного функционирования последней во многом зависят, в том числе течение, исходы самого ОП и репаративные процессы [5, 7].

Известно, что сенсбилизация организма на любой чужеродный агент начинается с процессов фагоцитоза, опсонизации и примирования антигена системой моноцитов/макрофагов. Это универсальный механизм узнавания «свое-чужое» для большинства живых организмов [14]. В этой связи особую роль в реализации иммунного ответа при ОП, играют перитонеальные макрофаги (ПМ), так как вне зависимости от этиологии ОП, от состояния их функциональной активности, в первую очередь цитокинпродуцирующей, зависят течение, развитие осложнений и исходы заболевания [13].

Множество препаратов с широким спектром фармакологических эффектов, в том числе и иммуномодулирующих, зачастую затрудняет выбор одного, который бы обладал всеми необходимыми и максимально выраженными эффектами. В связи с этим, интерес авторов привлекают комбинированные лекарственные средства, влияющие за счет своих компонентов сразу на несколько патогенетических звеньев. Кроме того, интерес авторов привлекают препараты, имеющие полимерную структуру, зачастую являющиеся одним из компонентом комбинированного средства. Одним из таких препаратов является рефортан – производное гидроксиэтилкрахмала. Его основными фармакологическими свойствами является хорошая переносимость, поскольку он сходен по строению с гликогеном, высокая гидрофильность, выраженные положительные реологические свойства. В клинике рефортан применяется с целью лечения и профилактики гиповолемических состояний, шока, при хирургических вмешательствах, для уменьшения объемов препаратов крови при кровезамещении [4, 10]. Другой препарат – лонгидаза, состоит из гликолитического фермента гиалуронидазы и полимерного иммуномодулятора полиоксидония. При этом, иммуномодулирующие эффекты лонгидазы обусловлены не только полиоксидонием, но наличием таких эффектов у ферментного компонента, что вероятно, носит опосредованный характер и обусловлено попаданием в кровь соединений, имеющих аналогичные эффекты [11].

Целью работы стало изучение эффективности рефортана и лонгидазы в коррекции цитокинпродуцирующей активности перитонеальных макрофагов при остром панкреатите различной этиологии.

Материал и методы. Под постоянным наблюдением находилось 96 пациентов хирургических отделений МУЗ ГБ №4 г. Курска и ГУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» с 2007 по 2009 гг. с острым билиарным (ОБП) и острым небилиарным (ОНБП), средний возраст которых составлял $37,5 \pm 3,1$ года. Включение в исследуемую группу осуществлялось на основании информированного согласия. Постановку диагноза осуществляли на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Критериями включения в исследование были: возраст от 24 до 50 лет, верифицированный диагноз ОБП или ОНБП, лица, поступающие в стационар впервые и не подвергавшиеся ранее оперативному вмешательству, наличие сопутствующей патологии в стадии ремиссии, переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях.

Рандомизация больных с ОБП и ОНБП проводилась по полу, возрасту, сопутствующей патологии, форме острого панкреатита и традиционной фармакотерапии.

По проводимой фармакотерапии все больные были разделены на 3 группы: 1-я группа больных (15 человек с ОБП и 15 пациентов с ОНБП) получала традиционное лечение, включая инфузионную терапию, антиферментные, антибактериальные и спазмолитические средства, 2-я группа (16 пациентов с ОБП и 15 человек с ОНБП) дополнительно в составе традиционной фармакотерапии получала 6% раствор рефортана внутривенно капельно из расчета 20 мл/кг, через 48 часов, пятикратно; 3-я группа (17 пациентов с ОБП и 16 человек с ОНБП) дополнительно получала лонгидазу внутримышечно в дозе 3000 МЕ, через 48 часов, пятикратно.

В 1 группе было 20 больных с отечной формой ОП (10 человек с ОБП и 10 – с ОНБП) и 10 пациентов с мелкоочаговым панкреонекрозом (5 больных с ОБП и 5 – с ОНБП). Во 2 группе с отечной формой ОП было 23 человека (12 пациентов с ОБП и 11 – с ОНБП) и 8 больных с мелкоочаговым панкреонекрозом (4 человека с ОБП и 4 – с ОНБП). В 3 группе с отечной формой ОП наблюдалось 22 пациента (11 человек с ОБП и 11 – с ОНБП) и 11 больных с мелкоочаговым панкреонекрозом (6 пациентов с ОБП и 5 – с ОНБП).

При поступлении у всех пациентов по данным ультразвукового исследования установлено развитие ферментативного перитонита, в связи с чем выполнялось лапароскопическое дренирование брюшной полости. Перитонеальную жидкость получали в объеме до 250 мл с помощью микроиригатора, которую центрифугировали в течение 10 мин. при 500 об./мин. Осадок, представляющий собой клеточную суспензию, использовали для цитологического исследования и выделения ПМ путем культивирования клеток в пластиковых планшетах в анаэробных условиях (в среде 5% CO₂) при 37°C в течение 2 часов. Неприлипшие клетки удаляли 3-х кратным промыванием средой 199. Прилипающие клетки, 50-95% из которых составляли ПМ, использовали для дальнейших исследований. Стандартизацию проводили выделением из каждого образца ПМ, переводом их в определенные объемы 20% раствора сыворотки крупного рогатого скота, до достижения концентрации $5 \cdot 10^6$ /мл клеток, которая дает оптимальное соотношение индуктор/клетка (20:1) для проявления у ПМ максимального уровня дискретности в ответ на стимуляцию [6]. Для определения способности ПМ к спонтанной и стимулированной продукции цитокинов взвесь ПМ в концентрации $5 \cdot 10^6$ /мл делили на две части и инкубировали в течение 1,5 часов в сывороточной среде RPMI-1640 при 37°C в анаэробных условиях (в среде 5% CO₂), причем, в одну из частей с целью стимуляции добавляли 50 мкл зимозана. По окончании инкубации ПМ в планшетах трижды отмывали средой 199, ресуспендировали в полной среде RPMI-1640 в объеме 100 мкл и продолжали культивировать в анаэробных условиях (среде 5% CO₂) в течение 18 часов. Для исследования брали супернатанты клеток, полученные путем 10-минутного центрифугирования культуральной смеси при 500 об./мин [1]. Уровень провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10), а также ИЛ-2, ИФ α и ИФ γ цитокинов, рецепторного антагониста к ИЛ-1 (ИЛ-1 Ra)



оценивали методом твердофазного ИФА с помощью набора реагентов ЗАО «Вектор Бест» (г. Москва) и НПО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург).

В качестве контроля использовали ПМ, выделенные из содержимого брюшной полости у 15 пациентов того же возраста, не страдавших ОП или онкологической патологией, которым выполняли дренирование в связи с наличием гидроперитонеума другой этиологии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни, а также коэффициент ранговой корреляции Спирмена [3]. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В супернатанте стимулированных и нестимулированных ПМ, полученных сразу после дренирования у больных как с ОБП, так и с ОНБП выявлено повышение уровня ИЛ-2, ИФ α , ИФ γ , про- (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, и рецепторного антагониста ИЛ-1 Ra. Следует отметить, что при ОНБП как спонтанная, так и стимулированная цитокинпродуцирующая способность ПМ, по сравнению с больными ОБП, оказалась существенно выше (табл. 1, 2).

После лечения пациентов с ОБП по традиционной схеме, в супернатанте ПМ как не стимулированных, так и после стимуляции наблюдалась нормализация концентрации ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИФ α , снижение, но не до контрольных показателей, ИЛ-2, ИЛ-6, ИФ γ , еще большее повышение уровня ИЛ-4 и ИЛ-1 Ra (табл. 1).

Применение в комплексной терапии рефортана у больных ОБП дополнительно к ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИФ α , нормализовало спонтанную и стимулированную способность ПМ к продукции ИЛ-2, ИЛ-6, ИФ γ , еще больше повышало уровень продукции ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-1 Ra (табл. 1). Использование в традиционной фармакотерапии лонгидазы у больных с ОБП лонгидазы дополнительно к ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8 нормализовало спонтанную и стимулированную способность ПМ к продукции ИЛ-6, корригировало содержание ИЛ-2, еще больше, чем в случае с рефортаном, повышало уровень продукции ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-1 Ra и не влияло на выработку ИФ α и ИФ γ (табл. 1).

Традиционное лечение при ОНБП частично снижало, но не до уровня контрольных показателей, спонтанную и стимулированную продукцию ПМ ИФ α , ИФ γ и спонтанную продукцию ИЛ-6. Содержание ФНО α и ИЛ-1 β в супернатанте ПМ после лечения возрастало еще больше, при этом, изначально повышенный уровень ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-1Ra не отличался от показателей продуцирующей способности ПМ до лечения (табл. 2).

Применение рефортана в традиционной фармакотерапии полностью нормализовало спонтанную и стимулированную способность ПМ к продукции ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, частично (не до уровня контроля) ФНО α , ИЛ-1 β , ИФ α , ИФ γ и повышало выработку ИЛ-4 и ИЛ-1 Ra (табл. 2).

Использование лонгидазы в коррекции цитокинпродуцирующей функции ПМ нормализовало их спонтанную и стимулированную способность к продукции ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 частично (не до уровня контроля) ИЛ-2, повышало выработку ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-1 Ra и не влияло на содержание ИФ α и ИФ γ (табл. 2).

Таким образом, при ОБП в отличие от лонгидазы рефортан нормализует концентрацию ИЛ-2, ИФ α и ИФ γ , но лонгидаза в большей степени повышает ИЛ-4 и ИЛ-10. В случае ОНБП, лонгидаза в отличие от рефортана нормализовала уровень ФНО α , ИЛ-1 β , повышает ИЛ-10, а рефортан нормализует содержание ИЛ-2 и корригирует концентрацию ИФ α и ИФ γ .



Таблица 1

Концентрация цитокинов в супернатанте стимулированных и нестимулированных ПМ у больных острым билиарным панкреатитом на фоне применения рефортана и лонгидазы

Показатели	Перитонеальные макрофаги									
	Контроль (больные без ОП)	Без стимуляции				Контроль (больные без ОП)	Стимулированные			
		Сразу после дренирования	Перед удалением дренажа				Сразу после дренирования	Перед удалением дренажа		
			Традиционная фармакотерапия	Традиционная фармакотерапия + рефортан	Традиционная фармакотерапия + лонгидаза			Традиционная фармакотерапия	Традиционная фармакотерапия + рефортан	Традиционная фармакотерапия + лонгидаза
1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
ФНОα	5,3±1,2	14,5±0,4 ^{*1}	6,5±0,09 ^{*2}	5,1±1,1 ^{*2}	6,5±1,1 ^{*2}	11,5±2,2	23,6±0,04 ^{*1}	13,5±0,08 ^{*2}	10,5±0,09 ^{*2}	10,3±0,09 ^{*2}
ИЛ-1β	5,0±1,31	33,6±1,18 ^{*1}	6,0±0,12 ^{*2}	5,5±1,3 ^{*2}	7,2±1,3 ^{*2}	44,0±5,4	64,0±0,17 ^{*1}	46,6±0,10 ^{*2}	45,1±4,7 ^{*2}	45,1±4,7 ^{*2}
ИЛ-2	2,3±0,01	4,2±0,20 ^{*1}	3,26±0,39 ^{*1,2}	2,1±0,02 ^{*2,3}	2,9±0,2 ^{*1-4}	15,4±3,3	35,2±0,51 ^{*1}	26,9±0,31 ^{*1,2}	12,2±3,5 ^{*2,3}	20,1±3,5 ^{*1-4}
ИЛ-6	12,0±2,1	26,5±0,33 ^{*1}	18,2±1,02 ^{*1,2}	13,2±2,1 ^{*2,3}	13,3±1,1 ^{*2,3}	180,0±34,3	277,6±8,4 ^{*1}	208,7±15,6 ^{*1,2}	176,5±6,7 ^{*2,3}	175,2±4,7 ^{*2,3}
ИЛ-8	24,0±2,2	52,9±2,84 ^{*1}	23,2±1,7 ^{*2}	23,9±1,5 ^{*2}	25,2±3,5 ^{*2}	569,2±42,2	645,1±13,1 ^{*1}	543,8±12,8 ^{*2}	570,6±15,1 ^{*2}	580,1±15,1 ^{*2}
ИФα	3,1±0,6	5,4±0,02 ^{*1}	3,12±0,05 ^{*2}	3,1±0,5 ^{*2}	8,8±0,5 ^{*1-4}	7,1±1,1	18,5±1,2 ^{*1}	6,2±0,9 ^{*2}	6,5±1,1 ^{*2}	18,8±1,1 ^{*1,3,4}
ИФγ	4,2±0,3	7,75±0,9 ^{*1}	5,9±0,48 ^{*1,2}	5,2±0,2 ^{*1,2}	6,7±0,7 ^{*1,4}	144,0±12,6	192,1±3,1 ^{*1}	177,8±7,1 ^{*1,2}	181,7±10,3 ^{*1,2}	199,2±9,3 ^{*1,3}
ИЛ-4	1,0±0,04	1,81±0,07 ^{*1}	2,16±0,14 ^{*1,2}	23,9±0,2 ^{*1-3}	33,3±0,2 ^{*1-4}	1,5±0,3	2,85±0,20 ^{*1}	3,7±0,20 ^{*1,2}	7,5±0,8 ^{*1-3}	38,8±1,2 ^{*1-4}
ИЛ-10	6,0±1,0	12,1±1,8 ^{*1}	14,1±1,8 ^{*1}	25,5±1,6 ^{*1-3}	32,6±1,6 ^{*1-4}	7,0±1,3	35,9±4,6 ^{*1}	42,7±3,3 ^{*1}	55,4±2,2 ^{*1-3}	65,2±1,2 ^{*1-4}
ИЛ-1 Ra	450,4±11,4	517,7±25,4 ^{*1}	594,2±24,5 ^{*1,2}	657,7±20,3 ^{*1,2}	717,4±30,3 ^{*1,2}	1700±15,5	2561,3±25,9 ^{*1}	2825,3±85,5 ^{*1,2}	3126,4±104,3 ^{*1,2}	3247,1±104,3 ^{*1,2}

Примечание: Здесь и в табл. 2: 1 – концентрация цитокинов измерялась в пг/мл, 2 – * – p<0,05, цифра рядом со звездочкой указывает на группу, по отношению к которой отличие достоверно.

Таблица 2

**Концентрация цитокинов в супернатанте стимулированных и нестимулированных ПМ
у больных острым небилиарным панкреатитом на фоне применения рефортана и лонгидазы**

Показатели	Перитонеальные макрофаги									
	Контроль (больные без ОП)	Без стимуляции				Контроль (больные без ОП)	Стимулированные			
		Сразу по- сле дре- нирова- ния	Перед удалением дренажа				Сразу по- сле дре- нирова- ния	Перед удалением дренажа		
			Традиционная фармакотера- пия	Традиционная фармакотера- пия + рефор- тан	Традиционная фармакотера- пия + лонгида- за			Традиционная фармакотера- пия	Традиционная фармакотера- пия + рефор- тан	Традиционная фармакотера- пия + лонгида- за
1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
ФНО α	5,3 \pm 1,2	24,5 \pm 0,4 ^{*1}	36,5 \pm 0,09 ^{*1,2}	29,5 \pm 1,2 ^{*1-3}	5,6 \pm 1,2 ^{*2-4}	11,5 \pm 2,2	43,6 \pm 0,04 ^{*1}	64,5 \pm 0,1 ^{*1,2}	55,3 \pm 0,22 ^{*1-3}	12,8 \pm 0,22 ^{*2-4}
ИЛ-1 β	5,0 \pm 1,31	41,3 \pm 1,18 ^{*1}	56,0 \pm 0,12 ^{*1,2}	48,5 \pm 2,3 ^{*1-3}	5,5 \pm 2,3 ^{*2-4}	44,0 \pm 5,4	87,2 \pm 2,4 ^{*1}	104,4 \pm 3,2 ^{*1,2}	95,1 \pm 2,2 ^{*1-3}	46,2 \pm 2,2 ^{*2-4}
ИЛ-2	2,3 \pm 0,01	8,7 \pm 0,3 ^{*1}	7,7 \pm 0,31 ^{*1}	2,5 \pm 0,02 ^{*2,3}	5,6 \pm 0,02 ^{*1-4}	15,4 \pm 3,3	43,3 \pm 0,51 ^{*1}	46,5 \pm 0,4 ^{*1}	14,1 \pm 3,5 ^{*2,3}	35,5 \pm 3,5 ^{*1-4}
ИЛ-6	12,0 \pm 2,1	56,1 \pm 2,3 ^{*1}	48,2 \pm 1,3 ^{*1,2}	11,3 \pm 1,1 ^{*2,3}	14,1 \pm 1,1 ^{*2,3}	180,0 \pm 34,3	352,7 \pm 0,4 ^{*1}	348,6 \pm 5,6 ^{*1}	171,4 \pm 3,7 ^{*2,3}	175,5 \pm 3,7 ^{*2,3}
ИЛ-8	24,0 \pm 2,2	82,4 \pm 3,4 ^{*1}	88,8 \pm 4,2 ^{*1}	22,1 \pm 3,5 ^{*2,3}	20,1 \pm 3,5 ^{*2,3}	569,2 \pm 42,2	1324,1 \pm 43,1 ^{*1}	1232,2 \pm 52,9 ^{*1}	540,6 \pm 12,2 ^{*2,3}	550,1 \pm 12,2 ^{*2,3}
ИФ α	3,1 \pm 0,6	12,4 \pm 0,12 ^{*1}	8,12 \pm 0,11 ^{*1,2}	6,8 \pm 1,5 ^{*1-3}	8,12 \pm 1,5 ^{*1,2,4}	7,1 \pm 1,1	33,1 \pm 0,12 ^{*1}	24,4 \pm 0,01 ^{*1,2}	12,5 \pm 1,4 ^{*1-3}	24,4 \pm 1,4 ^{*1,2,4}
ИФ γ	4,2 \pm 0,3	17,5 \pm 0,1 ^{*1}	11,9 \pm 0,18 ^{*1,2}	4,7 \pm 0,7 ^{*2,3}	11,9 \pm 0,7 ^{*1,2,4}	144,0 \pm 12,6	282,12 \pm 8,1 ^{*1}	211,8 \pm 9,2 ^{*1,2}	144,7 \pm 9,3 ^{*2,3}	144,0 \pm 9,3 ^{*1,2,4}
ИЛ-4	1,0 \pm 0,04	25,8 \pm 2,17 ^{*1}	28,2 \pm 1,4 ^{*1}	43,9 \pm 0,2 ^{*1-3}	34,1 \pm 0,2 ^{*1-3}	1,5 \pm 0,3	44,2 \pm 1,2 ^{*1}	42,1 \pm 1,4 ^{*1}	57,5 \pm 0,8 ^{*1-3}	55,6 \pm 0,8 ^{*1-3}
ИЛ-10	6,0 \pm 1,0	33,2 \pm 2,8 ^{*1}	34,2 \pm 3,7 ^{*1}	7,0 \pm 2,6 ^{*2,3}	45,5 \pm 2,6 ^{*1-4}	7,0 \pm 1,3	85,9 \pm 1,6 ^{*1}	82,9 \pm 3,0 ^{*1}	7,1 \pm 2,2 ^{*2,3}	91,1 \pm 2,2 ^{*1-3-4}
ИЛ-1 Ra	450,4 \pm 11,4	667,2 \pm 25,4 ^{*1}	671,2 \pm 24,5 ^{*1}	733,7 \pm 20,3 ^{*1-3}	720,0 \pm 20,3 ^{*1-3}	1700 \pm 15,5	3151,3 \pm 25,9 ^{*1}	3224,3 \pm 35,2 ^{*1}	3626,5 \pm 34,3 ^{*1-3}	3556,2 \pm 34,3 ^{*1-3}

При подсчете процента измененных показателей установлено, что у больных с ОБП и ОНБП до лечения нарушенными были 100% лабораторных показателей. Традиционная терапия суммарно нормализовала и корригировала 70% показателей у больных с ОБП и 50% – у пациентов с ОНБП. Лечение с применением рефортана корригировало при ОБП 90%, при ОНБП – 80% показателей, при этом осталось измененными 10 и 20% соответственно (табл. 3). В случае лонгидазы количество скорригированных показателей при ОБП составило 80%, при ОНБП – 70%, при этом неизменными оставались 20 и 30% показателей при ОБП и ОНБП (табл. 3).

Таблица 3

Эффективность рефортана и лонгидазы у больных ОП

Группа больных ОП	Схема лечения	Измененные показатели до лечения, % от всех	Из них:		
			Скорригированы, %	Нормализованы, %	Оставшиеся без изменений, %
ОБП	Традиционная фармакотерапия	100	30	40	30
	Традиционная фармакотерапия + рефортан		30	60	10
	Традиционная фармакотерапия + лонгидаза		40	40	20
ОНБП	Традиционная фармакотерапия	100	50	0	50
	Традиционная фармакотерапия + рефортан		10	50	40
	Традиционная фармакотерапия + лонгидаза		30	40	30

Таким образом, рефортан и лонгидаза оказались эффективными в коррекции спонтанной и стимулированной цитокинпродуцирующей активности ПМ, причем при ОБП эффективнее оказался рефортан, а при ОНБП – лонгидаза.

Известно, что ОБП и ОНБП значительно отличаются по степени тяжести течения заболевания, комплексу формирующихся осложнений, а также прогнозам и исходам ОП. Это обусловлено механизмами повреждения поджелудочной железы при ОП разной этиологии и различиями в состоянии иммунного гомеостаза. У больных ОБП изначально возможно отсутствие изменений иммунного статуса, поскольку причиной развития ОП становится билиарная гипертензия, вызывающая попадание желчи, активирующей панкреатический сок в протоки поджелудочной железы. В случае ОНБП поджелудочная железа уже скомпрометирована длительным злоупотреблением алкоголем и у таких пациентов чаще всего выявляется состояние вторичного иммунодефицита [8], сама ткань поджелудочной железы у них значительно фиброзно изменена [9]. В этой связи нарушения со стороны иммунного гомеостаза в случае ОБП носят транзиторный характер и больше обусловлены нарушением микроциркуляции в зоне поджелудочной железы, а при ОНБП, имеющиеся изменения иммунитета хронические, обусловленные длительной интоксикацией алкоголем.

Большая иммуномодулирующая эффективность рефортана при ОБП можно объяснить тем, что препарат, обладая выраженными реологическими свойствами, в более короткие сроки купирует явления эндотоксикоза, улучшает оксигенацию тканей, что благоприятно влияет на функцию иммунцитов, эритроцитов и процессы репаративной регенерации [15]. Это играет существенную роль в отграничении очагов панкреатической деструкции, следовательно, их инфицирования, и уменьшения явлений аутоинтоксикации, что является предпосылкой восстановления функции иммунокомпетентных клеток.

Лонгидаза, более эффективная по нашим данным при ОНБП, обладает ферментативной гликолитической активностью за счет гиалуронидазы с пролонгированным эффектом, обусловленным введением в состав препарата высокомолекулярного носителя полиоксидония, имеющего собственные выраженные иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства. Подтверждением этого явилась в наших исследованиях нормализация уровня провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8), повышение содержания противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов и рецепторного ан-



тагониста к ИЛ-1 в супернатанте стимулированных и нестимулированных ПМ. Корригирующие эффекты лонгидазы в отношении иммунорегуляторного цитокина – ИЛ-2, проявившиеся в снижении его содержания, возможно, объясняются супрессией гиперактивации гуморальных иммунных механизмов, способных повреждать неизмененные ткани поджелудочной железы. Способность препарата повышать резистентность организма к инфекции проявилась, на наш взгляд, повышением уровня ИФа и ИФу. За счет наличия в составе фермента, препарат уменьшает дегенеративно-фиброзные изменения в поджелудочной железе, а также отек тканей, экссудативную реакцию, увеличивая проницаемость тканевых барьеров, облегчая движение жидкости в межклеточном пространстве и увеличивая эластичность соединительной ткани.

Таким образом, проведенные исследования обосновывают включение в традиционную фармакотерапию больных с ОБП в большей степени рефортана, а больным с ОНБП – лонгидазы.

Литература

1. Анцупова, В.С. Нарушение баланса цитокинов при спаечных процессах органов малого таза / В.С. Анцупова, И.А. Снимщикова, А.И. Медведев // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2006. – №24. – С. 135-141.
2. Винник, Ю.С. Совершенствование дифференциальной диагностики и прогнозирования течения деструктивных форм острого панкреатита / Ю.С. Винник, С.В. Миллер, О.В. Теплякова // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – Т.168. – №6. – С.16-20.
3. Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.
4. Демиденко, В.А. Иммуномодулирующие эффекты рефортана в послеоперационном периоде у пациенток с хроническим сальпингоофоритом / В.А. Демиденко, А.А. Конопля // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2007. – №3. – С.60-65.
5. Земсков, А.М. Клиническая иммунология: учебник для вузов / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов – «ГЭОТАР-Медиа», 2008. – 432 с.
6. Зинкин, В.Ю. Способ количественной оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека / В.Ю. Зинкин, М.А. Годков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – №8. – С.26-30.
7. Иммунометаболические эффекты регуляторов энергетического обмена при нарушении гомеостаза / Л.Г. Прокопенко [и др.]; под ред. Л.Г. Прокопенко. – Курск, 2006 – 329 с.
8. Конопля, А.И. Применение иммунокорректоров в комплексной терапии острого панкреатита / А.И., А.Л. Локтионов, П.М. Назаренко, Д.А. Пехов // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 1. – С. 50-52.
9. Назаренко, П.М. Хирургические и эндоскопические методы лечения заболеваний большого сосочка двенадцатиперстной кишки и их клинико-анатомическое обоснование / П.М. Назаренко, Канищев Ю.В., Д.П. Назаренко – Курск, 2005. – 143 с.
10. Никулин, М.П. Плазмозамещающие препараты на основе гидроксипропилкрахмалов и их клиническое применение / М.П. Никулин, В.Ю. Сельчук, С.С. Чистяков // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 14. – С. 1023-1027.
11. Полиоксидоний в клинической практике / А.В. Караулов [и др.]; под ред. А.В. Караулова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 136 с.
12. Савельев, В.С. Хирургический сепсис: клинико-патологоанатомические аспекты / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, О.Д. Мишнев, А.И. Щеголев // Архив патологии. – 2007. – Т.69, №4. – С.59-63.
13. Уханова, И.Ю. Системная и локальная цитокинопродукция у больных с деструктивными формами острого панкреатита / И.Ю. Уханова, А.В. Караулов, А.Л. Локтионов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т.9, №1. – С.129-132.
14. Хаитов, Р.М. Руководство по клинической иммунологии: иммунодиагностика заболеваний иммунной системы / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
15. Эрстекис, А.Г. Применение рефортана для улучшения качества отмытых эритроцитов при проведении искусственного кровообращения у детей с тяжелыми врожденными пороками сердца / А.Г. Эрстекис // Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України Збірник наукових праць. – 2009. – №1. – С.129-133.

LONGIDAZA AND REFORTAN IN CORRECTION OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF PERITONEAL MACROPHAGES AT THE ACUTE PANCREATITIS

V.A. Lazarenko¹
A.I. Loktionov¹
A.I. Konoplya¹
I.P. Parfenov²
A.L. Yarosh²

¹*Kursk State Medical University*

²*Belgorod State University*

e-mail: yarosh78@rambler.ru

At patients with acute biliary pancreatitis and, in greater degree, at nonbiliary pancreatitis, rising of in vitro spontaneous and stimulation abilities of cells to product proinflammatory (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, α -IFN, γ -IFN), antiinflammatory (IL-4, IL-10) cytokines, receptor antagonist IL-1 (IL-1 Ra) is revealed. Traditional treatment at patients with biliary pancreatitis normalises ability of peritoneal macrophages to spontaneous and stimulating production the TNF α , IL-1 β , IL-8, IFN- α , and, partially, correct level of other investigated indicators, and at acute nonbiliary pancreatitis – only partially correct spontaneous and stimulating production of α -IFN, γ -IFN and IL-6. Including in traditional pharmacotherapy refortan is effective at acute biliary pancreatitis, and application of longidaza is more preferable at acute nonbiliary pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, peritoneal macrophages, cytokines, longidaza, refortan.

КОРВАЗАН В ТЕРАПИИ СОЧЕТАННОЙ ЭНДОКРИННОЙ И КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ: САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**П.Г. Кравчун
О.С. Шевченко
Л.Т. Киричек
М.А. Тучинская
Н.В. Шумова
Л.Г. Кононенко
О.И. Шушляпин**

*Харьковский национальный
медицинский университет*

e-mail: oleg_shu@rambler.ru

В статье представлены данные по патогенетическому лечению корвазаном артериальной гипертензии (АГ), осложненной сердечной недостаточностью (СН), с сахарным диабетом. Препарат способствовал нормализации углеводного и липидного обмена, снижалась степень инсулинорезистентности с регрессией нарушенного ремоделирования и уменьшения проявлений СН, сопровождающейся снижением цитокининовой активности, альдостерона, мозгового натриуретического пептида, бета-эндорфинов с возрастанием брадикинина на фоне снижения показателей проявлений оксидатного стресса.

Ключевые слова: корвазан, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет, цитокины, нейро-гуморальные факторы.

Преимущества применения корвазана (карведилола), как бета-адреноблокатора с одновременным альфа-блокирующим действием, как показали последние исследования, связан с широким спектром его фармакодинамических свойств – антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектом, торможением пролиферации и миграции гладкомышечных клеток – факторами, сдерживающими прогрессирование атеросклеротического процесса с одновременным отсутствием неблагоприятных влияний на липидный обмен, предотвращающим эндотелиальную дисфункцию [2, 3].

На фоне развития сахарного диабета 2-го типа, ассоциирующего с такими факторами риска, как артериальная гипертензия, метаболических синдром, поражение почек, повышается риск развития такого осложнения как сердечная недостаточность, что требует выбора такого препарата, который обладал многосторонними фармакологическими свойствами и в то же время не обладал побочными эффектами.

В этих случаях применение корвазана как препарата снижавшего на 25% риск развития инфаркта миокарда и инсульта, уменьшавшего общий показатель смертности при сердечной недостаточности (многоцентровое исследование СОМЕТ).

Более того, было показано (по данным многоцентрового исследования GEMINI), что карведилол снижает инсулинорезистентность у больных сахарным диабетом 2-го типа с уменьшением выраженности микроальбуминемии – предиктора, имеющего большое значение в отношении смертности от ИБС, что связано с антиоксидантной и бета-блокирующей его активностью корвазана.

По данным литературы карведилол (корвазан) при лечении сахарного диабета позитивно влияет на течение этого заболевания, связанного со снижением инсулинорезистентности, имеющим особое значение как препарата выбора при артериальной гипертензии, осложненной сердечной недостаточностью и при этом он хорошо переносится и характеризуется низкой вероятностью развития нежелательных побочных действий [5, 6].

Адекватная медикаментозная терапии с применением бета-адреноблокаторов – атенолола, метопролола – при СН показала её некоторую эффективность, но у больных на фоне сахарного диабета II типа развивались побочные эффекты в виде гипергликемии.

В настоящее время все шире стали использоваться новые бета-адренэргические блокаторы, обладающие дополнительными бета-блокирующими свойствами. Новый бета-адренэргический блокатор III поколения – корвазан, по своей структуре представляет комплекс бета-адренэргических и альфа-1-адренэргических блокирующих фармакологических эффектов, а также обладает кардио- и вазопротективным действи-

ем, антипролиферативными и антиоксидантными свойствами, показывает свою высокую эффективность при артериальной гипертонии и сердечной недостаточности. Препарат способен улучшать гемореологию и оказывать благоприятное влияние на обмен глюкозы.

В литературе отсутствуют исследования по использованию корвазана в комплексной терапии артериальной гипертонии, осложненной СН на фоне сахарного диабета 2-го типа, его влияние на ремоделирование, на клиническое течение заболевания, на параметры центральной и периферической гемодинамики, на нейрогормональный и иммуновоспалительный статус, на путях предотвращения инсулинорезистентности [7, 8].

Исследование US Carvedilol trial Program, 1996 показало, что при применении препарата – карведилол (кориол) происходит снижение на 65% смертности от всех причин сердечно-сосудистых заболеваний за среднее время наблюдения 6,7 месяца.

Основной принцип лечения корвазана и другими бета-блокаторами состоит в том, что необходимо начинать с низкой дозы и титровать её медленно (табл. 1).

Таблица 1

Титрование корвазана в сравнении с метопрололом у больных АГ, осложненной СН при длительном наблюдении

Бета-адреноблокатор	Первая доза (мг)	Фазы титрования (мг/день)	Целевая доза (мг/день)	Минимальный интервал между каждым увеличением дозы
Корвазан	3, 12,5 x 2 раза в день; курс – 2 недели	6,25 x 2 р.д./ 12,5 x 2 р.д./ 25 x 2 р.д.; курсы – 4, 6, 8 недель	25 мг 2 раза в день	2 недели
Метопролол	12,5 x 1 раз в день, курсом 1-у не- делю	25/50/100/200 1 раз в день; курсы–2, 3, 4, 5 недель	200 мг 1 раз в день	2 недели

При неосложненной артериальной АГ начальная доза составляет 12,5 мг 1 раз в сутки в первые 2 дня, затем по 25 мг один раз в сутки. При необходимости дозу постепенно увеличивают с интервалами не менее 2-х недель до высшей рекомендованной дозы 50 мг в сутки или разделенной на 2 приема.

В этой связи, важна оценка различных лекарственных схем с бета-блокаторами, в которую входит корвазан и применение целенаправленных терапевтических подходов лечения артериальной гипертонии и ИБС, осложненной СН, на фоне сахарного диабета II типа, что позволит определить критерии эффективности патогенетической терапии на основе учёта динамики иммуномодуляторов и нейрогормонов, как маркеров артериальной гипертонии, осложненной СН, до и после курсового её лечения.

Цель исследования. Улучшение диагностики и лечения больных артериальной гипертонией и ИБС, осложненной СН с инсулиннезависимым сахарным диабетом с изучением изменения структурно-функциональных особенностей изменений ЛЖ и внутрисердечной гемодинамики, ремоделирования ЛЖ и учета нарушений в нейрогормональном и иммуновоспалительном статусе.

Материал и методы исследования. Обследовано 56 больных артериальной гипертонией (32 больных) и ИБС (24 больных), осложненных СН с верифицированными признаками компенсированного инсулиннезависимого сахарного диабета.

Возраст больных от 36-46 лет был у 13 больных, от 47-57 лет – у 21 больных и от 58-72 лет – у 22 больных.

Обследование включало клиничко-лабораторные, инструментальные (эхокардиография, мониторинг АД и холтеровское мониторирование, велоэргометрия), рентгенологические исследования, которые проводились для верификации диагноза.

Уровень про- и противовоспалительных цитокинов, концентрация альдостерона, брадикинина, бета-эндорфина и мозгового натрийуретического фактора (МНУФ) определяли иммуноферментным методом, липидный спектр крови – пероксидазным методом, исследование инсулина крови – радиоиммунологическим методом; опреде-



лялась инсулинорезистентность и проводился тест толерантности к глюкозе. Эффекты медикаментозной терапии оценивались при курсовой терапии по истечении 4-6 недель после проведенных исследований.

Изучение динамических особенностей окисления ЛП проводили с помощью медь-индуцированного окисления плазмы с одновременной оценкой липидного спектра крови у больных с диффузным и постинфарктным кардиосклерозом со стенокардией II-III функциональных классов (ФК).

Диагноз ИБС ставился на основании критериев ВОЗ, ФК определяли по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Больные получали нитраты, сердечные гликозиды, ИАПФ, сахароснижающие препараты, корвазан.

Липидный спектр крови определяли по показателям ОХС, ТГ и ХС ЛПВП ферментным методом на автоанализаторе «Мультискан» (Великобритания).

Готовность ЛП к окислению определяли по накоплению первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых конъюгатов (ДК) и вторичного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) Анализ кинетики накопления МДА у здоровых и больных показал, что наиболее информативна динамика окисления после 24 часов инкубации с 20 мкМ сульфата меди. Накопление продуктов ПОЛ оценивали путем определения МДА, ДК и SH групп иммуноферментным методом.

Курс лечения составлял 4 – 6 – 8 недель в зависимости от тяжести основного заболевания (АГ), осложнения (СН) и сопутствующей патологии (СД II типа).

Учитывая специфику поражений миокарда и развития артериальной гипертонии, осложненной СН на фоне сахарного диабета лечение корвазаном проводилось на фоне стандартной терапии вазодилататорами (изодинит динитрат), дигоксином, антигипертензивными препаратами (престариум – комби, норваск), мочегонными (фурасемид) и сахароснижающими средствами (амарил, диабетон, новонорм).

Распределение больных в зависимости от основного заболевания, осложнения и сопутствующей патологии представлено в табл. 2.

Таблица 2

Распределение больных АГ, СН и сахарным диабетом II типа в зависимости от стадий заболевания (ст.), функционального класса (ФК), степени тяжести СД II типа (ст. тяж.) и форм ИБС

Ведущая патология Ст., ФК, ст. тяж.	АГ	СН	СД II типа	ИБС
I ст.	5			
II ст.	13			
III ст.	14			
I ФК		2		
II ФК		18		
III ФК		12		
Легкая степень тяжести			15	
Средняя степень тяжести			17	
Ишемическая кардиомиопатия (1-я группа)				10
Постинфарктный кардиосклероз (2-я группа)				14

Результаты и обсуждение. Сравнение показателей ремоделирования у больных АГ, осложненной СН, на фоне сахарного диабета II типа в зависимости от величин фракции выброса (ФВ) показали, что её снижение менее 40% приводило к ремоделированию ЛЖ, носившего дезадаптивный характер. Начальные изменения снижения показателей кардиогемодинамики были связаны с гипертрофией миокарда и при соединении к ним высокого АД на сахарного диабета и выявленных дислипидотеиде-

мий приводило к ремоделированию ЛЖ с прогрессированием миокардиальной дисфункции у больных со II и III классом СН. Полученные данные дают возможность правильно оценивать состояние и прогноз заболевания, а наличие инсулиннезависимого сахарного диабета у больных с АГ и СН дают представление о зависимости поражения сердца от степени нарушенной ФВ и функционального класса (ФК) СН, что в целом дает основание к назначению правильной и своевременной комплексной терапии с позитивным влиянием как на гемодинамику, так и на нейрогормоны, цитокины и липидный спектр крови.

Сравнение показателей гемодинамики у больных АГ, осложненной II ФК СН с III ФК свидетельствовали о более тяжелом течении АГ, осложненной СН с проявлениями инсулиннезависимого сахарного диабета. При наличии сахарного диабета II типа у больных АГ, осложненной III ФК СН возрастали показатели ФНО-альфа и интерлейкин – 1 бета по сравнению с СН II ФК, что указывало на прогрессирование ремоделирования миокарда при наличии гипертрофии миокарда и дилатации ЛЖ у больных со снижением ФВ менее 40%.

У больных артериальной гипертонией, осложненной СН с сахарным диабетом II типа возрастной группы старше 70 лет, отмечено более выраженное нарушение гемодинамики и геометрии миокарда ЛЖ, увеличением его массы на фоне повышения ФНО-альфа и ИЛ-1 бета, что требовало снижение дозы корвазана, разделенных на два приема. При снижении АД дозу корвазана заметно уменьшали или увеличивали период не применения препарата до 3-4 недель.

У больных СН с сахарным диабетом II типа по данным ЭхоКГ развивались преимущественно варианты концентрической гипертрофии ремоделирования ЛЖ и эксцентрической гипертрофии.

Инсулинорезистентность при СН с сахарным диабетом II типа и дислипидемией и нарушение толерантности к глюкозе с наличием активного цитокининового и нейрогормонального статуса представляют единую цепь нарушения морфофункциональной структуры ЛЖ, приводя к прогрессированию СН.

СД II типа при артериальной гипертонии, осложненной СН, проходит несколько последовательных стадий, которые выявлены нами в форме «общей площади под инсулиновой кривой», когда показатели иммунореактивного инсулина после теста толерантности к глюкозе возвращали концентрацию инсулина к норме, характеризуя 1-ю компенсаторную стадию гиперинсулинемии. 2-я стадия субкомпенсированной гиперинсулинемии связана не только с повышением «общей площади под инсулиновой кривой», но и характеризуется повышением инсулина через 2 часа после нагрузки с глюкозой. 3-я декомпенсированная стадия гиперинсулинемии носит стойкий и постоянный характер, что характеризует серьезные нарушения в обмене глюкозы.

Уровни ФНО-альфа, ИЛ-1 бета, ИЛ-6 и ИЛ-4 при II и III ФК СН были повышены. До лечения и после лечения корвазаном отмечалось достоверное снижение цитокинов у больных АГ, осложненной II ФК СН; в тоже время при АГ, осложненной III ФК СН с сахарным диабетом снижение про-и противовоспалительных цитокинов было ещё более достоверным (табл. 3).

У больных артериальной гипертонией, осложненной СН, создаются условия механической перегрузки миокарда и активация макрофагов, которые продуцируют и экскретируют ФНО-альфа и ИЛ-1 бета, что, в свою очередь, способствует гипертрофии миокарда ЛЖ с проявлением ряда кардиодепрессивных эффектов. Определенную роль играют нейрогормоны, которые вызывают морфологические изменения в миокарде и стимулируют цитокинез.

Так, альдостерон, мозговой натрийуретический пептид по разному способствуют развитию и прогрессированию АГ, осложненной СН, на фоне сахарного диабета II типа. Возрастание в крови указанных нейрогормонов вызывают систолическую дисфункцию, а интрамиокардиальный альдостерон, стимулирующий синтез коллагена и пролиферацию фибробластов в миокарде посредством активации локальных рецепторов минералокортикоидов, способствует ремоделированию ЛЖ.

Влияние нейроиммунотулирующей терапии на эхокардиографические показатели ремоделирования ЛЖ, уровни цитокинов, МНУП, альдостерона исследовались нами в зависимости от фракции выброса (ФВ меньше или больше 40%).

Таблица 3

Показатели концентрации цитокинов (пг/мл) при артериальной гипертонии, осложненной СН различных функциональных классов (ФК), на фоне сахарного диабета до и после лечения корвазаном

Цитокины	СН II ФК до лечения	СН II ФК после лечения	СН III ФК до лечения	СН III ФК после лечения
ФНО-альфа	76,5±4,1	63,5±4,5*	86,5±5,3	72,3±4,8*
ИЛ-1-бета	42,8±2,1	39,6±3,8*	58,7±3,4	59,8±3,5*
ИЛ – 6	48,2±2,8	47,2±3,8*	55,7±3,8	62,5±3,5*
ИЛ – 4	59,4±4,8	47,2± 4,6*	73,2±1,9	60,2±2,8*

Примечание: * р по сравнению до- и после лечения (р меньше 0,05).

При лечении артериальной гипертонии, осложненной СН с сахарным диабетом II типа при ФВ больше 40% применение корвазана в сравнении с метопрололом в течении 4-6 недель, показало достоверное снижение альдостерона на 20%, МНУП – на 30%; отмечалось возрастание брадикинина и снижение бета – эндорфина (табл. 4).

Таблица 4

Эффекты корвазана на бета-эндорфины и брадикинин (пг/мл) у больных АГ, осложненной сердечной недостаточностью с сахарным диабетом II типа

Показатели	До лечения корвазаном	После лечения корвазаном
Бета-эндорфин	12,2±4,1	8,8± 3,3*
Брадикинин	15,8±2,4	19,8±3,4*

Примечание: * р по сравнению до- и после лечения (р меньше 0,05).

У больных с ФВ меньше 40% не отмечалось существенной динамики морфо-функциональных показателей при незначительном снижении цитокиновой активности, ХС ЛПНП и альдостерона, что считается следствием дезадаптивного ремоделирования и тяжести исходных поражений миокарда.

Приведенный нами клинико-патологический анализ связи между окислительной устойчивостью ЛП и клиническими вариантами коронарного синдрома обосновывает патогенетическую целесообразность дополнительной антиоксидантной терапии ИБС: стенокардии, диффузного и постинфарктного кардиосклероза.

Таблица 5

Изменение показателей липидного спектра крови у больных с ишемической кардиомиопатией (1-ая группа) и постинфарктным кардиосклерозом (2-ая группа) в динамике курсовой терапии корвазаном

Показатели липидного спектра	1-я группа	2-я группа
ОХС, прирост в %	- 9,8±0,5	-13±0,7*
ЛПОНП, прирост в %	-3±0,05	2,9±0,03
ЛПНП, прирост в %	-12±0,7	22±0,4*
ЛПВП, прирост в %	+10±	+20±0,6*
ТГ, прирост в %	- 2,8±0,8	-40,7±

Примечание: * р < 0,05.

Назначение корвазана больным с постинфарктным кардиосклерозом привело к достоверному снижению ОХС, ХС ЛПНП, достоверному увеличению ЛПВП (табл. 5).

Неселективный β - и альфа-адреноблокатор – корвазан позитивно влиял на липидный спектр крови. Механизм влияния на липидный обмен окончательно не установлен, но в некоторых исследованиях показано, что увеличение ЛПВП связано с подавлением им активности лецитин-холестерин-ацетилтрансферазы [1, 4].

С целью влияния корвазана на процессы свободно-радикального окисления были изучены плазменные уровни ДК и МДА, позволяющие судить об активности и скорости процессов ПОЛ, а также определена активность антиоксидантной системы с помощью системы определения SH-групп.

В процессе проведенного лечения наблюдалось снижение ПОЛ во 2-й группе по сравнению с 1-й (контрольной). В процессе лечения карведилолом происходил достоверный ($p < 0,05$) прирост SH-групп в сравнении с контрольной группой (табл. 6).

Таблица 6

Содержание продуктов перекисного окисления липидов и SH-групп в динамике терапии корвазаном

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
SH-группы	15±1,16	17,8±1,5*	15,7±1,6	19±0,8*
МДА, нмоль/мл	2,7±0,19	2,2±0,17*	2,7±0,12	2±0,19*
ДК, нмоль/мл	2±0,06	1,8±0,06*	2,03±0,06	1,6±0,08*

Применение: * $p < 0,05$.

Выводы.

1. Целенаправленное применение корвазана в патогенетическом лечении артериальной гипертензии (АГ), осложненной СН, с сахарным диабетом, способствовало нормализации углеводного и липидного обмена, снижению степени инсулинорезистентности с регрессией нарушенного ремоделирования и уменьшению проявлений СН, сопровождающейся снижением цитокининовой активности, альдостерона МНУП, бета-эндорфинов и возрастанием брадикинина.

2. Корвазан является эффективным и безопасным препаратом при лечении сахарного диабета 2-го типа у больных АГ с сердечной недостаточностью. У больных, которые лечились метопрололом, были отмечены ряд побочных эффектов в виде брадикардии, снижения сердечного выброса, ухудшения атриовентрикулярной проводимости, что подтверждает результаты исследования US Carvedilol trial Program, 1996, в котором показано, что бета-блокаторы лучше всего применять для предотвращения усугубления СН, а их роль для устранения резкого прогрессирования СН ограничена; в тоже время преимущества корвазана состоят в том, что положительный эффект может проявляться уже через несколько дней, тогда как положительные эффекты бета-селективных блокаторов постепенно аккумулируются на протяжении недель – месяцев, ухудшая к тому же течение инсулинонезависимого сахарного диабета у больных с АГ, осложненной сердечной недостаточностью.

3. Про- и противовоспалительные цитокины и нейрогормоны, влияющие на дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) и его ремоделирование, являются одним из важных биохимических механизмов, ответственным за развитие АГ, осложненной СН на фоне сахарного диабета II типа, тем самым определяя особенность проявлений и течения данного комплексного синдрома и, естественно, требуя новых подходов в его лечении, в частности, применения отечественного препарата – корвазана и выбора новых критериев оценки эффективности лечения и прогноза.

4. Выделен в симптомокомплексе ИБС «свободнорадикальный синдром» – маркер течения патологического атеросклеротического и вазоконстрикторного процесса и назначения на этой основе антиоксидантов в качестве дополнительной комплексной терапии и, в частности, корвазана. Корвазан позитивно влиял на липидный



спектр крови как фактор подавления им активности лецитин-холестерин-ацетилтрансферазы. Антиоксидантные свойства корвазана по показателям ПОЛ – следствие прямых положительных эффектов данного препарата. Рекомендовано включение корвазана в комплексную терапию стенокардии и диффузного, в том числе и постинфарктного кардиосклероза на фоне артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа.

Литература

1. Волков В.И., Тучинская М.А., Серик С.А. Влияние карведилола на липидный спектр крови и процессы перекисного окисления липидов у больных с постинфарктным кардиосклерозом // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – 1. – С. 77-80.
2. Ждан В.М., Стародубцев С.Г., Іваницький І.В. Ефективність карведилолу в лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2-го типу // “Здоров’я України”. Медицина 21-го століття. Междисциплінарні проблеми та результати дослідження. – 2006 – № 21 (154) – С. 61.
3. Ланкин В.З., Герасимова Е.Н., Касаткина Л.В. и др. Перекиси липидов и атеросклероз. Ферментативная детоксикация перекисей липидов в крови больных ИБС // Кардиология – 1979. – 6. – С. 71-76.
4. Мингазетдинова Л.Н., Максютова Л.Ф., Валева Л.А. и др. Оценка влияния карведилола на показатели систоло-диастолической функции ЛЖ у больных, перенесших инфаркт миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 4 (30). – С. 50-56.
5. Anderson T.J., Meredith I.T., Yeung A.C. et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion // N. Engl. J. Med. – 1995. – 332. – P. 483-493.
6. Lomi J., Pulkki K., Naveri H. et al. Haemodynamic, neuroendocrine and metabolic correlates of circulating cytokine concentrations in congestive heart failure // Eur. Heart J. – 1997. – 18. – P. 1620-1625.
7. Pool-Wilson, Swedberg K., Cleland J. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in pts with chronic heart failure in COMET: randomised controlled trial // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 7 – 13.
8. Segaline G., Musacchio N., Rocca A. et al. Prevalence on Unrecognized Silent Myocardial Ischemia and its Association with Atherosclerotic Risk Factors in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus // Amer. J. Cardiol. – 1997. – 79. – P 134-139.

CORVASAN IN THERAPY OF COMPLEX ENDOCRINE AND CARDIOLOGICAL PATHOLOGY: II TYPE DIABETES MELLITUS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ISCHEMIC HEART DISEASE, COMPLICATED BY CARDIAC INSUFFICIENCY

P.G. Kravchun
O.S. Shevchenko
L.T. Kirichek
M.A. Tuchinskaya
N.V. Shumova
L.G. Kononenko
O.I. Shushleapin

*Kharkov National
Medical University*

e-mail: oleg_shu@rambler.ru

In the article data of pathogenetic treatment with corvasan of high arterial blood pressure, complicated with cardiac insufficiency on the background of diabetes mellitus, is presented. Treatment led to normalization of carbohydrate and lipid metabolism, decreasing of insulin-resistance level with regression of broken remodelling of heart and diminishing of cardiac insufficiency. These changes were accompanied by decline of cytokines activity, aldosteron and beta-endorphines concerntrtions with growth of bradykinin level on a background of normalization of oxidative stress index.

Key words: corvasan, high blood pressure, cardiac insufficiency, diabetes mellitus, citokines, neuro-humoral factors.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНОЙ И НЕКЛОСТРИДАЛЬНОЙ АНАЭРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ

А.А. Оганесян

*Областная клиническая
больница Святителя Иоасафа,
г. Белгород*

e-mail: oganecyan@rambler.ru

Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у 114 пациентов с гнойными хирургическими заболеваниями лица и шеи в клинических группах. Выявлены основные группы микроорганизмов, участвующих в воспалительных процессах челюстно-лицевой области и шеи. Дана характеристика изменений гемодинамики, клеточного состава крови, метаболизма, систем гемокоагуляции и иммунитета, перекисного окисления липидов, антиоксидантной активности, лейкоцитарных индексов интоксикации в исследуемых группах. Даны рекомендации по императивной информированности раннего выявления больных с неклостридиальной анаэробной инфекцией челюстно-лицевой области и шеи.

Ключевые слова: неклостридиальная анаэробная инфекция, клеточный состав крови, лейкоцитарный индекс интоксикации.

Проблема острой гнойной хирургической инфекции лица и шеи продолжает оставаться актуальной в связи с неуклонным ростом числа таких больных, нередко возникающими осложнениями в виде сепсиса и сопряженных с ним контактного медиастинита, вторичных внутричерепных воспалительных процессов, арозийных кровотечениях, дыхательной недостаточности и их сочетаний [3, 6].

В последние годы понятие «анаэробная неклостридиальная инфекция» прочно вошло в хирургическую терминологию [1, 2, 4, 7].

Полиморфизм клинических проявлений заболеваний, обусловленный характером, распространенностью очага первичного инфицирования, видом возбудителя и его биохимическими свойствами, исходным состоянием и функциональными возможностями жизненно важных органов и систем организма, степенью компрометации механизмов естественной защиты и детоксикации, делает диагностику анаэробного поражения достаточно проблематичной [3, 5, 6, 9, 10].

Целью исследования явилось сравнение клинико-лабораторные показатели больных с факультативной анаэробной и неклостридиальной анаэробной инфекциями мягких тканей челюстно-лицевой области и шеи.

Материал и методы. Обследование 114 больных проведено в условиях стационара по комплексной программе включающей в себя анализ жалоб, данных анамнеза, оценку общего статуса, местных проявлений заболевания и основных показателей гомеостаза. Больные были разделены на две клинические группы: контрольную – 56 (49,1%) человек, с неспецифическим факультативно-анаэробными инфекционными поражениями челюстно-лицевой области и шеи с различной локализацией и распространенностью; и основную 58 (50,9%), у которых воспалительный процесс протекал по гнилостно-некротическому типу на фоне анаэробной неклостридиальной инфекции (НАИ). По возрасту, полу, длительностью догоспитального этапа группы были статистически сопоставимы. Оценка местного статуса заключалась в последовательном наблюдении за динамикой клинических проявлений заболевания: сроков очищения раны от некротических масс, проявления грануляций и краевой эпителизации. Состояние системы гемодинамики определяли по данным среднего динамического давления, частоте сердечных сокращений, объемом циркулирующей крови, ударным объемом сердца, минутным объемом кровообращения, общим периферическим кровообращением. Состояние метаболического компонента гомеостаза оценивали по показателям содержания, общего белка и распределения белковых фракций сыворотки крови, уровню основных белковых метаболитов (мочевина, креатинин, холестерин, билирубин, трансаминазы). Состояние активности перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы оценивали методом

индуцированной хемилюминесценции с определением показателей светосуммы, максимальной интенсивности сигнала, тангенса угла максимального убывания сигнала. Состояние системы гемокоагуляции оценивали определением показателей гематокрита, тромбоцитов, тромбинового времени, протромбинового индекса, фибриногена, фибриногена В. Оценка иммунного статуса проводилась на основе определения общего числа лимфоцитов в периферической крови по методу лазерной проточной цитометрии на аппарате «BESMAN COULTER». Уровень лейкоцитарного индекса интоксикации определяли по Я.Я.Кальф-Калифу, парамецийный тест по методике Г.А. Пафомова, уровень средних молекул по Н.И. Габриэлянцу.

Результаты и обсуждения. Интраоперационный забор бакматериала произведен у всех больных с воспалительными заболеваниями лицевой части головы и шеи различной локализации. Исходный уровень микробной обсемененности определяли в 1 гр некротизированных тканей, иссекаемых во время операции на глубине не менее 1 см специальным вакуум-мандреном, исключая аэроконтат. После десятикратного разведения проводили высевание микроорганизмов на питательные среды для культивирования (Nektoen enteric agar, Haenel agar, Schaedler anaerobe agar, среды Чапека и Сабуро, маннитол-солевой агар и питательную среду для контроля стерильности). Каждое исследование проведено 2 раза. Неклостридиальный анаэроб выявлен у 58 (50,9%) пациентов.

Результаты проведенной идентификации возбудителей у больных основной группы отображены в табл. 1.

Таблица 1

Частота встречаемости микрофлоры у больных с неклостридиальными анаэробными инфекциями челюстно-лицевой области и шеи

Возбудитель	Количество случаев
Peptostreptococcus anaerobius	18(31%)
Prevotella melaninogenica	11(18,9%)
Peptococcus anaerobius	9 (15,5%)
Fusobacterium necroformum	7 (12,2%)
Peptostreptococcus varius	5 (8,6%)
Bacteroides fragilis	3 (5,2%)
Veillonella	3 (5,2%)
Lactobacillus	2 (3,4%)
Всего:	58 (100%)

Контаминация ран, строгими анаэробами составляла примерно $5,4 \times 10^9 \pm 1,2 \times 10^2$ колониеобразующих единиц на 1 г ткани ($p < 0,05$).

Результаты проведенной идентификации возбудителей у больных контрольной группы 56 (49,1%) предоставлены в табл. 2.

Таблица 2

Частота встречаемости факультативно-анаэробной микрофлоры челюстно-лицевой области и шеи

Возбудитель	Количество случаев
Staphylococcus spp.	25 (44,6%)
Streptococcus spp.	14 (25%)
Enterococcus	6 (10,7%)
Klebsiella oxytoca	11 (19,7%)
Всего:	56 (100%)

Общее состояние больных контрольной группы расценивалось как средней тяжести и тяжелое, в связи с прогрессирующим течением болезни, характеризующимся усилением местных и общих проявлений заболевания, находящим свое отражение в нарастающей динамике жалоб и локальной манифестации воспалительного процесса. Местные проявления заболевания характеризовались полным соответствием с нозологической формой, локализацией и распространенностью воспалительного процесса.

Были характерны жалобы на самопроизвольные резкие, иногда распирающего характера боли в области воспалительного инфильтрата с иррадиацией в региональные области. У больных с околочелюстными флегмонами, помимо жалоб на самопроизвольные боли в области воспалительного инфильтрата, больные отмечали усиление болевых ощущений при активных движениях нижней челюсти. Прием пищи был нередко затруднен, что предопределяло вынужденное частичное голодание. Жалобы общего характера отчетливо выявлялись у всех больных в виде головной боли, слабости, плохого сна, быстрой физической утомляемости, раздражительности, повышения температуры тела с чувством жара.

Наряду с оценкой клинической картины заболевания у больных контрольной группы, было проведено изучение основных гомеостатических показателей.

Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Характеристика основных гомеостатических показателей больных с факультативно-анаэробной инфекцией челюстно-лицевой области и шеи (M±m)*

Показатели, единицы измерения	Больные контрольной группы (n=56)	Средняя величина у здоровых людей
1	2	3
1. Система гемодинамики		
1.1 Среднее динамическое давление (СДД), мм.рт.ст.	163,0±2,5*	147,0 ± 3,0
1.2. Число сердечных сокращений (ЧСС), уд/мин	90,0±4,5*	72,0 ± 4,0
1.3. Объем циркулирующей крови (ОЦК), мл/кг	62,0±6,5*	71,0 ± 6,0
1.4. Ударный объем сердца (УО), мл	68,0±4,0	74,0 ± 2,9
1.5. Минутный объем кровообращения (МОК), л/мин	5,8 ±1,1	5,3 ± 0,6
1.6. Общее периферическое кровообращение(ОПС), дин.сек.см ⁵	1318,0±59,1	1102,0 ± 60,8
2. Клеточный состав крови		
2.1. . Гемоглобин г/л	3,55± 0,9	4,6 ± 0,6
2.2. Эритроциты x 10 ¹² /л	118,2± 6,2	122,0 ± 6,7
2.3. Лейкоциты x 10 ⁹ /л	11,85± 1,7*	5,3 ± 0,2
2.4.Палочкоядерные нейтрофилы, %	7,45±0,9 *	3,0 ± 0,4
2.5. Сегментарные нейтрофилы, %	68,5± 4,8	60,0 ± 3,0
2.6. Эозинофилы, %.	1,55± 0,21	2,0 ± 0,1
2.7. Лимфоциты, %	15,1± 1,2*	31,0 ± 2,0
2.8. Моноциты, %	5,0± 0,71	4,0 ± 1,0
2.9. СОЭ, мм/час	31,0± 2,9*	7,0 ± 0,9
3. Биохимический состав крови		
3.1. Общий белок, г/л	72, 0±4,6	75,0 ± 4,0
3.1.1. Альбумины, %	50.0±3,1	54,2 ± 2,6
3.1.2. α1-глобулины %	6,7±0,3*	5,6 ± 0,4
3.1.3. α2-глобулины %	12,0±0,5*	10,4 ± 0,7
3.1.4. β-глобулины %	13,0±0,3	12,6 ± 0,4
3.1.5. γ-глобулины %	18,0±0,4	16,8 ± 0,5
3.2. АлАТ, ммоль/л	78,0±6,0	70,0 ± 8,0
3.3. АсАТ, ммоль/л	60,0±6,0	54,0 ± 7,0
3.4. Глюкоза, ммоль/л	6,1±0,9*	5,3 ± 1,0
3.5. Мочевина, ммоль/л	5,8±0,9	5,0 ± 1,0
3.6. Билирубин свободный	12,7±0,5	11,2 ± 0,6



Окончание табл. 3

1	2	3
3.7. Креатинин, ммоль/л	0,08±0,0011	0,06 ± 0,0014
3.8. Холестерин, ммоль/л	6,0±0,8	5,0 ± 1,0
3.9. β-липопротеиды, ммоль/л	4,0±0,5	3,5 ± 0,6
3.10. Общая лактатдегидрогеназа (ЛДГ) МЕ/мл	88,0±4,6	88,5 ± 4,5
3.10.1. ЛДГ1, %	32,0±3,0	32,0 ± 3,0
3.10.2. ЛДГ2, %	40,0±3,6	44,0 ± 3,0
3.10.3. ЛДГ3, %	17,0±1,8*	15,0 ± 2,0
3.10.4. ЛДГ4, %	6,0 ± 1,0	6,0 ± 1,0
3.10.5. ЛДГ5, %	5,0±0,2*	3,0 ± 0,4
3.10.6. Общий пул аминокислот мг/%	28,2 ± 0,2*	33,8 ± 0,2
4. Свертывающая система крови		
4.1. Гематокрит, л/л	47,0±0,7	45,0±1,0
4.2. Тромбоциты $v \times 10^9$ /л	196,0±10,2	180,0±14,3
4.3. Тромбиновое время свертывания, сек.	12,0±0,7	15,5±0,5
4.4. Протромбиновый индекс, %	96,0±1,3*	89,1±1,6
4.5. Фибриноген, г/л	6,5±0,08*	3,4±0,01
4.6. Фибриноген В, усл.ед.	1,4*	0
5. Показатели ПОЛ-АО		
5.1. S(площадь под кривой интенсивности или полная светосумма), мВсек	330,8± 34,7*	114,8±29,4
5.2. I _{max} (значение максимальной интенсивности за время опыта), мВ	15,9± 5,9*	13,4±3,4
5.3. tg 2 (тангенс угла максимального наклона кривой к оси времени), мВ/сек	5,14± 0,9*	4,9±0,2
6. Система иммунитета		
6.1. Количество лимфоцитов, $\times 10^9$ /л	1,6±0,4*	1,8±0,2
6.2. Т-лимфоциты, $\times 10^9$ /л	0,9±0,4*	1,2±0,3
6.3. Т _H -хелперы, %	57,0±7,0*	62,0±5,0
6.4. Т _Г -супрессоры, %	16,4±4,2	18,0±3,0
6.5. В-лимфоциты, $\times 10^9$ /л	0,5±0,04	0,5±0,04
6.6. ЦИК, усл.ед.	94,42±6,4*	62,0±4,0
6.7. Иммуноглобулин М, г/л	1,2±0,32	1,15±0
6.8. Иммуноглобулин G, г/л	12,0±1,1	11,5±0,5
6.9. Иммуноглобулин А, г/л	1,6±0,19*	1,9±0,08
6.10. Фагоциты, %	65,0±0,8*	82,0±1,0
7. Лабораторные маркеры интоксикации		
7.1. ЛИИ, усл.ед.	1,63±0,69*	0,8±1,0
7.2. Парамецийный тест LD100, мин/сек	18,0±0,4	20,30±0,15
7.3. Уровень молекул средней массы (МСМ), усл.ед.	0,28±0,07*	0,18±0,01

Примечание: различия достоверны в сравнении с показателями здоровых людей ($p \leq 0,05$).

Приведенные данные свидетельствуют, что у больных контрольной группы развитие заболевания характеризовалось определенной гипердинамией системы крово-

обращения за счет повышения показателей систолического, диастолического и среднего артериального давления. Возрастал также и минутный объем сердца (МОК), когда его повышение на фоне снижения ударного объема (УО) обеспечивалось нарастанием числа сердечных сокращений (частота пульса выросла на 25% по сравнению с контрольными величинами). При этом объем циркулирующей крови (ОЦК) статистически значимо снизился с $71,0 \pm 6,0$ до $62,0 \pm 6,5$ мл/кг (снижение до 12,6%). У больных контрольной группы, гнойно-воспалительный процесс которых был обусловлен факультативно-анаэробной флорой, проявились изменения клеточного состава крови неспецифического характера.

Уровень лейкоцитов возрос вдвое, преимущественно за счет палочкоядерных нейтрофилов с отчетливой концентрационной лимфоцитопенией и существенным увеличением СОЭ. Уровень общего белка сыворотки крови было на границе нормальных величин ($72 \pm 4,6$ г/л). Снижение содержания альбуминов компенсировалось отчетливой гиперглобулинемией, большей части за счет α и α -2 глобулинов. Общий пул аминокислот оказался сниженным на 16,6% по сравнению с контрольными величинами. У больных контрольной группы концентрация трансаминаз, общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изоферментов, за исключением ЛДГ3 и ЛДГ5, уровень основных метаболитов (мочевина, билирубин, β -липопротеидов, холестерина, креатинина) значимо не отличался от соответствующих показателей у здоровых людей. Наряду с этим концентрация глюкозы в плазме крови была существенно повышена. Показатели системы гемостаза перетерпели определенные изменения по сравнению с величинами у здоровых людей. Отчетливо возрос уровень фибриногена, и появилась положительная реакция на фибриноген «В», увеличился протромбиновый индекс. Выявлена отчетливая тенденция к повышению показателя светосуммы S, свидетельствующего об активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Величины I тах и tg 2, отражающие состояние антиоксидантной системы имели тенденцию к незначительному увеличению (соответственно на 18,6% и 4,8%). При исследовании систем иммунитета у больных контрольной группы было установлено статистически значимое снижение общего количества лимфоцитов на 11,1%, в основном за счет Т-лимфоцитов. Определялась дисглобулинемия с отчетливым снижением концентрации иммуноглобулинов класса А (на 15,7%). Одновременно с этим был увеличен уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) на 52,2% по сравнению с показателями у здоровых людей. Показатель фагоцитоза составлял $65,0 \pm 0,8$ %. Лабораторные критерии уровня лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и молекул средней массы (МСМ), отражающие степень выраженности интоксикации организма, статистически значимо отличались от нормальных величин. Так, уровень ЛИИ был на 103,7%, МСМ на 55,5% выше контрольного.

У всех наблюдавшихся нами пациентов основной группы, в отличие от «классического» начала гнойно-воспалительного процесса, не наблюдалось ярко выраженных локальных изменений в виде воспалительной инфильтрации тканей, гиперемии, локальной гипертермии, асимметрии вследствие экссудативных процессов. При осмотре больного складывалось впечатление о преимущественном страдании общего состояния. Больные были вялы, апатичны, жалоб на локализованную боль не предъявляли. Характерно, что пик обращаемости больных приходился на темное время суток, что связано, по нашим данным, с большими трудностями, стоящими на пути врача первичного звена при оценке состояния подобного больного. Скудость локальных изменений и невозможность адекватной оценки функционирования систем гомеостаза в амбулаторных условиях приводили к тому, что больной, обратившись к стоматологу по месту жительства, получал консультацию, заключающуюся в назначении обезболивающих препаратов, антибиотиков per os, жаропонижающих средств. Объективное состояние пациента значительно ухудшалось, признаки эндогенной интоксикации нарастали, что приводило к явлениям токсической энцефалопатии. Многие пациенты доставлялись в приемное отделение в крайне тяжелом состоянии с признаками эндотоксемии, выраженной тахи- или брадикардией, гектической температурой, рефрактерной гипотензией, тахипноэ, олигоанурей, ДВС.

При ревизии вовлеченных в процесс клетчаточных пространств макроскопически выявлялись признаки гнилостно-некротического поражения мягких тканей.

Мышцы – буровато-черного цвета, имели вид «вареного мяса», легко расслаивались на зажиме. Гнойного экссудата в 87% случаев не выявлено. В 13% случаев отмечалось истечение ихорозного отделяемого жидкой консистенции с пузырьками газа и зловонным запахом. Следует отметить, что при ревизии зон, прилежащих к сосудам мелкого и среднего калибра, не отмечалось кровотечения даже при их вероятном пересечении. Наблюдался некроз стенок и тромбирование сосудов, вследствие чего дифференцировать их от окружающих тканей было весьма затруднительно. Иссекались инфицированные некротизированные ткани до чистых, здоровых, интенсивно кровоснабжаемых мягких тканей, чтобы остановить инфекционный процесс. Учитывая сложность в анатомо-топографическом отношении зоны челюстно-лицевой области, близость жизненно важных органов (пищевод, трахея, щитовидная железа, сосудисто-нервные пучки), а также высокую вероятность распространения инфекции между соседними клетчаточными пространствами, представлялась целесообразной профилактическая ревизия близлежащих клетчаточных пространств и их превентивное дренирование через отдельные контрашпертуры, созданные в пределах здоровых тканей.

Наряду с изучением клинической картины заболевания у больных основной группы, было проведено изучение основных гомеостатических показателей.

Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

Характеристика основных гомеостатических показателей больных с неклостридиальной анаэробной инфекцией челюстно-лицевой области и шеи (M±m)*

Показатели, единицы измерения	Больные основной группы (n=58)	Средняя величина у здоровых людей
1	2	3
1. Система гемодинамики		
1.1. Среднее динамическое давление (СДД), мм.рт.ст.	163,0±2,5*	147,0 ± 3,0
1.2. Число сердечных сокращений (ЧСС), уд/мин	115,0±4,5*	72,0 ± 4,0
1.3. Объем циркулирующей крови (ОЦК), мл/кг	58,0±6,5*	71,0 ± 6,0
1.4. Ударный объем сердца (УО), мл	57,0±4,0*	74,0 ± 2,9
1.5. Минутный объем кровообращения (МОК), л/мин	6,0 ±1,1	5,3 ± 0,6
1.6. Общее периферическое кровообращение (ОПС), дин.сек.см ⁻⁵	960,0±59,1*	1102,0 ± 60,8
2. Клеточный состав крови		
2.1. Гемоглобин г/л	92,1± 6,7*	122,0 ± 6,7
2.2. Эритроциты x 10 ¹² /л	2,8±0,59*	4,6 ± 0,6
2.3. Лейкоциты x 10 ⁹ /л	14,4± 1,8*	5,3 ± 0,2
2.4. Палочкоядерные нейтрофилы, %	9,4± 0,97*	3,0 ± 0,4
2.5. Сегментарные нейтрофилы, %	53,4±2,8	60,0 ± 3,0
2.6. Эозинофилы, %.	1,2± 0,3*	2,0 ± 0,1
2.7. Лимфоциты, %	9,6± 1,0*	31,0 ± 2,0
2.8. Моноциты, %	4,0±0,4	4,0 ± 1,0
2.9. СОЭ, мм/час	42± 3,0*	7,0 ± 0,9
3. Биохимический состав крови		
3.1. Общий белок, г/л	56,0±4,8*	75,0 ± 4,0
3.1.1. Альбумины, %	40,0±3,1*	54,2 ± 2,6
3.1.2. α1-глобулины %	9,5±0,3*	5,6 ± 0,4
3.1.3. α2-глобулины %	15,5±0,5*	10,4 ± 0,7

Окончание табл. 4

1	2	3
3.1.4. β-глобулины %	15,0±0,3	12,6 ± 0,4
3.1.5. γ-глобулины %	20,0±0,4*	16,8 ± 0,5
3.2. АлАТ, ммоль/л	2650,0±6,0*	70,0 ± 8,0
3.3. АсАТ, ммоль/л	135,0±6,0*	54,0 ± 7,0
3.4. Глюкоза, ммоль/л	7,1±0,9*	5,3 ± 1,0
3.5. Мочевина, ммоль/л	7,0±0,9*	5,0 ± 1,0
3.6. Билирубин свободный	23,0±0,5*	11,2 ± 0,6
3.7. Креатинин, ммоль/л	0,10 ± 0,0011*	0,06 ± 0,0014
3.8. Холестерин, ммоль/л	6,0±0,8	5,0 ± 1,0
3.9. β-липопротеиды, ммоль/л	5,0±0,5*	3,5 ± 0,6
3.10. Общая лактатдегидрогеназа (ЛДГ)МЕ/мл	102,0±4,6*	88,5 ± 4,5
3.10.1. ЛДГ1, %	30,0±3,0	32,0 ± 3,0
3.10.2. ЛДГ2, %	39,0±3,6	44,0 ± 3,0
3.10.3. ЛДГ3, %	15,0±1,8	15,0 ± 2,0
3.10.4. ЛДГ4, %	9,0 ± 1,0*	6,0 ± 1,0
3.10.5. ЛДГ5, %	7,0±0,2*	3,0 ± 0,4
3.10.6. Общий пул аминокислот мг/%	5,9±0,2*	33,8±0,2
4. Свертывающая система крови		
4.1. Гематокрит, л/л	53,0±0,7*	45,0±1,0
4.2. Тромбоциты v x 10 ⁹ /л	165,0±10,2	180,0±14,3
4.3. Тромбиновое время свертывания, сек.	11,5±0,7*	15,5±0,5
4.4. Протромбиновый индекс, %	96,0±1,3	89,1±1,6
4.5. Фибриноген, г/л	8,0±0,08*	3,4±0,01
4.6. Фибриноген В, усл.ед.	2,6*	0
5. Показатели ПОЛ-АО		
5.1. S(площадь под кривой интенсивности или полная светосумма), мВсек	224,8± 34,7*	114,8±29,4
5.2. Imax(значение максимальной интенсивности за время опыта), мВ	26,9±5,9*	13,4±3,4
5.3. tg 2 (тангенс угла максимального наклона кривой к оси времени), мВ/сек	7,0± 0,9*	4,9±0,2
6. Система иммунитета		
6.1. Количество лимфоцитов, x10 ⁹ /л	1,0±0,4*	1,8±0,2
6.2. Т-лимфоциты, x10 ⁹ /л	0,6±0,4*	1,2±0,3
6.3. Т _H -хелперы,%	42,0±7,0*	62,0±5,0
6.4. Т _H -супрессоры,%	11,4±4,2*	18,0±3,0
6.5. В-лимфоциты, x10 ⁹ /л	0,5±0,04*	0,3±0,04
6.6. ЦИК, усл.ед.	183,0±6,4	62,0±4,0
6.7. Иммуноглобулин М, г/л	1,2±0,32	1,15±0
6.8. Иммуноглобулин G, г/л	16,0±1,1*	11,5±0,5
6.9. Иммуноглобулин А, г/л	0,8±0,19*	1,9±0,08
6.10. Фагоциты, %	64,0±0,8*	82,0±1,0
7. Лабораторные маркеры интоксикации		
7.1. ЛИИ, усл.ед.	3,0±0,69*	0,8±1,0
7.2. Парамезийный тест LD100, мин/сек	14,0±0,4*	20,30±0,15
7.3. Уровень молекул средней массы (МСМ), усл.ед.	0,34±0,07*	0,18±0,01

Примечание: различия достоверны в сравнении с показателями здоровых людей (p ≤ 0,05).



Как видно из приведенной таблицы, у больных основной группы установлены существенные отклонения исследуемых показателей кровообращения. Так, были статистически значимо снижены основные показатели артериального давления – систолического, диастолического и среднединамического. Показатель ОЦК был снижен на 18,3% в сравнении с контрольным уровнем. Сердечная производительность на фоне снижения ударного индекса (на 22,9%) поддерживалась за счет увеличения частоты сердечных сокращений, возросшей на 59,7%. Общее периферическое сосудистое сопротивление было снижено на 12,8%.

Из данных приведенной таблицы следует, что для больных основной группы были характерны выраженная анемия (снижение уровня эритроцитов на 39,1% и концентрации гемоглобина на 24,5% в сравнении с нормой), лейкоцитоз преимущественно за счет палочкоядерных нейтрофилов, уровень которых был увеличен более чем втрое. Уровень циркулирующих лимфоцитов был снижен до $9,6 \pm 1,0\%$. Величина СОЭ превышала контрольные величины практически в семь раз.

Для больных с НАИ челюстно-лицевой области и шеи, оказалась характерной выраженная диспротеинемия. Содержание общего белка и альбуминов было достоверно снижено на 25,3% и 25,9% соответственно. Общий пул аминокислот был ниже контрольного уровня на 23,4%.

Концентрация трансаминаз – АсАт и АлАт – была увеличена по сравнению с контрольным уровнем на 150,0% и 278,5% соответственно. Уровень общей ЛДГ возрос на 15,0%. Существенное увеличение было установлено со стороны ферментов лактатдегидрогеназы – ЛДГ4 и ЛДГ5. Концентрация мочевины, билирубина, креатинина, β -липопротеидов, и глюкозы была статистически значимо повышена на 40,0%, 105%, 66,6%, 42,8% и 34,0% соответственно в сравнении с аналогичными показателями у здоровых людей.

У больных контрольной группы на фоне гемоконцентрации (уровень гематокрита $53,0 \pm 0,7$ л/л) было установлено снижение тромбинового времени (21,0%). В то время уровень фибриногена оказался увеличенным вдвое по сравнению с контрольным, а величина фибриногена «В» составила 2,6 усл.ед., что свидетельствует о существенном повышении коагулирующего потенциала крови. Активировались процессы ПОЛ при одновременном снижении естественной антиоксидантной защиты.

Анализ показателей системы иммунитета выявил снижение общего пула лимфоцитов почти вдвое по сравнению с контрольными величинами. Статистически значимо снизилось содержание как В-, так и Т-лимфоцитов. Возрос уровень иммуноглобулинов класса G (на 39,0%). В то же время уровень иммуноглобулинов класса А был существенно ниже контрольного. Уровень ЦИК значительно превысил аналогичные показатели у здоровых людей. Ниже контрольных величин был фагоцитарный показатель (на 22,0%).

Было установлено существенное (почти в четыре раза) увеличение показателей ЛИИ и немногим менее чем вдвое – уровня молекул средней массы. Выживаемость парameций LD100 была снижена на 30,0%.

Таким образом, проведенные клинико-лабораторные исследования позволили установить, что каждая из анализируемых групп пациентов характеризовалась вполне определенными клиническими проявлениями и изменениями основных показателей гомеостаза.

Выводы. У больных с неклостридиальной анаэробной инфекцией изменение исследуемых показателей гомеостаза носит неспецифический характер и находит свое отражение в сфере белково-аминокислотного обмена, концентрации белковых метаболитов, белково-углеводных и белково-липидных комплексов, показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, гемокоагуляции и др.

Установленные изменения показателей кровообращения у больных с НАИ головы и шеи, отражает развитие синдрома гипердинамии, когда на фоне снижающегося объема циркулирующей крови высокий уровень сердечной производительности обеспечивается нарастающей частотой сердечных сокращений.

Проведенные иммунологические исследования позволили выявить неоднозначную направленность изменений показателей, характеризующуюся с одной стороны, угнетением противомикробной защиты (снижением общего количества цирку-

лирующих лимфоцитов, популяций Т-лимфоцитов, показателей фагоцитоза) и одновременным нарастанием уровня ЦИК, общего пула иммуноглобулинов с отчетливой гипериммуноглобулинемией класса G, с другой стороны.

Скудность местных проявлений (а именно на них в основном ориентируется врач при первичном контакте с пациентом) и преобладание неспецифических симптомов интоксикации способны легко ввести в заблуждение даже квалифицированного специалиста.

Недостаточная настороженность по отношению к НАИ приводит к гиподиагностике этой патологии, что лишний раз подчеркивает необходимость императивной информированности об этом опасном для жизни заболевании в периодической печати на основе накопленного опыта.

Литература

1. Алексеева, Ю.В. Этиологическая диагностика и оптимизация лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области на основании определения генетических маркеров микроорганизмов возбудителей: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ Ю.В. Алексеева – М., 2005. – 24 с.
2. Губин, М.А. Анализ результатов диагностики и лечения сепсиса у стоматологических больных/ М.А. Губин, Ю.М. Харитонов, Н.Л. Елькова// Системный анализ и управление в биомедицинских системах: журнал практической и теоретической биологии и медицины РАЕН им. Вернадского. – М., 2004. – Т. 3, №1. – С. 57-60.
3. Инфекции кожи и подкожной клетчатки. В кн.: «Хирургические инфекции»./ Н.А. Бубнова, С.А. Шляпников; под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. – СПб.: Питер 2003; с.396-398.
4. Кузьмин, Ю. В. Диагностика и лечение анаэробной неклостридиальной инфекции мягких тканей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. В. Кузьмин. – Минск, 2001. – 20 с.
5. Одонтогенные воспалительные заболевания: Руководство для врачей. Под ред. Т.Г. Робустовой. М., 2006; с.664.
- 6.Робустова, Т.Г. Динамика частоты и тяжести одонтогенных воспалительных заболеваний за 50 лет (1955-2004) / Т.Г. Робустова // Стоматология . 2007; 3: с. 63-66.
7. Серажим, О.А. Комплексное лечение анаэробной неклостридиальной инфекции мягких тканей: дис. канд. мед. наук / О.А. Серажим – М., 2004. – 135 с.
8. Французов, В.Н. Критерии радикальности оперативных вмешательств у больных с анаэробной неклостридиальной инфекцией мягких тканей: дис. ... канд. мед. наук/ В.Н. Французов. – М., 2001. – 132 с.
9. Царев, В.Н. Антимикробная терапия в стоматологии / В.Н. Царев, Р.В. Ушаков. М., 2006; с. 144.
10. Шаргородский, А.Г. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи. М: Геотар/ А.Г. Шаргородский – Мед 2002; с. 352.

COMPARATIVE CLINICAL AND LABORATORY OPTIONAL FEATURES – ANAEROBIC AND NONCLOSTRIDIAL ANAEROBIC INFECTION OF MAXILLOFACIAL AND NECK

A.A. Oganesyyan

*Regional clinical hospital
St. Ioasafa, Belgorod*

e-mail: oganecyan@rambler.ru

The authors made a comparative analysis of clinical and laboratory parameters of 114 patients with purulent surgical diseases of the face and neck in the clinical groups. The basic groups of microorganisms are involved in inflammatory processes maxillofacial area and neck. A comparative analysis of hemodynamic changes, blood cell composition, metabolism, and immune systems, hemocoagulation, lipid peroxidation and antioxidant activity, leukocyte index of intoxication in the groups studied. Recommendations are given for a peremptory awareness of early detection of patients with anaerobic nonclostridial infections of face zone and neck.

Key words: anaerobic nonclostridial infection, blood cell composition, leukocyte index of intoxication.



УДК 616.89:174

ИМИДЖ ВРАЧА ПСИХИАТРА С ПОЗИЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

У.С. Москвитина
В.А. Руженков

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: ruzhenkov@bsu.edu.ru

Социологическим методом (анкетирование) обследовано 200 пациентов психиатрического стационара на предмет их представлений о личном имидже врача-психиатра. Описываются конституциональная, интеллектуальная, характерологическая, социально-бытовая и профессионально-статусная составляющие имиджа.

Ключевые слова: имидж врача-психиатра, компоненты личного имиджа врача-психиатра, представление пациентов о враче-психиатре.

Имидж – (от английского *image* – буквально образ) целенаправленно сформированный образ (какого-либо лица, явления, предмета), выделяющий определенные ценностные характеристики, призванный оказать психологическое воздействие на кого-либо в целях популяризации, рекламы [16]. Существуют различные виды имиджа и дифференцированные подходы к нему, которые возникают в зависимости от поставленных целей и задач. По субъекту [11] выделяет три формы имиджа: личный (имидж конкретного человека), товарный (имидж товара, услуги), групповой (организационный, корпоративный, национальный) имидж. Рассматривая индивидуальный имидж, выделяют следующую его типологию [8]. *Внешний имидж* – прежде всего это габариты человека (размеры, рост, телосложение), а также одежда, аксессуары, прическа и т.п., в целом – степень ухоженности, здоровый внешний вид. *Вербальный имидж* – информация об интеллекте человека, которая формируется на основе того, как и что он говорит. Сюда входят такие показатели как темп, интонация, громкость, ритм, тембр голоса, а так же смысловое содержание речи. *Кинестетический имидж* – мнение о человеке, возникающее на основе характера типичных его движений – позы, осанки, взгляда, мимики, жестов, движения отдельных частей тела во время взаимодействия. *Средовой имидж* – характеризует среду обитания человека: его дом, офис, автомобиль, места проведения досуга. Средовой имидж дает зрительное представление о социальной успешности человека. *Личностный имидж* – это представление или мнение о человеке и о его личностных качествах (когда о человеке говорят: «он добрый, здоровый, порядочный, милый...» – т.е. о характере). *Профессиональный имидж* – это мнение о человеке, как о профессионале.

Рассмотрение стиля врача, в основном, происходило в рамках культуры делового общения или медицинской деонтологии [9]. Именно медицинская деонтология занимается формированием и воспитанием морально-этических, эстетических и профессиональных качеств медицинского персонала [4].

Анализ отечественной литературы, посвященной изучению имиджа, показал, что достаточно подробно изучены имиджевые аспекты профессии руководителя государственной службы [1], политика [10], педагога [5], преподавателя вуза [14], воспитателя дошкольного учреждения [2], менеджера [3], специалиста социально-культурной сферы [15], студента вуза [6], офицера МЧС [7].. Имеются исследования, посвященные управлению имиджем медицинского учреждения [17] и изучению личного имиджа врача [18]. В доступной нам литературе мы встретили единичные работы (украинских исследователей), затрагивающих проблему имиджа врача-психиатра с позиции пациентов [12]. Автором установлено, что большинство (92%) пользователей психиатрической помощи считает, что для врача-психиатра главное – соединение профессиональных и душевных человеческих качеств. Они были положительно настроены к персоналу психиатрических учреждений, имели с ними доверительное отношение, оптимистически смотрели на возможность своего выздоровления. Важными чертами врача-психиатра большинство считало такие качества как чистосердечность, выдержка, корректность.

Несмотря на то, что к концу 2010 года в России проведено более 120 диссертационных исследований по имиджевой тематике, научных работ, посвященных имиджу медицинского работника, в том числе и врача-психиатра, в доступной нам литературе мы не обнаружили. В связи с этим целью исследования было изучение личного имиджа врача-психиатра для разработки рекомендаций по его совершенствованию и развитию для максимального приближения психиатрической помощи к населению и повышению уровня доверия.

Материал и методы исследования. Основным методом исследования был социологический (анонимное анкетирование). В исследовании приняли участие 200 пациентов стационарного отделения Белгородской областной психоневрологической больницы (137 пациентов с непсихотическими формами различных психических заболеваний и 63 пациента с психотическими формами, находящиеся в стадии стойкой клинической ремиссии). Средний возраст исследуемых составил $43,2 \pm 1,0$ года, а длительность психического расстройства $8,0 \pm 1,0$ лет. Пациенты с непсихотическими расстройствами были представлены в основном аффективной патологией (F30 – F39) и органическими, включая симптоматические, психические расстройства (F00 – F09), а с психотическими – диагнозом шизофрении (F20 – F29).

Изучались социально-демографическая информация; осведомленность о понятии «имидж»; представления о личном имидже врача-психиатра и товарном имидже терапевтических услуг. Всего анализировалось 97 параметров.

Анализ литературных источников позволил нам классифицировать личный имидж врача-психиатра и в дальнейшем изучить его компоненты. С нашей точки зрения, личный имидж, включает следующие компоненты:

- **Конституциональный** (раса, национальность, пол, возраст, антропометрические характеристики);
- **Интеллектуальный** (речь, общая осведомленность);
- **Характерологический** (манеры, привычки, одежда, украшения, парфюмерия);
- **Социально-бытовой** (жилище, автомобиль, семейное положение, дети, круг общения, хобби);
- **Профессионально-статусный** (категория, дипломы, сертификаты, ученая степень, ученое звание, положение в иерархической лестнице). В профессиональном имидже существенную роль играет мнение о профессиональных качествах врача со стороны пациентов. Это мнение особо значимо для других пациентов, оказывает косвенное влияние на эффективность терапии.

Результаты исследования и обсуждение. Большинство – 57% респондентов являлись жителями города, 43% – жители деревни. Более половины респондентов – 57% имели среднее образование, 34,5% – высшее, 6,5% незаконченное высшее и 2% начальное.

Изучение осведомленности о понятии имидж показало, что почти все респонденты – 92%, знакомы с понятием «имидж». Для 53% из них – имидж это «целенаправленно сформированный образ», 18,5% считают, что имидж, это «показатель популярности», 12% – «выражение общественного мнения», 8,5% – «оценочная характеристика», а 5% полагают, что имидж это – «рейтинг», около 3% – воспринимают имидж, как «продукт политических и рекламных технологий». Большинство – 81% опрошенных пациентов, считают, что врача должен интересоваться его имидж и лишь 19% исследуемых пациентов считают этот фактор малозначимым.

Конституциональная составляющая личного имиджа. Национальность врача-психиатра не имеет значения для 74,6% респондентов, а 25,4%, все же предпочитают врача своей национальности. Более предпочтителен для большинства пациентов (68,5%) врач-психиатр женского пола, для 24% респондентов – мужского, а для 7,5% пол врача не оказывает влияние на выбор его в качестве специалиста для обращения.

Большинство опрошенных – 48,5%, предпочитают специалистов в возрасте от 35 до 45 лет, а 36% от 50 лет и старше. К молодым врачам (25–30 лет) обратились бы лишь 15,5% респондентов.

Такая характеристика внешности врача-психиатра как его вес – для 64,3% респондентов не имеет значения для выбора его в качестве специалиста, а 34,2% пред-



почти бы психиатра с нормальным весом, 1 % – с «пониженным» и 0,5% – с «избыточным».

Для большинства респондентов (80,4%) рост врача не влияет на его выбор. А остальные хотят обращаться к специалистам либо среднего (16,6%), либо высокого роста (3,0%).

Большинство респондентов 75,4% полагают, что прическа врача не так уж важна. Хотя 14,1% отдадут предпочтение врачу-психиатру с длинными волосами, аккуратно убранными в прическу; 10,6% респондентов считают, что врач-психиатр должен носить коротко стриженные волосы.

Осанка врача-психиатра для 54,5% опрошенных не оказывает влияния на его выбор, а 44,5% предпочтут врача-психиатра с ровной осанкой и только 1% – сутулого.

Большинство (57%) пациентов предпочитают врача-психиатра с уверенной, свободной и легкой походкой, носящий очки (61,5%). Предпочтителен опрятный и аккуратный внешний вид (70%), а для 30% пациентов опрятной не играет роли для выбора врача.

Что касается сексуальной ориентации врача-психиатра, то 54,5% опрошенных предпочитают врачей с традиционной, а для 44,5% она не имеет значения; всего лишь 1% пациентов предпочли бы врача-психиатра с нетрадиционной ориентацией.

Интеллектуальная составляющая личного имиджа. Врача-психиатра, речь которого проста и понятна, предпочитают 90% респондентов. Для 5% респондентов речь врача вообще не играет роли, а 5% предпочли бы врача-психиатра, который в своем разговоре использует много медицинской терминологии. Следует отметить, что 55% опрошенных пациентов обратилась бы к психиатру голос, которого располагает к общению. Что касается интонации, то 39,5% акцентируют внимание на низком и спокойном голосе, а для 5,5% голос врача-психиатра не влияет на его выбор.

Для большинства опрошенных пациентов (85,5%) безразлично владеет ли врач иностранным языком, лишь для 14,5% этот показатель оказался важным.

Характерологическая составляющая личного имиджа. (В данном разделе мы описываем внешний вид и манеру одеваться, как косвенные характерологические показатели). Большинство респондентов – 65% обратились бы к врачу, который заботится о своем внешнем виде, а для 35% этот показатель не влияет на выбор врача. Предпочтение врачу с классическим стилем одежды отдают 37% пациентов, для 57,5% это не имеет значения, а 4% и 1,5% высказались за спортивный и авангардный стили соответственно. Цвет одежды врача-психиатра безразличен для большинства респондентов – 63%, нейтральные тона предпочитают 25,5%, яркие – 7% и темную одежду 4,5% респондентов.

Предпочтителен прием врачом в белом халате (91%), а для 9% – в повседневной одежде. Для большинства – 71% не имеет значения, носит ли врач-психиатр украшения, хотя для 11% важно, чтобы врач имел семью (носил обручальное кольцо).

Большинство пациентов (61%) отдают предпочтение врачу-психиатру стиль общения, которого с ними носит эмоциональный характер, 35% – поддерживающий, 3% – рефлексивный и 1% – руководящий. Большинство респондентов – 90% обратились бы к врачу-психиатру, у которого открытая улыбка, а 10% предпочитают серьезно и внимательно слушающего.

Большинство – 79% пациентов предпочитают консультироваться у врача-психиатра с ухоженными руками, лишь 21% оставил свой выбор на враче-психиатре с «руками рабочего». Пользуется ли врач-психиатр женского пола декоративной косметикой не принципиально для 57,5%, остальные 42,5% отдают предпочтение умеренному ее использованию.

Более чем для 2/3 респондентов (68%) респондентов безразлично занимается ли врач-психиатр спортом. И имеются ли у него вредные привычки, а третья часть все же предпочли бы спортивного врача без вредных привычек.

При изучении **социально-бытовой составляющей личного имиджа** установлено, что для большинства (74%) пациентов зависимость между материальным достатком и имиджем профессии не вызывает сомнений, остальные 26% полагают об отсутствии такой связи.

Что касается вопроса, чем определяется имидж врача-психиатра, мнения респондентов разделились: 27% считают, что он зависит от компетентности; от качества работы

–25,5%; от личных качеств – 19,5% и коммуникативных способностей – 17%, а 11% – от специализации врача психиатра.

Для 57% респондентов «не важно» с кем дружит врач-психиатр, остальные мнения респондентов распределились следующим образом: 21,5% – врачи, 10,5% – люди среднего достатка, 5,5% – интеллигенция, 3% – бизнесмены, 1,5% – банкиры, 1% – рабочие.

Большая часть исследуемых пациентов (58%) при выборе психиатра не ориентируются на то, кто является его наиболее частыми клиентами, однако предпочтение отдается тем, за помощью к которым, обращаются люди среднего достатка (18%) или их коллеги врачи других специальностей (14,5%), банкиры и бизнесмены (7%), интеллигенция (3%) и 2,5% – рабочие.

Наличие хобби у врача-психиатра для большинства (77%) пациентов не влияет на его выбор, в то же время 10% предпочитают врача, который занимается спортом, 5,5% – коллекционированием, 4% – охотой или рыбалкой, 3,5% – путешествиями.

Более половины респондентов – 55,5% обратились бы к врачу психиатру, родители которого известные и уважаемые врачи, а для остальных – 45,5% не важно, что психиатр является представителем знаменитой врачебной династии.

Профессионально-статусная составляющая личного имиджа.

Большая часть респондентов из 85,5% обратились бы к врачу-психиатру, который имеет хорошие отзывы. А вот престижное образование и наличие у врача дополнительных дипломов, наград, грамот привлекло бы только 12,5%. Специалиста, который имеет научное звание, ученую степень предпочли бы 50% опрошенных пациентов, а 46,5% – врача, не занимающегося научной работой, более того – 3,5% пациентов категорически против научной работы врача-психиатра. Наряду с этим, большинство – 66% респондентов отдают предпочтение тому врачу-психиатру, который имеет несколько высших образований (психолог, юрист), остальные 34,0% безразличны к уровню образования врача-психиатра.

Способ, которым врач-психиатр фиксирует полученную от пациента информацию, безразлично для 50,3% опрошенных пациентов, за историю болезни или любой иной бумажный носитель, высказались 34,7% испытуемых, хотят, чтобы данные о них хранились в компьютере 14,6% и только 0,5% были бы согласны на видеосъемку.

Таким образом, в результате исследования установлено большинство пациентов психиатрического стационара предпочитают врачей среднего и зрелого возраста с уверенной, свободной и легкой походкой, носящего очки, опрятного, с аккуратным внешним видом, ухоженными руками. Важна понятная речь, открытая улыбка и располагающий стиль общения. Предпочтителен прием в белом халате. Важны для пациентов хорошие отзывы о враче-психиатре со стороны других пациентов, а также его социальное положение. Наряду с этим очевидно, что часть пациентов, описывая личный имидж врача-психиатра ориентировались на собственные проекции, проблемы и общественные стереотипы. Важно подчеркнуть, что врачу-психиатру своей работе целесообразно учитывать ожидания пациентов и адаптировать свой имидж в зависимости от контингента.

Литература

1. Ананьева, С. Е. Формирование имиджа руководителя в государственной службе [Текст] : дис. ... канд. социол. наук : 22.00.08 / С. Е. Ананьева. – М., 1996. – 171 с.
2. Апраксина, М. В. Имидж воспитателя дошкольного учреждения как педагогическая проблема [Текст] : дис. ... канд. пед. наук : 13.00.01 / М. В. Апраксина. – М., 2000. – 134 с.
3. Безниско, Л. А. Социально-психологическое содержание имиджа успешного менеджера [Текст] : автореферат дис. ... кандидата психологических наук : 19.00.05. / Л.А. Безниско. – Ярославль, 2007. – 26 с.
4. Белорусов, О. С. Деонтология в медицине : В 2 т. [Текст] : Под общ. ред. [и с предисл.] Б. В. Петровского; АМН СССР. Т. 1. Общая деонтология / О. С. Белорусов, И. В. Богорад, Н. П. Бочков и др. – М.: Медицина, 1988 – 347 с.
5. Варданян, М. Р. Имидж педагога как фактор здоровьесбережения субъектов образовательного процесса в основной школе [Текст] : автореф. дис. ... канд. пед. наук : 13.00.01 / М. Р. Варданян ; Омск. гос. пед. ун-т. – Омск, 2007. – 24 с.



6. Жеребненко, О. А. Социально-психологические особенности развития имиджа студента вуза [Текст] : автореф. дис. ... канд. психол. наук : 19.00.05 / О. А. Жеребненко ; Курск. гос. ун-т. – Курск, 2008. – 21 с.
7. Киткин, К. И. Имидж офицера МЧС в общественном мнении [Текст] : автореф. дис. ... канд. социол. наук : 22.00.06 / К. И. Киткин ; Урал. гос. ун-т им. А. М. Горького. – Екатеринбург, 2008. – 22 с.
8. Коханенко, А. И. Имидж рекламных персонажей [Текст] / А. И. Коханенко. – М. ; Ростов н /Д : МарТ, 2004. – 143 с.
- Кузин Ф. А. Современный имидж делового человека, бизнесмена, политика. – М: Ось-89, 2002.- 512 с.:ил.
9. Отц, Е. В. Имидж политического лидера и социально-психологические особенности его влияния на отношения электората [Текст] : автореф. дис ... канд. психол. наук : 19.00.05 / Е. В. Отц ; Гос. ун-т упр. – М., 2005. – 23 с.
10. Панфилова, А. П. Имидж делового человека [Текст] : учеб. пособие / А. П. Панфилова ; СПб. ин-т внешнеэкон. связей, экон. и права, О-во «Знание» СПб. и Ленингр. обл. – СПб. : СПБИ-ВЭСЭП, 2007. – 489 с.
11. Подкорытов В. С., Кузьминов В. Н., Шепель А. Г. Больные с непсихотическими психическими расстройствами в современном обществе (данные социологического анкетирования) // Медицинские исследования. – 2001. – Т. 1, вып. 1. – С. 31.
12. Підкоритов В. С., Кузьмінов В. Н., Шепель О. Г. Сприйняття психічних порушень хворими на розлади особистості органічного походження // Архів психіатрії. – 2001. – № 4. – С. 88–91.
13. Попова, Л. Г. Формирование имиджа специалиста социально-культурной сферы в системе повышения квалификации [Текст] : автореф. дис. ... канд. пед. наук : 13.00.08 / Л. Г. Попова ; Моск. гос. ун-т культуры и искусств. – М., 2003. – 24 с.
14. Попова, О. И. Имидж преподавателя вуза: пробл. трансформации в соврем. России [Текст] : автореф. дис. ... канд. социол. наук : 22.00.04 / О. И. Попова ; Урал. акад. гос. службы. – Екатеринбург, 2007. – 22 с.
15. Современный словарь иностранных слов [Текст] : ок. 20 000 слов / Н. М. Ланда [и др.] ; вед. ред. Л. Н. Комарова. – СПб. : Дуэт : Комета, 1994. – 740 с.
16. Тхориков, Б. А. Управление имиджем медицинского учреждения [Текст] : автореферат дис. кандидата социологических наук : 22.00.08 / Б.А. Тхориков. – Белгород, 2008. – 21 с.
17. Шулешкина Н.А. Работаем над имиджем [Электронный ресурс] : Архив газеты «Медицинский вестник». – 2008, №31 (458) <http://medvestnik.ru/archive/2008/31/1574.html>

IMAGE OF THE PSYCHIATRIST FROM THE POSITION OF PATIENTS PSYCHIATRIC HOSPITAL

U.S. Moskvitina
V.A. Ruzhenkov

*Belgorod
State
University*

e-mail: ruzhenkov@bsu.edu.ru

Two hundred (200) patients of mental hospital were interviewed about their representations about personal image of the doctor-psychiatrist by sociologic method (anonymous). Constitutional, intellectual, characterologic, social and professional-status components of image are described.

Key words: image of the doctor-psychiatrist, components of personal image the doctor-psychiatrist, patient's view of doctor-psychiatrist.

УДК 616.839:159.91

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ

Ю.А. Байбакова¹
О.А. Ефремова¹
М.И. Кожин²

¹⁾ *Белгородский
государственный
университет*

²⁾ *Харьковский
национальный
медицинский
университет*

e-mail: doctor.ullia@mail.ru

Обследовано 50 больных нейроциркуляторной дистонией (НЦД), которым была проведена оценка психологического статуса личности с помощью стандартного психиатрического опросника, выявление скрытой депрессии, анкетирование для выявления различных психологических проблем, а также ретроспективный анализ заболеваемости острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) у данной категории больных. Исследование показало, что у всех больных нейроциркуляторной дистонией имеют место разнообразные психологические проблемы. Для больных НЦД не характерны скрытые депрессии.

Ключевые слова: дистония, психологический статус.

Нейроциркуляторная дистония – это заболевание, которое требует от врача предельного внимания, рутинного обследования пациента с целью выявления органической патологии ЦНС, сердца, хронических очагов инфекции. Однако в последние годы психологические аспекты данной проблемы выдвигаются на первое место [1,2]. По данным литературы известны клинико-психологические характеристики больных нейроциркуляторной дистонией. Как известно, у данных больных выявляются функциональные состояния, обусловленные дисрегуляторными нарушениями сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и других органов. Психоэмоциональные характеристики влияют на субъективное состояние, а наличие депрессии удлиняет сроки лечения, учащает рецидивы болезни [3,4,5]. На данном этапе в литературе описаны лишь единичные случаи заболеваемости населения первичной нейроциркуляторной дистонией. Не описана её взаимосвязь с иммунодефицитными состояниями. В работе впервые проведено выявление дней временной утраты трудоспособности у больных нейроциркуляторной дистонией в течение календарного года, выявление корреляции заболеваемости нейроциркуляторной дистонии и ОРЗ у данной категории населения с целью своевременного проведения иммунопрофилактики, введения в стандарты лечения иммуномодулирующих средств. Приведены научно выверенные подходы к оценке эффективности лечения больных нейроциркуляторной дистонией, её долгосрочного прогноза в плане присоединения сопутствующих заболеваний.

Цель исследования. Изучение психоэмоционального статуса у больных нейроциркуляторной дистонией, выявление скрытой депрессии у данной категории больных.

Материал и методы. Всего в исследовании приняли участие 250 человек. Пациенты были взяты методом сплошной выборки от 22 до 40 лет, проходивших курс стационарного лечения в Харьковской ГКБ №27. Обследованные пациенты были жителями г. Харькова (1-я группа) и г. Белгорода (2-я группа). 98 страдали смешанной, 66 – кардиальной, 36 гипертонической формой нейроциркуляторной дистонии. Длительность заболевания составляла от 1 мес. до 9 лет. Диагноз нейроциркуляторная дистония был поставлен на основании общепринятых клинических, лабораторных и функциональных исследований.

Исследование состояло из 2-х этапов.

1-й этап. Для изучения психологических проблем у больных с нейроциркуляторной дистонией (100 человек 1-й группы) была разработана специальная анкета, состоящая из 9 вопросов, которые раскрывают различные стороны психологического статуса, отношение к религии, вторая часть анкетирования состояла из стандартного психиатрического опросника для выявления скрытой депрессии. Каждого анкетированного ставили в известность о том, что обследование анонимное и его фамилия



нигде не будет фигурировать, и дал письменное согласие участвовать в исследовании. Анкета позволяет выявить конфликтность, отношение к работе, взаимоотношения с близкими родственниками.

Оценка психоэмоционального статуса проводилась по следующему опроснику:

1. Бывает ли так, что в жизни Вам приходится менять свои решения?

А) Нет я никогда не меняю своих решений.

Б) Я могу поменять свои решения, но делаю это не так часто.

В) Мне часто приходится менять свои решения, потому что я во всем не уверен.

Г) Однажды я не сдержал клятву и это мучает меня.

Д) В последнее время я не принимаю серьезных решений, потому что боюсь своей не обязательности и жизненных обстоятельств.

2. Бывает ли так, что Вы не готовы относиться доброжелательно к окружающим Вас людям?

А) Нет, такого не бывает никогда.

Б) Да, бывает, но люди сами виновны в этом, они не справедливы ко мне.

В) Да, часто особенно к посторонним, которые даже не сделали мне ничего плохого.

Г) Бывает, но очень редко только к тем, которые относятся не справедливо и мои близкие и родные солидарны в этом со мной.

Д) Только когда люди не справедливы ко мне, но близкие, родные почему-то считают, что я слишком раздражителен и не объективен.

3. Есть ли в Вашей жизни ситуации, либо проблемы взаимоотношения в семье, которые Вы хотели бы изменить?

А) Да, это основная проблема моей жизни.

Б) Нет, ничего серьезного.

В) Мне крайне необходимо решить мою семейную проблему.

Г) Есть, но я не думаю что её нужно решать.

Д) Есть, но мне одному не хватит сил её решить.

4. Считаете ли Вы себя верующим человеком?

А) Нет, я атеист.

Б) Я почитаю большие религиозные праздники.

В) Скорее, я был бы верующим, если бы мне привили в детстве.

Г) Да, я верующий человек.

Д) Я считаю веру главным источником жизни, так как она дает мне духовные силы.

5. Считаете ли в Вы себя на своем месте в занимаемой должности (на работе)?

А) Да, это моя любимая работа.

Б) Работа хорошая, но есть недостатки (укажите, что именно).

В) Я работаю не по призванию и это тяготит меня.

Г) Атмосфера на работе не соответствует моим морально-этическим принципам и др.

Д) Мне нужно срочно сменить работу, потому что...

6. Конфликтный ли Вы человек?

А) Да, я конфликтен, завожу спор на любую тему, противоречу всему.

Б) Нет, я абсолютно не конфликтная личность.

В) Я не конфликтен, потому что мне легче промолчать, согласиться (даже если не согласен) чтобы не породить конфликт.

Г) Я конфликтую только тогда, когда моему душевному комфорту реально угрожает позиция других людей.

Д) Человек должен уходить от конфликтов и находить пути решения проблем во всех конфликтных ситуациях, это моя позиция и я безболезненно слеую ей.

7. Замечали ли Вы за собой свойство, которое можно назвать «жалость к себе»?

А) Нет, я не склонен жалеть себя ни в чем.

Б) Да, я способен жалеть себя в мелочах, так как мне нужно экономить силы для более важных дел.

- В) Да, я жалею себя слишком часто, даже не всегда адекватно.
- Г) Я жалею себя потому, что мои родители приучили меня этому с детства.
- Д) Никогда не думал над этим, наверное – да.

8. Как Вы оцениваете свои взаимоотношения со своими близкими людьми?

А) Отношения в семье у меня благополучные, я женат (замужем) есть дети и мы искренне преданы друг другу.

Б) У меня есть некоторое недопонимание с мужем (женой), детьми...

В) Я одинок, но с родителями у меня прекрасные отношения.

Г) Я одинок, родителей практически не вижу, хотя живем в одном городе.

Д) Я состою в гражданском браке, но детей у нас нет.

9. В средствах массовой информации все чаще появляются сюжеты, сцены с откровенным содержанием, Ваша реакция?

А) Мне неприятно, я переключаяю канал.

Б) Я могу смотреть эротические фильмы иногда, тем более, если нет пошлости.

В) Почему бы нет.

Г) Я смотрю подобные видео, так как это часть современной культуры, я современный человек.

Д) Это часть моего активного отдыха, ничего крамольного здесь нет.

2 этап. Вторая часть исследования проводилась на базе городской поликлиники №1 г.Белгорода. В ней оценивалась заболеваемость острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) в сравнении с лицами контрольной группы без НЦД.

Выявлена высокая корреляционная зависимость ($r=0,9$) между НЦД и ОРЗ. На рисунке показана частота случаев ОРЗ в зависимости от года рождения у исследуемых лиц с НЦД и контрольной группы лиц, не страдающих НЦД до 0,9.

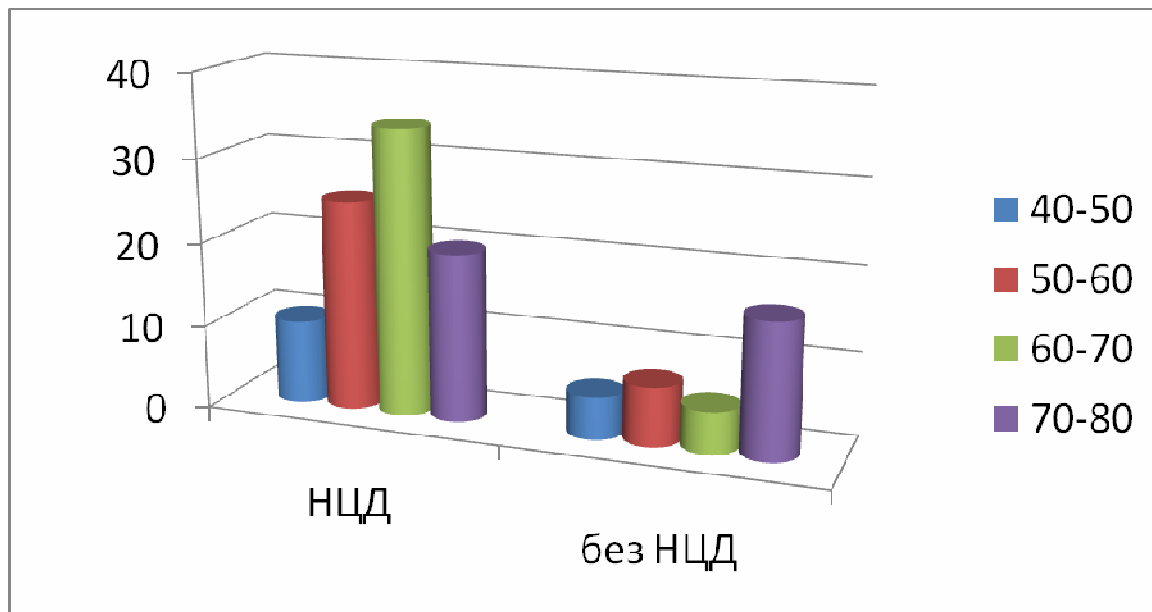


Рис. Заболеваемость ОРЗ у лиц с НЦД, без НЦД в разных возрастных группах

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенного исследования были статистически обработаны общепризнанными методиками. Результаты показали, что наиболее частыми проблемами, которые сопровождают данное состояние являются внутрличностные, межличностные конфликты, в особенности между супругами, неудовлетворенность работой, социальные проблемы. Так, у 44,7% респондентов отмечалось недоброжелательное отношение к окружающим их людям, склонность к конфликтам, 13,5 % отмечали похолодание в отношениях с супругом, ощущение одиночества. У 42,1% опрошиваемых имела место конкретная жизненная проблема, которая тяготила их, 18% отмечали неудовлетворенность собственной работой по тем или иным



причинам. 60,5% пациентов считали себя верующими людьми (в анкете не конкретизировались конфессии и различные религиозные течения, слово «вера» употреблялось в широком смысле). Интересен тот факт, что среди людей, которые на вопрос о вере ответили: «да, я верующий человек» достоверно меньше оказались конфликтные свойства поведения с окружающими их людьми, они в общем ведут себя доброжелательнее остальных. Из всех респондентов у 2 человек была выявлена скрытая депрессия.

Было показано, что у лиц 1960-1970 гг. рождения, страдающих НЦД заболеваемость выше всех остальных обследуемых, а заболеваемость ОРЗ в группе людей, страдающих НЦД, достоверно выше, чем в контрольной группе.

Выводы

1. Для больных нейрциркуляторной дистонией характерен астеноипохондрический тип личности, имеет место алекситимия.
2. У всех больных нейрциркуляторной дистонией выявлен ряд психологических проблем.
3. Для больных НЦД характерны частые ОРЗ.

Литература

1. Вейн, А.М. Депрессия в неврологической практике / А.М. Вейн [и др.]. – М 1998.
2. Мосолов, С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. /С.Н. Мосолов.// – СПб., 1995. – С. 445-446.
3. Огороков, А.Н. Нероциркуляторная дистония / А.Н. Огороков, Н.П. Базеко.// – М.: Медицинская литература, 2004. – 184 с.
4. Михайлов, Б.В. Современное состояние проблемы соматоформных расстройств / Б. В. Михайлов [и др.] // Новости украинской психиатрии. – Харьков, 2002.
5. Смулевич, А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А.Б. Смулевич.// – М.МИА 2003. – 424 с.

PSYCHOLOGICAL AND IMMUNOLOGIC PERSONALITY STATUS OF PATIENTS WITH NEUROCIRCULATORY DYSTONIA

U.A. Baibackova¹

O.A. Efremova¹

M.I. Kojin²

¹⁾ *Belgorod State University*

²⁾ *Kharcov Nathional State University*

e-mail: doctor.ullia@mail.ru

During the study 50 patients with neurocirculatory dystonia were examined and the assessment of psychological personality status was performed on the basis of standard psychiatric inquirer to detect latent depression, and also a survey to detect various psychological problems was done. The study has shown that all patients with neurocirculatory dystonia have different psychological problems. Latent depressions are not typical for patients with neurocirculatory dystonia.

Key words: dystonia, psychological status.

УДК 796.012 – 055.2:378

ИЗУЧЕНИЕ ТИПОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ ОРГАНИЗМА СТУДЕНТОК НЕФИЗИКУЛЬТУРНОГО ВУЗА

**Н.Г. Волненко
В.А. Савченко
Л.Э. Пахомова**

*Белгородский
государственный
университет*

E-mail: Volnenko@bsu.edu.ru

Индивидуально-дифференцированный подход в физическом воспитании студентов осуществляется с учетом (в том числе) типологических особенностей гемодинамики организма занимающихся, характеризующих их адаптационные возможности.

Ключевые слова: студентки, адаптационные возможности, тип гемодинамики.

В решении проблемы совершенствования физического воспитания студентов нефизкультурных вузов особое внимание уделяется индивидуально-дифференцированному подходу с учетом типологических особенностей организма человека. Исследования посвящены таким генетически детерминированным особенностям организма человека, как соматотип, тип темперамента, тип вегетативной регуляции, ортостатическая устойчивость, и др. [8, 14, 16, 17].

Одним из генетических маркеров является тип гемодинамики – информативный показатель реакции организма на предлагаемую физическую нагрузку, характеризующий адаптационные возможности организма человека [7]. В сфере спорта имеются исследования, в которых процесс совершенствования спортивной деятельности человека осуществляется на основе учета типов кровообращения [1, 3, 9, 10]. Однако исследований, посвященных изучению особенностей гемодинамики студентов вузов недостаточно. Обнаружена диссертация В.В. Неумоина (1993), в которой рассматривались вопросы типологических закономерностей организации системной кардиогемодинамики и вегетативных регуляций у студентов в условиях физических нагрузок различной мощности, диссертация М.Н. Скуратович (2006), в которой изучались типы кровообращения студенток специальной медицинской группы в связи с компенсаторными возможностями их кардиореспираторной системы при физических нагрузках. Имеются отдельные работы, посвященные изучению типов кровообращения, но без рекомендаций их использования в решении задач физического воспитания студентов. Например, Е.Л. Полухина (1989) в своих исследованиях выявила различные типы кровообращения как в покое, так и в ответ на нагрузку у здоровых людей, не занимающихся спортом, в том числе и у молодежи в возрасте 17-22 лет. В настоящее время предложен достаточный минимум показателей гемодинамики для определения типов кровообращения – сердечный индекс (СИ) [15]. Однако в настоящем исследовании был применен метод импедансной реографии, что позволило получить информацию о состоянии центральной и периферической гемодинамики организма студенток и дать полную, исчерпывающую и всестороннюю характеристику их типам кровообращения. Всего обследовано 76 студенток основной медицинской группы I курса филологического и физико-математического факультетов БелГУ.

Выявление типов гемодинамики у студенток было проведено с применением алгоритма автоматической классификации объектов по результатам неинвазивных измерений параметров гемодинамики в ответ на стандартную нагрузку (ортостаз) [5, 6]. Обобщенные материалы представлены на рис. 1, характеризующем механизмы различий типов гемодинамики (кровообращения) как в покое, так и при проведении активной ортостатической пробы (рис. 1). Анализ гемодинамики студенток первой группы в положении лёжа, в покое выявил гиперкинетический тип гемодинамики (ГрТК): самыми высокими были значения ударного (УО) и минутного объема кровообращения (МОК), ударного (УИ) и сердечного индекса (СИ), частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления (САД).

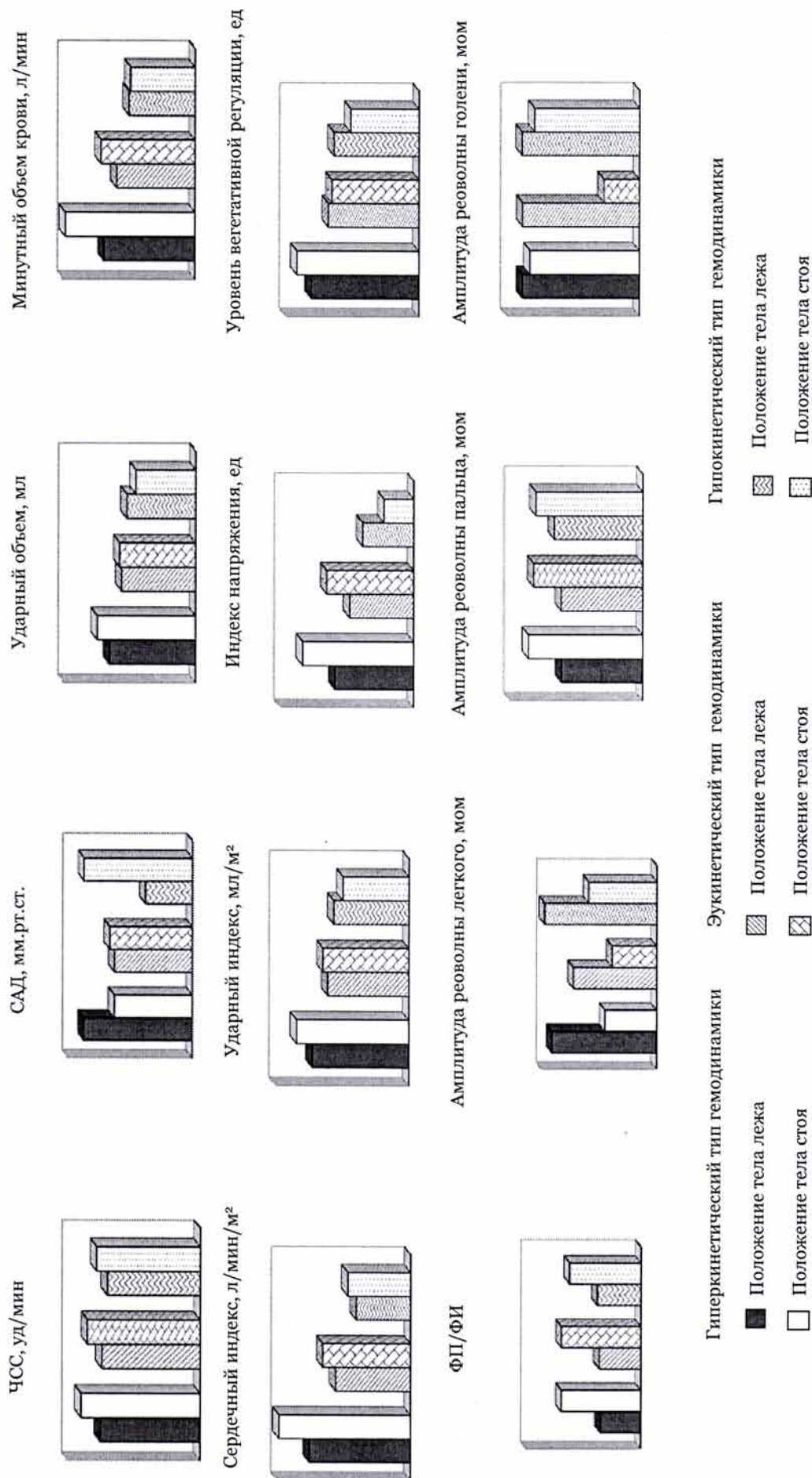


Рис. 1. Динамика показателей кровообращения студентов при проведении ортостатической пробы

Фазовая структура сердечного цикла характеризовалась тенденцией к повышению сократительной функции сердца в состоянии покоя по сравнению с аналогичной у студентов с гипокинетическим типом кровообращения (ГТК): величина скорости внутрижелудочкового давления как главная составляющая изоволюмического сокращения, представленная фазой предизгнания (Фп) крови из левого желудочка, была укороченной, а фаза изгнания (Фи) увеличенной, как фракция выброса (Фв) и Хитер индекс (ХИ). Анализ кардиоритма свидетельствовал о повышении уровня активации симпатического отдела вегетативной нервной системы. Так уровень вегетативной регуляции имел наибольшее значение и был максимальным по сравнению с таковым в группах студентов с эукинетическим (ЭТК) и гипокинетическим типами кровообращения, а показатель вариационного размаха – самым низким, что свидетельствует о централизации управления ритмом сердца [2]. Анализ импеданса капиллярного кровотока по показателям амплитуды реоволн сосудов пальца, лёгкого, голени свидетельствовал о разном вкладе в общее периферическое сопротивление сосудов артериального сосудистого русла как одного из факторов, участвующих в регуляции артериального давления. Так, отмечались незначительные отличия характеристик упруго-вязких свойств артерий от таковых в других группах студентов. В третьей группе студентов при проведении ортопробы (в положении лежа) выявлялся гипокинетический тип гемодинамики: самыми низкими были показатели УО, МОК, УИ, СИ, ЧСС и САД. Показатель «жесткости» был самым низким, следовательно, тонус резистивным сосудов – повышенный, что согласуется с представлением о компенсаторном механизме в поддержании артериального давления при низком УО и МОК. В фазовом анализе сердечного цикла отмечены низкие значения Фв и ХИ, удлинение фазы предизгнания в покое, укорочения фазы изгнания, отношение Фп/Фи – что свидетельствует о фазовом синдроме гиподинамии миокарда, как проявлении экономичности сокращений миокарда в покое [2]. По данным кардиоинтервалографии выявлялось преобладание автономного контура регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы в покое – низкие показатели ЧСС, индекс напряжения (ИН), уровня вегетативной регуляции. Вторая группа по полученным результатам обследования находилась между первой и третьей.

Показатели УО, МОК, ЧСС, САД, ИН имели средние значения, как и величина отношения Фп/Фи. Отмечался баланс вегетативной регуляции: среднее значение уровня вегетативной регуляции. Данная группа студентов относится к эукинетическому типу кровообращения [10]. Таким образом, результаты исследования системы кровообращения студентов в покое выявили как качественную, так и количественную неоднородность типов гемодинамики испытуемых, различные механизмы поддержания одинакового уровня артериального давления (АД) – за счет увеличения УО и ЧСС при ГрТК и высоком общем периферическом сопротивлении сосудов (ОПСС) при ГТК, что согласуется с представлением о гемодинамической неоднородности популяции – как вариантах нормы у здоровых лиц и экономизации функций системы кровообращения при ГТК [3, 12] (рис. 2).

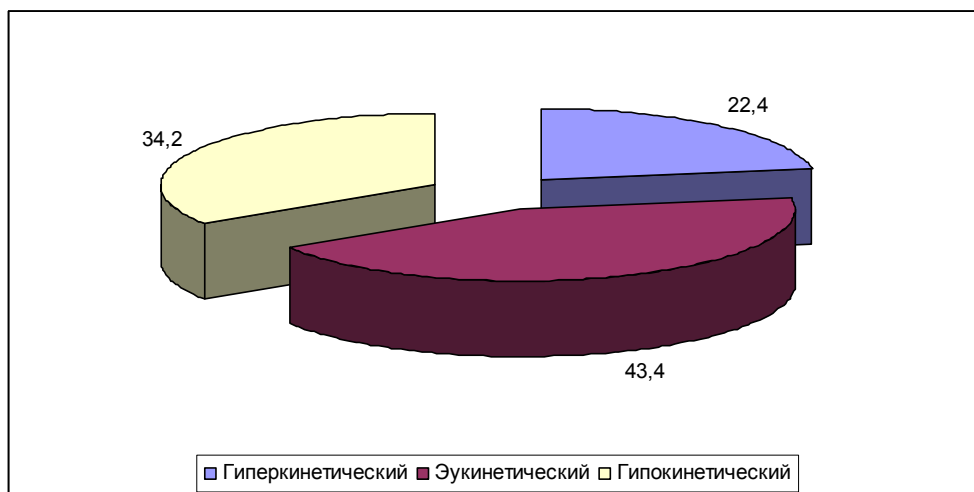


Рис. 2. Распределение студентов по типам гемодинамики, %



Изменение положения тела испытуемых в пространстве из горизонтального в вертикальное сопровождалось перераспределением давления крови в организме человека, ухудшением венозного возврата крови к сердцу. Компенсаторные механизмы у представителей типов кровообращения были разные, что согласуется с данными других исследователей [10]. В группе испытуемых с гиперкинетическим типом кровообращения при проведении ортостатической пробы достоверно повысились МОК, УИ, СИ на фоне увеличения симпатической регуляции. Резко увеличилось соотношение $\Phi_{п}/\Phi_{и}$ на фоне снижения ХИ. Преобладание симпатической регуляции у студенток характеризовалось меньшей экономичностью деятельности системы кровообращения в покое и менее адаптированным реагированием на ортопробу, а также тенденцией к росту УО, ЧСС, МОК, ХИ. Включение функционирования мышц для удержания позы тела в вертикальном состоянии (активный ортостаз) привело к существенному изменению деятельности системы кровообращения в третьей группе студенток с гипокинетическим типом гемодинамики. На ортостаз они ответили классической реакцией со снижением УО, УИ, умеренным снижением отношения $\Phi_{п}/\Phi_{и}$ и ростом парасимпатического влияния. Минутный объём крови не изменился за счет умеренного подъёма ЧСС. В данной группе студенток адаптация сердечно-сосудистой системы (ССС) к ортопробе позволяла обойтись без мобилизации сердечного ритма и активации сократимости миокарда, что позволяет рассматривать режимы работы ССС как более экономичные [18]. Вторая группа студенток (с эукинетическим типом кровообращения) отреагировала на ортостаз умеренным ростом показателей $\Phi_{п}/\Phi_{и}$. Прирост МОК обусловлен ростом ЧСС. Сохранялся баланс вегетативной регуляции сердечного ритма.

В результате проведённых исследований выявлены различные компенсаторные реакции организма студенток нефизкультурного вуза при проведении ортостатической пробы, что свидетельствует об их гемодинамической неоднородности. В группе девушек с гипокинетическим типом кровообращения исходно выявился выраженный синдром фазовой гиподинамии миокарда, свидетельствующий об экономичности сокращений миокарда в покое. При проведении ортопробы у них отмечено адаптивное реагирование гемодинамики в виде нарастания парасимпатического влияния, снижения МОК, УО, ХИ, ИН и умеренного увеличения $\Phi_{п}/\Phi_{и}$. В группе студенток с гиперкинетическим типом кровообращения в покое выявлено преобладание симпатического влияния: выше показатели УИ и СИ, МОК, ЧСС, ИН, САД. В процессе ортопробы происходил подъём УО, ЧСС, МОК на фоне увеличения централизации управления ритмом сердца, а именно: увеличения ИН, снижения уровня вегетативной регуляции. Резко выросло соотношение $\Phi_{п}/\Phi_{и}$, а САД незначительно снизилось. У студенток с эукинетическим типом кровообращения при проведении ортопробы наметилась тенденция к росту УО, МОК, ИН, умеренный рост $\Phi_{п}/\Phi_{и}$ на фоне баланса вегетативной регуляции. В условиях физиологического покоя у студенток с гипокинетическим типом кровообращения необходимый уровень АД поддерживался за счет высокого ОПСС, а при гиперкинетическом – за счет увеличения УО. Адаптация к нагрузке при ортопробе у студенток с гиперкинетическим типом кровообращения произошла за счет ино- и хронотропных функций миокарда без подключения механизма Франка-Старлинга, что свидетельствует о менее экономичном характере адаптации [11].

Таким образом, проведенные исследования выявили:

- качественную и количественную неоднородность типов гемодинамики испытуемых в покое;
- различные механизмы поддержания одинакового уровня артериального давления (АД);
- различные компенсаторные реакции системы кровообращения организма студенток на ортостатическую пробу.

Литература

1. Альджаерли Мунир Мансор. Индивидуализация применения физических средств восстановления для повышения тренировочного эффекта квалифицированных футболистов в подготовительном периоде : автореферат дис. ... канд. пед. наук : 13.00.04 / Альджаерли Мунир Мансор ; Белгор. гос. ун-т. – М., 2001. – 24 с.
2. Баевский, Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкин. – М. : Наука, 1984. – 221 с. : ил.

3. Быков, Е. В. Сравнительная характеристика изменения гемодинамики действующих и завершивших выступления спортсменов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Е. В. Быков ; Урал. гос. акад. – Челябинск, 1996. – 24 с.
4. Влияние уровня двигательной активности на функциональное состояние здоровья учащихся 12-17 лет и физиологическое обоснование оздоровительных программ : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 03.00.13 / Е. В. Быков ; Челяб. гос. мед. акад. – Курган, 2002. – 35 с.
5. Волненко, Н. Г. Автоматическая классификация объектов по результатам неинвазивных измерений параметров гемодинамики в ответ на стандартную нагрузку (ортостаз) / Н. Г. Волненко, В. А. Савченко // Наука. Образование. Молодежь : материалы IV всерос. науч. конф. молодых ученых, Майкоп, 8-9 февр. 2007 г. / АГУ. – Майкоп, 2007. – С. 61-64.
6. Волненко, Н. Г. Современные компьютерные технологии в повышении эффективности физического воспитания школьников и студентов / Н. Г. Волненко, Н. А. Лукьянов, В. А. Савченко // Физическая культура в системе образовательных учреждений : материалы межвуз. науч.-практ. конф., Белгород, окт. 2001 г. / БелГУ ; под ред. Л. Э. Пахомовой, Е. В. Воронина. – Белгород, 2001. – С. 223-225.
7. Грищенко, А. В. Типы кровообращения у людей с различной физической подготовкой / А. В. Грищенко, В. А. Цыбенко // Физиологический журнал СССР. – 1973. – № 8. – С. 146-224.
8. Гуралев, В. М. Развитие физических качеств студенток на основе повышения статокINETической устойчивости : автореф. дис. ...канд. пед. наук : 13.00.04 / В. М. Гуралев ; Краснояр. гос. пед. ун-т. – Красноярск, 2004. – 18 с.
9. Земцовский, Э. В. Спортивная кардиология / Э. В. Земцовский. – СПб. : Гиппократ, 1995. – 447 с.
10. Исаев, А. П. Функциональные критерии гемодинамики в системе тренировки спортсменов (индивидуализация, отбор, управление) : учеб. пособие для тренеров и врачей / А. П. Исаев, А. А. Астахов, Л. М. Куликов. – Челябинск : ЧГИФК, 1993. – 170 с.
11. Карпман, В. Л. Фазовый анализ сердечной деятельности / В. Л. Карпман. – М. : Медицина, 1965. – 275 с. : табл.
12. Коркушко, О. В. Сердечно-сосудистая система и возраст: клинико-физиол. аспекты / О. В. Коркушко ; АМН СССР. – М. : Медицина, 1983. – 176 с. : ил.
13. Неумоин, В. В. Типологические закономерности организации системной кардиогемодинамики и вегетативных регуляций у студентов в условиях физических нагрузок различной мощности : дис. ... канд. биол. наук / В. В. Неумоин. – Краснодар, 1993. – 135 с.
14. Никишин, И. В. Программирование циклических нагрузок в занятиях студентов с учетом их индивидуальных особенностей : автореф. дис. ... канд. пед. наук : 13.00.04 / И. В. Никишин. – М., 1993. – 24 с.
15. Полухина, Е. Л. Типы кровообращения в оценке функционального состояния сердца спортсменов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Е. Л. Полухина ; Ленингр. гос. ин-т усоверш. врачей. – Л., 1989. – 24 с.
16. Скуратович, М. Н. Методика занятий по физическому воспитанию в вузе со студентами специальной медицинской группы с различными вариантами вегетативной дисфункции : автореф. дис. ... канд. пед. наук : 13.00.04 / М. Н. Скуратович ; Омск. гос. пед. ун-т. – Омск, 2006. – 24 с.
17. Шлык, Н. И. Индивидуальные особенности механизмов вегетативной регуляции сердечного ритма у человека: по данным variability сердечного ритма / Н. И. Шлык, Е. Н. Сапожникова // Новые направления в системе подготовки специалистов физической культуры и спорта и оздоровительной работе с населением : тез. докл. междунар. науч.-практ. конф., Ижевск, 3-4 июня 1999 г. / Удмурт. ун-т ; отв. ред. П. К. Петров. – Ижевск, 1999. – С. 278-279.
18. Шхвацабая, И. К. О новом подходе к пониманию гемодинамической нормы / И. К. Шхвацабая, Е. Н. Константинов, И. А. Гундарев // Кардиология. – 1981. – № 3. – С. 10-14.

THE STUDING OF PECULIARITIES OF THE BLOOD OF STUDENTS (NOT SPORTSMAN)

N. G. Volnenko
V. A. Savchenko
L. A. Pakhomova

The peculiarity of the construction of physical development of students is closely connected with their adaptable possibilities, conformed to a certain genotype (the type of the blood).

Belgorod State University

Key words: students, adaptable possibilities, type of blood.

E-mail: Volnenko@bsu.edu.ru

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ МОДАЛЬНОГО КЛАССА КЛЕТОК ПОПУЛЯЦИИ КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В ПЕРИОД РЕМИССИИ

**И.Г. Богуш¹, П.И. Шабалкин¹
А.С. Ягубов¹, Т.В. Павлова²**

¹ *Российский
онкологический научный
центр им. Н.Н. Блохина РАМН,
г. Москва*

² *Белгородский
государственный
университет*

e-mail: doc.bogush@mail.ru

Методом цитофотометрии установлено, что для ранней оценки эффективности терапии целесообразно использовать такие количественные параметры как коэффициент функциональной активности генома клетки (К-фаген) и переход модального (доминирующего) в популяции класса клеток из одного разряда в другой.

Ключевые слова: костный мозг, острый лейкоз.

При онкогенезе происходят изменения функционального состояния генома клеток тканей организма – опухоленосителя. Существуют различные подходы в оценке функционального состояния клеточной популяции органа или тканей организма.. Так существуют критерий К-фаген [3] и модальный класс функционально активных клеток [1, 2, 5]. К-фаген – коэффициент функциональной активности генома клетки выведен из отношения величины гистон/ДНК после определения с помощью метода цитофотометрии оптической плотности ядра, окрашенного по Фельгену (количественная оценка содержания ДНК в клетке) и нафтоловым желтым S (оценка количества гистонов в клетке). Наряду с оценкой функционального состояния популяции по величине К-фаген важно применить методы основанные на сдвиге количественно доминирующего в популяции класса клеток. При сравнении гистограммы распределения клеток с различными значениями К- фаген опухолевых клеток относительно модального класса нормальных клеток известно, что более трети опухолевых клеток, идентичных по своему функциональному состоянию клеткам/ткани, располагается слева от модального класса нормальных клеток, то опухоль повышает степень функциональной активности генома клеток органа (ткани), на которое направлено действие опухоли, если справа – опухоль оказывает противоположное действие [4]. Целью данного исследования являлся сравнительный анализ сдвига модального класса одной популяции клеток относительно другой, для характеристики функциональных событий, происходящих при этом в организме-опухоленосителя.

Материалы и методы исследования. Для выделения модального класса клеток, оцениваемых по критерию К-фаген, были найдены минимальное и максимальное значения К фаген гистограмм клеток опыта и контроля. Были выбраны самая малая и большая величины К-фаген, определены пределы для построения общей гистограммы клеток, которую разделили на 3 равные части. Было определено процентное число клеток опыта и стандарта, соответствующих каждому разряду. После чего было найдено процентное число клеток обеих популяций, приходящихся на каждый разряд.

Для исследования были использованы мазки костного мозга от 5 больных – с острым лимфобластным лейкозом, проходящих курс лечения в РОНЦ им Н.Н.Блохина РАМН. Контролем (стандартом) служил костный мозг от 3 доноров, который был взят из банка костного мозга РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. Препараты обрабатывали по описанной ранее методике [3]. Для статистического анализа материала использовали критерий Стьюдента. Результаты оценивались с надежностью не менее 0,95.

Результаты клинических наблюдений. Период ремиссии или наступление рецидива при гемобластозах оценивался с помощью цитологического метода. При наличии в популяции около 5% и выше патологических (бластных) клеток имеет место рецидив заболевания, при меньших значениях – ремиссия. Однако, как показывают биохимические и иммунологические исследования, при оценке состояния клеточных

популяций только по проценту бластных клеток теряется достаточно большой объем информации. С целью иллюстрации данного фактора, нами приведены следующие больные.

Пример 1. Больной Ш. (табл. 1, 1-ая группа сравнения), прошел курс лечения и к началу нашего исследования по клиническим показателям был близок к пороговому значению рецидива, так как в популяции костного мозга больного выявлено 4,8% бластных клеток. Проведение реиндукции (повторного курса химиотерапии) позволило через месяц снизить долю бластных клеток до 3%. Причем, после реиндукции в модальном классе клеточной популяции костного мозга, доля клеток уменьшилась на 10% (57% до реиндукции и 47% после). Наряду с этим, у больного после реиндукции увеличилась доля клеток во 2-ом и 3-ем разрядах общей гистограммы сравнения. Этот факт указывает, что наблюдается тенденция к улучшению состояния больного увеличение количества клеток справа от модального класса соответствует появлению в популяции клеток более высодифференцированных, чем в модальном классе.

Таблица 1

Распределение клеток костного мозга по величине К-фаген в пределах 1-3 разрядов общей гистограммы группы сравнения до и после проведения курса реиндукции больному Ш

Объект исследования	Среднее значение К-фаген	% бластных клеток	Доля клеток в 1-3 разрядах гистограмм		
			1	2	3
Больной Ш. до проведения реиндукции	1,18 (1,12-1,24)	4,8	57	37	6
Больной Ш. через 1 мес. после реиндукции	1,11 (1,06-1,16)	3,0	47	43	10
Больной Ш. через 4 мес. после реиндукции	1,16 (1,11-1,21)	1,6	37	53	10
Больной Ш. через 9мес. после реиндукции	0,99 (0,93-1,05)	5,2	62	29	9
Больной Х. при установлении ЭМР	1,46 (1,39-1,53)	3,0	30	57	13
Больной Х. через 9мес. наблюдения	1,31 (1,27-1,35)	2,0	59	38	3
Норма (донор)	1,46 (1,40-1,51)		5	79	8
Больной Л. в период ремиссии	1,26 (1,20-1,32)		36	56	8

В силу того, что популяция лимфобластных клеток состоит, в основном из низкокодифференцированных элементов, то увеличение в популяции костного мозга больного доли высококодифференцированных клеток свидетельствует о положительном эффекте проведенной терапии. Наблюдение за больным показало, что тактика лечения была правильной. Как можно видеть из табл. 1, через 4 месяца после реиндукции произошел сдвиг модального класса клеток костного мозга больного вправо, что соответствовало увеличению в популяции костного мозга больного доли клеток идентичных норме. На это указывали данные, полученные цитоморфометрическим методом: доля бластных клеток снизилась с 4,8% до 1,6%. При проведении сравнительного анализа по результатам, представленным в табл. 1 было показано, что проведение больному Ш. повторного курса химиотерапии было недостаточно эффективным. Во-первых, доля бластных клеток за 3 месяца (период между 1 и 4 месяцами после реиндукции) снизилась на 1,4%. Во-вторых, в этот период из модального класса клеток костного мозга больного, приходящегося на первый разряд, перешло во второй разряд всего 10% клеток. В то время, как теоретически положительный оптимальный эффект терапии должен был бы привести к тому, что в первом разряде, куда входят, в основном низкокодифференцированные клетки (идентичные по уровню функциональной активности своего генома лимфобластным клеткам), всего оказалось несколько процентов таких клеток. То обстоятельство, что через 4 месяца после реиндукции в первом разряде осталось 37% клеток, указывает на реальную возможность рецидива в скором будущем. Действительно, в дальнейшем (в последующие 5 месяцев) в популяции костного мозга



больного произошел сдвиг модального класса клеток влево, то есть в сторону злокачественной трансформации. Таким образом, из наблюдения за состоянием клеточной популяции костного мозга больного Ш. можно прийти к заключению, что анализ клеточной популяции с учетом количественных изменений в модальном классе клеток даст возможность оценить эффективность химиотерапии, а также прогнозировать наступление рецидива. Подтверждению сказанному могут служить следующие примеры. У Больного Ф., (табл. 2, 1-ая группа сравнения) в момент поступления в клинику по результатам цитологического исследования был диагностирован рецидив. По протоколу был назначен курс интенсивной терапии (КИТ). После проведения курса лечения состояние больного значительно улучшилось. Эффект восстановления функционального состояния клеточной популяции костного мозга можно видеть из табл. 2. Как следует из данных, приведенных в таблице, 68% клеток костного мозга после КИТ перешло из разряда низкодифференцированных (1разряд) в разряд с умеренной степенью дифференцировки (2 разряд) и 15% в разряд высокодифференцированных клеток (3 разряд). При этом в 1 разряде после проведения КИТ осталось всего 16 % клеток, что указывает на высокую результативность проведенного курса терапии.

Таблица 2

Частота распределение клеток костного мозга по величине. К-фаген в пределах 1-3 разрядов общей гистограммы в группе сравнения до и после проведения курса интенсивной химиотерапии (КИТ)

Группа сравнения	Объект исследования	Процентное число клеток-3 разрядах в общей группе сравнения в норме до и после проведения КИТ		
		1	2	3
1-ая группа	Норма(донор)	16	50	34
	Б-ной Ф до проведения КИТ	84	15	1
	Б-ной Ф после проведения КИТ	16	68	16
2-ая группа	Норма(донор)	14	70	16
	Б-ной С в момент выписки	52	38	10

Из приведенных данных можно предположить, что в ближайшее время у данного больного рецидива быть не должно, т.к. после проведения КИТ популяция его костного мозга была практически идентична таковой у здорового человека. Различие между популяциями заключается лишь в том, что доля высокодифференцированных клеток у больного Ф. несколько ниже, чем в норме у донора (16% против 34%).

В данном случае сравнительный анализ гистограмм больного и нормы показал, что с одной стороны курс лечения был эффективным, а с другой – предположительно период ремиссии может оказаться длительным. В другом примере больной Х. (табл. 1) в период наших наблюдений в течение 1 года по цитологическим показателям находился в состоянии ремиссии, так как доля бластных клеток в популяции костного мозга больного не превышала 3%. Однако, клинически у больного был обнаружен экстрамедуллярный рецидив (поражение мягких тканей правой верхнечелюстной пазухи – ЭМР). Изменения, связанные с развитием данного заболевания, нашли свое отражение в характере перестройки популяции костного мозга больного.

Как видно из табл. 1, по мере патологического роста опухоли в популяции костного мозга больного Х соответственно увеличивается доля клеток, относящихся к первому разряду общей гистограммы сравнения. При этом изменения в популяции костного мозга направлены в сторону снижения дифференцировки анализируемой популяции, что характерно для картины развития острого лимфобластного лейкоза. (ОЛЛ). Интересно, что при этом доля бластных клеток в популяции остается неизменной. Так же отмечалась тенденция к снижению процентных показателей от 3% до 2%. Это свидетельствует о том, что появление очага патологического роста индуцировало изменение функционального состояния популяции клеток костного мозга больного Х. в сторону злокачественной трансформации без существенного увеличения процента бластных клеток. Данный факт указывает на то, что анализ клеточной популяции костного мозга больного Х. по сдвигу модального класса клеток и количественным изменениям

в последнем является более тонким тестом, чем цитоморфологический метод оценки состояния популяции по процентному содержанию бластных клеток.

Иллюстрацией к сказанному служит следующий пример. Больной С. (табл. 2) в течение длительного времени по клиническим и цитологическим показателям (доля бластных клеток в популяции костного мозга) находился в состоянии ремиссии. На основании этих данных больной был выписан из клиники под наблюдение. Однако по нашим данным это было сделано преждевременно, так как при сравнении гистограмм костного мозга группы сравнения норма (донор) – больной к моменту выписки оказалось, что модальный класс популяции клеток костного мозга больного С. сдвинут влево (в первый ряд) общей гистограммы относительно модального класса клеток в норме (донор), приходящегося на второй разряд общей гистограммы сравнения. Вследствие того, что снижение степени дифференцировки клеток является одним из признаков развития ОЛЛ, можно предположить, что у больного С. возможен рецидив и его выписка была преждевременной. О целесообразности проведения анализа состояния клеточной популяции с учетом модального класса клеток свидетельствует следующий пример (табл. 1, 3-я группа сравнения). Больной Л. в течение почти трех лет находился в ремиссии по всем функциональным и морфологическим показателям. Однако анализ гистограммы общей группы сравнения показал, что, во-первых, имеется статистически достоверное различие по К-фаген между сравниваемыми объектами. Во-вторых, несмотря на то, что изменения модального класса клеток в сравниваемых гистограммах не произошло, доля клеток костного мозга первого разряда (наименее дифференцированные клетки) у больного С. на 31% превышала норму. Это явно повышает вероятность рецидива у больного С. в ближайшее время. Действительно, через 3 месяца у больного на основании цитологического анализа костного мозга был обнаружен рецидив – 6% бластных клеток.

Таким образом, из общего анализа полученных данных можно сделать заключение, что при гемобластозах анализ состояния клеточной популяции по модальному классу функционально активных клеток является более чувствительным методом, чем оценка по проценту бластных клеток в исследуемой популяции, потому что анализ популяции идет по двум рано изменяющимся параметрам: по сдвигу модального класса клеток, т. е. изменению степени дифференцировки определенной группы клеток, а также по изменению (перераспределению) количественного состава клеточных популяций. Оба эти параметра указывают на возможность не только оценки эффективности лечения, но и определенного участия в коррекции проводимой терапии.

Литература

1. Бернар, Ж. Проблемы гематологии и переливания крови / Ж. Бернар // 1965, №11. – С. 3-9.
2. Шабалкин, И.П. Вопросы онкологии / И.П. Шабалкин // 1997. – Т. 43, №6. – С. 632-638.
3. Шабалкин, И.П. Цитология / И.П. Шабалкин // 1998. – Т. 40, №1. – С.106-115.
4. Шабалкин, И.П. Динамика функционального состояния клеточных популяций в процессе раннего эмбриогенеза, нормального и опухолевого роста ... дис. д-ра / И.П. Шабалкин. – М., 1998.
5. Шабалкин, И.П. Доклады РАН / И.П. Шабалкин. – 2005. – №4. – С. 553-556.

DYNAMICS OF CHANGE OF THE MODAL CLASS POPULATION OF BONE MARROW CELLS IN PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL) IN STAGE OF REMISSION

**I.G. Bogush¹, P.I. Shabalkin¹
A.S. Yagubov¹, T.V. Pavlova²**

¹⁾ *Laboratory of Molecular Biology research methods of the Russian Oncological Scientific Center named by N.N. Blokhin RAMS, Moscow*

²⁾ *Belgorod State University*

e-mail: doc.bogush@mail.ru

Using the method of cytophotometry it was revealed that for the early assessment of the therapy effectiveness it is advisable to use such quantitative parameters as the coefficient of functional activity of the cell genome (K-Fagen) and modal shift (dominant) in the population class of cells from one category to another.

Key words: bone marrow, acute leukemia.



ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ

УДК 614-053+613

ПЕРСОНФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕВУШКАМ-ПОДРОСТКАМ С УЧЕТОМ ПОЛИПАРАМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ИНДИКАТОРОВ СОЦИАЛЬНОГО ЗДОРОВЬЯ

Ю.И. Журавлев¹
И.Н. Коломиец²
П.А. Шептун³

¹⁾ *Белгородский
государственный университет*

²⁾ *Шебекинская ЦРБ,
г. Шебекино Белгородской области*

³⁾ *Корочанская ЦРБ,
г. Короча Белгородской области*

e-mail: irino425@mail.ru

Здоровье подростков в последние годы испытывает тенденцию к ухудшению. Существенную роль в этом играют социальные факторы.

В работе предложена технология полипараметрической трехкомпонентной оценки здоровья подростков, в том числе – и его социального кластера. Осуществлен сравнительный анализ социальных индикаторов с оказателями физического и психологического здоровья. Показано, что изучение социального кластера здоровья по предложенной технологии позволяет эффективно выявлять социальные факторы, негативно отражающиеся на здоровье подростков. Использование предложенной технологии в условиях первичной медико-санитарной помощи способствует оптимизации диспансерного наблюдения и улучшению здоровья подростков.

Ключевые слова: подростки, здоровье, социальные факторы, первичная медико-санитарная помощь.

Введение. Подростки (П) продолжают оставаться в современном российском обществе социально уязвимой группой в отношении своего здоровья. Лишь 30% российских школьников относительно здоровы. Между тем десять лет назад на долю здоровых школьников приходилось 50%. В школьные годы на 20% увеличивается число детей, имеющих хронические заболевания, а частота хронических заболеваний возрастает в 1,6 раза.

В настоящее время существует несовпадение оптимистических прогнозов, связанных с развитием рынка медицинских и образовательных услуг, с реальной негативной динамикой показателей здоровья населения.

Особенно тревожная ситуация складывается среди П. При этом нормативные и методологические разработки Министерства образования и Министерства здравоохранения существенно не влияют на решение проблемы.

Заболевания, насильственные причины, включая убийства и самоубийства, вредные привычки, стали одной из основных причин увеличения смертности в этой возрастной группе примерно на треть. Общая заболеваемость П в 3,5 раза больше, чем среди взрослых [8, 9, 11, 12, 15, 18].

Проблемы со здоровьем у П. в значительной степени обусловлены, помимо других факторов, социальными опасностями, которым подвержена значительная их часть.

Социальная составляющая здоровья подчеркнута еще в 1946 г. в определении понятия «здоровье», которое приведено в Уставе Всемирной организации здравоохранения: «Здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов» [13].

Воздействие социальной среды многообразно. Социальное здоровье связано с влиянием на личность других людей, общества в целом и зависит от места и роли человека в межличностных отношениях, от нравственного здоровья социума. Социальная составляющая здоровья, складываясь под влиянием родителей, друзей, одноклассников в школе, сокурсников в вузе, коллег по работе, соседей по дому и т. д., отражает социальные связи, ресурсы, межличностные контакты. Социальное здоровье – мера социальной активности и, прежде всего, трудоспособности; форма активного, деятельного отношения к миру [2, 5].

Снижение качества жизни, хронические стрессы, отсутствие культуры здорового образа жизни, неопределенность личных перспектив приводят как к ухудшению физического здоровья П, так и к социальному неблагополучию, неготовности к вступлению в самостоятельную жизнь, отказу от традиционных социальных ценностей, что трансформируется в серьезную проблему. Поэтому современные школьники остро нуждаются не только в медицинском сопровождении, но и в квалифицированной социальной и психологической поддержке.

Наращение таких тенденций снижает возможность медицинского влияния на здоровье, видимо, еще и потому, что, как многократно доказано учеными разных стран, среди факторов, влияющих на здоровье, здравоохранению принадлежит лишь около 10-12%, наследственности – 15-20%, экологии – 10-15% и 50% – образу жизни, в изучении которого социологии принадлежит ведущая роль.

Очевидно, что сумма показателей заболеваемости, смертности, инвалидности, физического развития не может охарактеризовать в полной мере здоровье подрастающего поколения. Актуальным представляется изучение более широкого круга показателей здоровья и, прежде всего, социальных [7].

В связи с этим разработка подходов к комплексному изучению здоровья П, с учетом всех трех его слагаемых, представляется одной из приоритетных задач современного здравоохранения. Исследование социального кластера здоровья приобретает особое значение, так как позволяет формировать группы рисков с особыми медико-социальными потребностями и организовывать специальные медико-социальные услуги для П в условиях первичной медико-санитарной помощи [10, 14, 16].

Цель настоящего исследования заключалась в изучении кластера социального здоровья девушек-подростков (ДП) и разработке на его основе путей практического осуществления принципа персонификации первичной медико-санитарной помощи этой категории пациентов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 91 ДП (учащиеся средней школы) в возрасте 16-18 лет, средний возраст составил $17,5 \pm 0,7$ года. Исследование социального кластера выполнялось по оригинальной трехкомпонентной полипараметрической технологии, предполагающей, кроме того, изучение физической и психологической компонент здоровья. Полипараметрическая технология включала медико-социальный опрос, антропометрическое исследование и контент-анализ медицинской документации [3, 4, 6]. Физическое здоровье изучалось по методу Апанасенко Г.Л. с соавт. (1988 г.) [1] и результатам диспансерного наблюдения. Психологическое здоровье оценивалось по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) [19] и методу Филлипса Б. [17].

В основу технологии положена интеграция признаков, определяющих состояние объекта (в данном случае – ДП), которые были распределены на три кластера: признаки физического, психологического и социального здоровья. Для удобства оценки полученных данных степень выраженности каждого признака выражалась в условных единицах – индексах. Индексы носили как положительные, так и отрицательные значения (в случаях описания факторов, негативно влияющих на здоровье). Визуализация результатов достигалась путем построения лепестковой диаграммы, отражающей как относительно благополучные кластеры здоровья ДП, так и проблемные. Оценка результатов изучения социального кластера каждого П осуществлялась путем их сравнения с «идеальным социальным здоровьем», в котором сумма баллов принималась равной 10 (рис. 1).

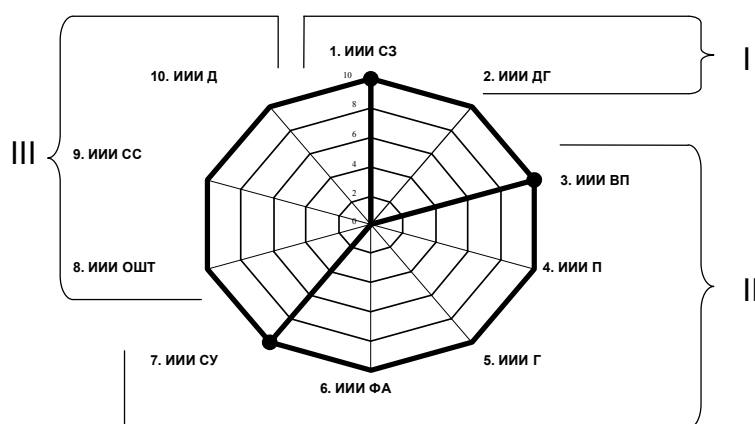


Рис. 1. Визуальный образ, отражающий «идеальное» здоровье подростка по трем кластерам

Примечание: I – кластер физического здоровья, II – кластер социального здоровья, III – кластер психологического здоровья; 1-2 – ИИИ физического здоровья (1 – уровень соматического здоровья (СЗ), 2 – результаты диспансерного наблюдения); 3-7 – ИИИ социального здоровья (3 – ИИИ вредных привычек, 4 – ИИИ питания, 5 – ИИИ личной гигиены, 6 – ИИИ физической активности, 7 – ИИИ социальной удовлетворенности); 8-10 – ИИИ психологического здоровья (8 – ИИИ общей школьной тревожности, 9 – ИИИ страха самовыражения, 10 – ИИИ депрессии).

О степени удовлетворенности респондентов тем или иным социальным фактором судили по количеству баллов: 10-8 – полностью удовлетворены; 7-4 – частично удовлетворены; 3-0 – не удовлетворены. Аналогично оценивалась и степень негативного влияния социального фактора (курение, употребление алкоголя, нерациональное питание и т.д.) на здоровье.

Число баллов суммировалось с вычислением среднего показателя, не превышающего 10 баллов. Таким образом, достигалась унификация расчетов, позволяющая сравнивать степень выраженности факторов риска и уровни физического, психологического и социального здоровья.

По результатам оценки опре делиались индивидуальные интегративные индексы (ИИИ), в том числе индивидуальный интегративный социальный индекс ДП (ИИСИ). При этом, как правило, имело место совпадение степени числовой выраженности индекса с его понятийной характеристикой. Например, с увеличением ИИ питания говорили о высоком уровне удовлетворенности питанием и его рациональности. Исключение составил ИИ вредных привычек (чем он был выше, тем в меньшей степени обследуемый был от них свободен) и психологические ИИ (депрессии, тревожности и страха самовыражения).

Исследование социального здоровья включало интегративную оценку социального окружения II и его влияния на респондентов. При этом определялась удовлетворенность ДП жилищными условиями, социальным положением родителей, количеством карманных денег, одеждой и личными вещами, экологическими условиями в месте проживания, питанием. Также изучалась личная гигиена ДП, их физическая активность, наличие вредных привычек, самооценка психологического микроклимата в семье и школе. Всего блок для изучения социального здоровья включал 83 вопроса.

Полученные результаты обрабатывались с помощью методов медицинской статистики с использованием программы Microsoft Office Excel 2003. Вычислялись абсолютные и относительные величины, а также их стандартные ошибки, парные двухвыборочные t-тесты для средних, коэффициенты корреляции.

Результаты и обсуждение. Ранжирование кластеров здоровья в порядке нарастания индексов показало, что наиболее низкими оказались показатели физического здоровья ДП (средний ИИИ составил $2,8 \pm 0,23$ балла). Так, на долю II с «низким» и

«ниже среднего» уровнями СЗ пришлось почти две трети (59%). Средний уровень СЗ выявлен у 37% человек, выше среднего – лишь у 4%, а высокий уровень СЗ не выявлен ни у одного П.

Таким образом ИИИ СЗ здоровья П. колеблясь в диапазоне от 2 до 8 баллов, в среднем составил $4,4 \pm 0,17$ баллов (рис. 2).

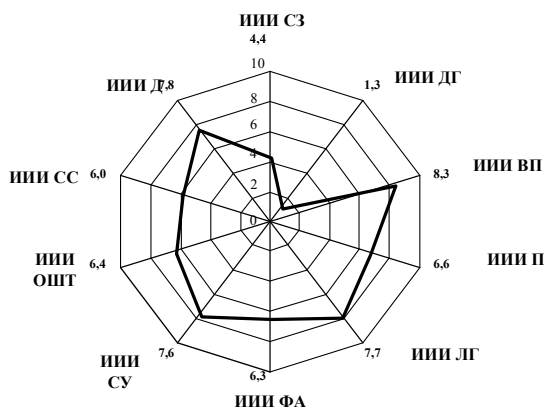


Рис. 2. Средние индивидуальные индексы физического, психологического и социального здоровья девушек-подростков

Контент-анализ индивидуальных учетно-отчетных документов, в частности – результатов диспансеризации ДП показал, что лишь 7% из них могут быть отнесены ко II группе диспансерного наблюдения (ГДН), в то время когда подавляющее большинство (93%) страдают различными заболеваниями и входят в III ГДН.

Индекс психологического здоровья занял промежуточное положение при среднем значении $6,7 \pm 0,7$ балла. При этом у трети ДП (34%) выявлялись признаки легкой депрессии (субдепрессии), а у каждой седьмой (12%) – признаки депрессии средней тяжести. Умеренная депрессия встречалась несколько реже – в 8% случаев. ИИИ депрессии у ДП колебался в широком диапазоне от 0 до 10 баллов, в среднем составляя $7,8 \pm 0,29$ балла.

Каждая восьмая ДП (12%) показала высокий уровень школьной тревожности, треть (30%) – низкий, более половины (58%) – средний. ИИИ общей тревожности ДП колебались в диапазоне от 2 до 10 баллов, в среднем составляя $6,4 \pm 0,17$ балла. Две трети ДП (79%) испытывали также заметный страх самовыражения. ИИИ страха самовыражения в среднем составил $6,0 \pm 0,29$ балла.

Таким образом, психологическое здоровье многих ДП страдает в той или иной степени: более половины (55%) имеют депрессию разной степени выраженности, две трети (70%) – повышенную общую школьную тревожность и страх самовыражения.

Средний ИИИ СЗ ДП оказался наиболее высоким – 7,3 балла ($p < 0,005$ по сравнению со средним ИИИ ФЗ).

Изучение распространенности вредных привычек показало, что когда-либо пробовали курить без малого половина (47%) респондентов. При этом них 28% стали курить эпизодически, а 7% – систематически. Вместе с тем две трети респондентов (70%) согласились с тем, что отказ от курения представляет собой серьезную проблему, в то время когда 14% так не думают.

Подавляющее большинство респондентов (97%) согласны с тем, что необходимо запрещать курение в школах, общественных местах, на транспорте, в спортивных сооружениях, игровых зонах и учреждениях культуры, лишь двое затруднились ответить, а один человек выразил несогласие с этим. Каждая третья ДП (31%) отметила, что с ней в семье никогда не проводились беседы о вредных последствиях курения, а пятая часть (20%) также высказалась в отношении вреда алкоголя. Между тем подавляющее большинство ДП 95% указали, что в течение учебного года на занятиях в школе педагоги рассказывали им о вреде курения и алкоголя. Такая же доля ДП отметила, что в текущем учебном году на занятиях им рассказывали об опасности употребления наркотических веществ, заражения ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами.



Исследование питания ДП показало, что им удовлетворены лишь половина (55%) респондентов. Две трети ДП (73%) принимают пищу, как правило, 4–5 раз в день, пятая часть (24%) – 3 раза в день. Большинство ДП регулярно употребляют (80%) горячую пищу (исключая чай, кофе и другие горячие напитки), пятая часть (19%) – лишь иногда. При этом они, как правило, не употребляют пищу после 21 часа. Между тем одна треть (30%) делает это регулярно.

При исследовании личной гигиены и режима, выяснилось, что навыки личной гигиены привиты и соблюдаются всеми ДП достаточно регулярно. Так подавляющее большинство (98%) систематически чистят зубы, умываются и моют руки перед едой.

Подавляющее большинство ДП 95% знают упражнения зрительной гимнастики для профилактики зрительного и общего утомления. Однако на практике лишь 33% респондентов выполняет ее систематически, около половины (56%) – эпизодически, а 11% не делают никогда. Только 23% ДП согласились с тем, что они более или менее регулярно соблюдают правильную рабочую позу во время занятий на компьютере или работе за столом. В то же время две трети ДП (62%) соблюдают правильную посадку лишь иногда, а 15% – никогда не соблюдают.

По уровню физической активности респонденты распределились достаточно неоднородно. Кроме школьных уроков физической культуры постоянно или часто занимаются физическими упражнениями (танцы, аэробика, посещение бассейна и т.д.) две трети ДП (62%), еще четверть делают это эпизодически. Не смотря на то, что подавляющее большинство ДП (87%) отметили активную пропаганду преимуществ высокой физической активности педагогами в школе 13% из них ограничивают свою физическую нагрузку только школьными уроками, а третья часть (34%) призналась, что никогда не делает утреннюю гимнастику. Лишь половина (52%) ДП занимаются ею эпизодически, а 13% – более или менее регулярно.

При исследовании степени удовлетворенности социальным положением своей семьи полную удовлетворенность ее благосостоянием выразила почти половина ДП (47%), такая же доля (44%) – частичную. Однако 9% – респондентов отметили полную неудовлетворенность социальным положением семьи. На этом фоне две трети ДП (64%) считают свою жизнь в семье счастливой. Такая же доля (70%) удовлетворена положением своих родителей в обществе. Однако 27% ДП не полностью удовлетворены им, а 3% не удовлетворены вовсе.

Более половины ДП (56%) удовлетворены суммами карманных денег, которые им дают родители, треть (34%) – удовлетворены частично, а 10% – полностью не удовлетворены.

Большинство ДП отмечают достаточно высокую степень поддержки со стороны родных и друзей. В случае неприятностей на нее рассчитывает 86% респондентов.

Полученные в результате анализа показателей социального здоровья ИИИ показали наименее выраженный диапазон колебаний – 3,9-10 баллов.

Таким образом, социальный кластер здоровья по ряду параметров у многих ДП представляется наиболее благополучным (таблица).

Таблица

Распределение девушек-подростков по кластерам и степени выраженности индивидуальных индексов здоровья

Степень выраженности индивидуальных индексов	Количество обследованных, чел.									
	Кластеры здоровья									
	Физический			Психологический				Социальный		
	Индивидуальные индексы здоровья									
	ИИ СЗ	ИИ ДГ	ИИ Д	ИИ ОШТ	ИИ СС	ИИ ВП	ИИ П	ИИ ЛГ	ФА	СУ
Высокая	4	0	72	44	46	84	45	90	42	72
Средняя	66	6	7	42	32	7	46	1	47	19
Низкая	21	85	12	5	13	0	0	0	2	0

При этом выявлена высокая разнородность социальных индикаторов. В то время, когда ДП в целом демонстрируют достаточно высокий уровень личной гигиены и социальной удовлетворенности положением семьи в обществе, остаются низкими уровни их физической активности, производственной гигиены, культуры и качества питания. Отмечается высокая подверженность вредным привычкам, в первую очередь – курению. Степень психологического комфорта ДП также неудовлетворительна. Нередко они испытывают выраженную в той или иной степени депрессию, школьную тревожность, страх самовыражения.

Установлено, что низкие уровни физического здоровья и физической активности ДП связаны между собой ($r=0,597$). У ДП с высоким уровнем социальной удовлетворенности реже наблюдался психологический дискомфорт и страх самовыражения ($r=-0,571$). В то же время социальные индикаторы слабо коррелировали с пищевыми привычками и курением ($r=0,137$).

Построение визуальных образов отражающих кластеры здоровья ДП позволило сравнивать характеристики индивидуумов между собой, а также оперативно оценивать наиболее проблемные зоны и осуществлять планирование индивидуальных программ дальнейшего диспансерного наблюдения с их учетом (рис. 3). Тем самым достигалась возможность реализации на практике принципа персонификации первичной медицинской помощи.

Результаты полипараметрического изучения кластера социального здоровья ДП легли в основу инновационной программы диспансерного наблюдения (ИПДН) с целью индивидуализации первичной медико-санитарной помощи этой категории пациентов. Отличительными особенностями ИПДН, помимо использования технологии полипараметрического исследования здоровья ДП, стало вовлечение в процесс ее реализации врачей (педиатра, психотерапевта, ЛФК, диетолога), медицинских сестер (в т.ч. – сестры-менеджера в роли координатора), родителей и школьных учителей и их индивидуальная направленность. ИПДН предполагала воздействие преимущественно на социальные факторы, модификация которых может быть достигнута силами медработников и ближайшего окружения ДП (повышение мотивации к отказу от вредных привычек, улучшение питания, личной гигиены, физической активности).

Индивидуальные ИПДН составлялись и реализовывались с участием всех членов команды на протяжении 6 месяцев. После чего осуществлялось повторное полипараметрическое исследование здоровья. В процессе ИПДН путем модификации социальных факторов удалось достичь позитивных сдвигов во всех кластерах здоровья. Наиболее отчетливые связи выявлены между индикаторами социального и физического здоровья.

Например, в процессе планирования ИПДН за ДП К., 17 лет (рис. 3, в) особое внимание уделялось детализации причин неудовлетворительного питания, низкого гигиенического и двигательного уровней, а также – выработке подходов к их устранению.

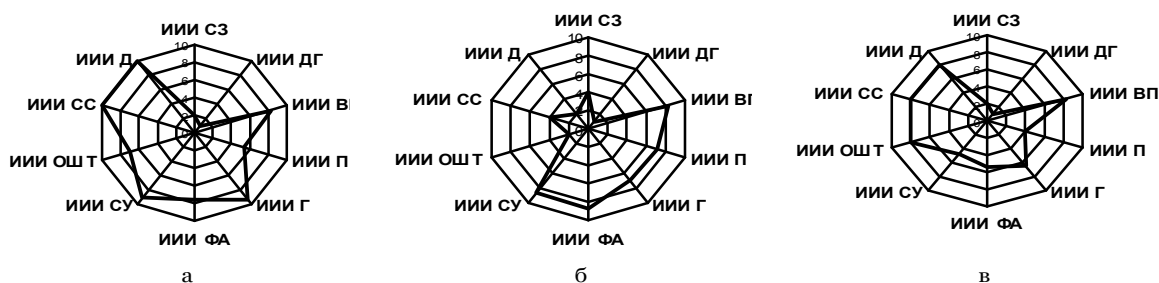


Рис. 3. Визуальные образы ИИИ подростков Д., 16 лет (а), С., 16 лет (б), К., 17 лет (в), проблемы со здоровьем физического, психологического и социального плана (соответственно)

Реализация ИПДН за ДП К., 17 лет на протяжении 6 месяцев, в которой участвовали школьные учителя, психолог и родители под координацией медицинской сест-

ры-менеджера позволила добиться заметного улучшения ряда социальных индикаторов, повлекших за собой и позитивные сдвиги в физическом здоровье (рис. 4).

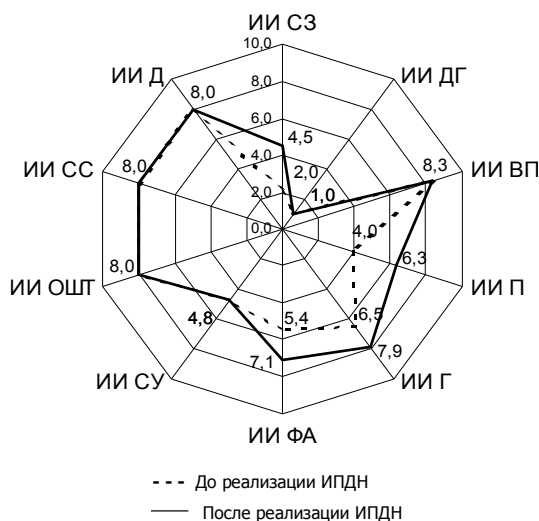


Рис. 4. Динамика индикаторов социального и физического кластеров здоровья девушки-подростка К., 17 лет в процессе реализации инновационной программы диспансерного наблюдения

У ДП удалось сформировать новый стереотип питания, повысить уровень гигиенических навыков, активизировать физическую деятельность. Динамическое наблюдение выявило улучшение ряда анатомо-физиологических параметров (ЖЕЛ, мышечная сила, и др.), отражающих физическое здоровье. В то же время индикаторы психологического здоровья, достаточно высокого в исходном состоянии, не претерпели существенной динамики.

Выводы.

1. Степень выраженности нарушений в социальном кластере здоровья ДП наиболее низка по сравнению с кластерами физического и психологического здоровья.
2. Выявлены разнонаправленные сдвиги индикаторов социального здоровья ДП. В то время, когда индикаторы социальной обеспеченности в основном тяготеют к позитивному полюсу, индикаторы образа жизни имеют обратную направленность.
3. Модификация образа жизни ДП с учетом результатов полипараметрического анализа социального кластера в процессе диспансерного наблюдения позволяет улучшать показатели физического и психологического здоровья ДП.

Литература

1. Апанасенко, Г. Л. Соматическое здоровье и максимальная аэробная способность индивида [Текст] / Г. Л. Апанасенко, Р. Г. Науменко // Теория и практика физической культуры. – 1988. – № 4. – С. 29-31.
2. Бульгина, Л. И. Социальное здоровье подростка как предмет научной рефлексии [Электронный ресурс]: Мат. XXXVIII науч.-техн. конф. по итогам работы проф.-препод. сост. СевКавГТУ за 2008 г. – Т. 2. Общественные науки. – Ставрополь: СевКавГТУ, 2009. – 208 с. Режим доступа: <http://science.ncstu.ru/conf/past/2009/xxviii/pp>.
3. Журавлев, Ю. И. Перспективы использования полипараметрических технологий в формировании целостного представления о здоровье пациента в практике врача, работающего со студенческой молодежью [Текст] / Ю. И. Журавлев, П. А. Шептун // Научные ведомости Белгородского государственного университета, Медицина. Фармация, 2010, №10 (81), выпуск 10. – С. 22-28.
4. Журавлев, Ю. И., Коломиец, И. Н., Александрова, Т. Н. Анализ здоровья школьников старших классов: психосоматические параллели [Текст] / Ю. И. Журавлев, И. Н. Коломиец, Т. Н. Александрова // Актуальные вопросы полиморбидной патологии в клинике внутренних болезней: Материалы конф.: Белгород: Белгород. гос. ун-т, 2010.- С. 13-16.



5. Какорина, Е. П. Социально-гигиенические особенности формирования здоровья населения в современных условиях [Текст] : автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.00.03 / Е. П. Какорина. – М., 1999. – 48 с.
6. Коломиец, И. Н. Разработка и практическая оценка эффективности технологии вычисления индивидуального индекса вредных привычек в сестринской практике [Текст] / И. Н. Коломиец, Ю. И. Журавлев // Актуальные вопросы современной клинической медицины: Прогр. докл. и тезисы VIII межрег. с междунар. участием науч.-практ. конф. мол. ученых, клин. ординаторов и интернов. – Белгород: Белгород. гос. ун-т, 2010.- С. 128-130.
7. Комплексное социально-психологическое исследование «Социальное здоровье подростка» (2003) [Электронный ресурс], Ханты-Мансийское региональное отделение Академии социальных технологий и местного самоуправления.- Режим доступа: http://www.astmsu.ru/project/project_54.html?part=1.
8. Концепция национальной безопасности РФ. Утв. Указом Президента РФ №1300 от 17.12.1997 г.
9. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://www.zdravo2020.ru/concept>.
10. Лисица, Д. Н. Организация решения проблем подростка – пациента общей врачебной практики [Текст] / Д. Н. Лисица // Медицинский альманах.- 2008.- №3.- С. 20-24.
11. О совершенствовании системы медицинского обеспечения детей в образовательных учреждениях. Министерство Образования РФ, Министерство Здравоохранения РФ. Приказ №186/272 от 30.06.1992 г. – С. 3-38.
12. Сессия Европейского регионального комитета ВОЗ в Вене, Европейское региональное бюро ВОЗ, Центр СМИ Копенгаген, Вена, 12 сентября 2003 г. [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://www.med.by/who/2003/pr10.htm>.
13. Устав (Конституция) ВОЗ, принят Международной конференцией здравоохранения, Нью-Йорк, 19 июня-22 июля 1946 г.
14. Чичерин, Л. П. Актуальные проблемы социальной педиатрии в России [Текст] / Л. П. Чичерин // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – 5. №6. – С. 13-17.
15. Holmen T. L., Barrett-Connor E., Holmen J., Bjermer L. Health problems in teenage daily smokers versus nonsmokers, Norway, 1995-1997: The Nord-Trondelag health study // American Journal of Epidemiology, Vol. 151, №2, P. 148.
16. Kulikov A. M. Teenagers in today Russia: health and medico-social characteristics [Текст] / А. М. Kulikov // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – №S1. – P. 105-108.
17. Phillips B.N. School Stress and Anxiety. N.Y., 1978, P. 178.
18. We are currently developing a childhood obesity surveillance system for the WHO European Region [Электронный ресурс].- Режим доступа: http://www.euro.who.int/nutrition/20070418_1?language=Russian.
19. Zigmond, A.S. The Hospital Anxiety and Depression scale / A. S. Zigmond, R.P. Snaith // Acta Psychiatr. Scand. – 1983. – Vol. 67. – P. 361-370.

PERSONIFICATION OF PRIMARY MEDICOSANITARY CARE OF FEMALE ADOLESCENTS TAKING INTO ACCOUNT POLYPARAMETRIC ANALYSIS OF INDICATORS OF SOCIAL HEALTH

**Y.I. Zhuravlev¹
I.N. Kolomicz²
P.A. Sheptun³**

¹⁾ *Belgorod State University*

²⁾ *Shebekinsky central regional hospital, Shebekino, the Belgorod region*

³⁾ *Korochansky central regional hospital, Korocha, the Belgorod region*

e-mail: irino425@mail.ru

Adolescent health in recent years experienced a tendency to deteriorate. Important role in this played by social factors.

In a scientific paper proposes polyparametric technology triple assessment of adolescent health, including it's social component. The comparative analysis of social indicators with indicators of physical and psychological health. Shown that the study of social health cluster for the proposed technology can efficiently identify social factors that negatively affect the health of adolescents. Using the proposed technology in primary medicosanitary care contributes to optimizing the dispensary observation and improve the health of adolescents.

Key words: teenagers, health, social factors, primary medicosanitary care, complex analysis.



УДК 616.972:656.61-051:577.27

МЕХАНИЗМЫ ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО СИФИЛИСА У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

М.А. Иванова¹**Н.С. Малыгина**²**О.В. Поршина**³

¹⁾ ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», г. Москва

²⁾ Государственный институт усовершенствования врачей Министерства Обороны Российской Федерации, г. Москва

³⁾ Департамент здравоохранения Оренбургской области

e-mail: maisa961@mail.ru

В условиях демографического кризиса в стране профилактика и лечение социально значимых заболеваний, в том числе сифилиса, является важнейшей медико-социальной проблемой, требующей немалых экономических затрат. Проведен анализ 1168 случаев заболевания детей сифилисом, из которых 58,7% составил приобретенный сифилис. Из числа детей с приобретенным сифилисом 46,8% заразились половым путем, 52,9% – бытовым, в 0,3% случаях путь передачи не установлен. Основываясь на результатах исследования, нами разработана организационно-функциональная модель профилактики заболеваемости сифилисом у детей. Определены целевые группы населения для проведения профилактики и медицинские учреждения, участвующие в этой работе.

Ключевые слова: сифилис, профилактика, детский возраст.

Введение. Современная ситуация по заболеваемости сифилисом и прошедшее тысячелетие характеризуются сложными социально-экономическими и демографическими изменениями в стране [1]. Заболеваемость сифилисом продолжает оставаться одной из значимых проблем отечественного здравоохранения. В условиях демографического кризиса в стране профилактика и лечение социально значимых заболеваний, в том числе сифилиса, является важнейшей медико-социальной проблемой, требующей немалых экономических затрат.

В последние годы отмечается улучшение ситуации по инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), однако, несмотря на ежегодное снижение показателей заболеваемости, в структуре общей заболеваемости сифилисом складывается неблагоприятная тенденция: продолжается рост поздних его форм. В структуре детской заболеваемости в последние годы стал превалировать бытовой путь инфицирования, что свидетельствует о несовершенстве профилактических программ. Заражение бытовым путем происходит от родителей либо близких родственников, больных заразными формами сифилиса. На вторую позицию вышел половой путь инфицирования.

По данным литературы, половой путь передачи чаще связан с использованием презервативов подростками лишь в качестве противозачаточного средства, но не с целью профилактики инфицирования [2, 3, 4, 5].

Заболеваемость сифилисом детей представляет серьезную проблему для врачей всех специальностей и здравоохранения в целом. Контроль над распространением заболеваемости среди детского населения позволяет разработать и совершенствовать комплекс организационно-функциональных моделей и программ по их своевременной диагностике, лечению и профилактике.

Целью работы явилась разработка организационно-функциональной модели по профилактике врожденного и приобретенного сифилиса среди детского населения на основе оценки эпидемиологической ситуации и анализа путей распространения инфекции среди детского населения на современном этапе.

Методы. Статистический, эпидемиологический.

Результаты. Последние годы характеризуются продолжающимся снижением заболеваемости детского населения большинством инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в том числе сифилисом (рисунок).

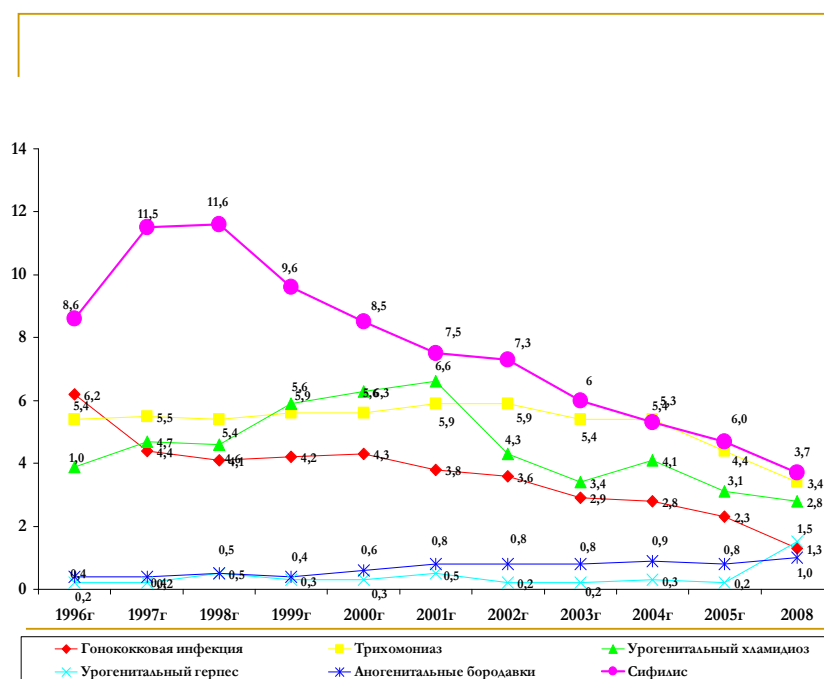


Рис. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, у детского населения России в 1996–2008 гг. (на 100 000 детского населения)

Тенденция к снижению ИППП происходит в неблагоприятных социально-экономических условиях, включая нестабильную экономическую ситуацию и беспрецедентно возросшую миграцию населения, при снятии всех административных и принудительных мер в отношении пациентов с ИППП и расширении сети негосударственных медицинских учреждений, оказывающих дерматовенерологическую помощь без оформления учетно-отчетной документации.

Проведен анализ 1168 случаев заболевания детей сифилисом, из которых 58,7% составил приобретенный сифилис. По возрасту дети, заболевшие приобретенным сифилисом, распределились следующим образом: от 7 до 12 месяцев – 18, от 13 месяцев до 2 лет – 40, от 3 до 5 лет – 105, от 6 до 9 лет – 97, от 10 до 14 лет – 230, от 15 до 17 – 196.

Среди детей, заболевших приобретенным сифилисом, сельские дети составили 55,5%, городские – 44,5%. Из числа детей с приобретенным сифилисом 46,8% заразились половым путем, 52,9% – бытовым, в 0,3% случаях путь передачи не установлен. Соотношение сельских и городских детей по путям заражения и гендерной характеристике отражено в таблице.

Таблица

Пути заражения сифилисом детей (в% к итогу)

Возрастные группы	половой				бытовой			
	село		город		село		город	
	мальчи-ки	девоч-ки	мальчи-ки	девочки	мальчи-ки	девочки	мальчики	девочки
От 0 до 14	14,0	41,9	25,4	40,7	86,0	58,1	74,6	59,3
От 15 до 17	100	98,8	100	97,8	-	1,2	-	2,2

Обращает на себя внимание резкий контраст между частотой полового и бытового путей заражения в различных по возрасту группах: если в старшей группе



(15-17 лет) заражение практически у большинства происходило половым путем, то в младшей (0-14 лет) превалировал бытовой путь. В то же время, привлекает внимание высокая частота полового инфицирования в младшей группе: более 40% – у девочек и от 14% до 25% – у мальчиков.

Основываясь на результатах исследования, нами разработана организационно-функциональная модель профилактики заболеваемости сифилисом детей. Определены целевые группы населения для проведения профилактики и медицинские учреждения, участвующие в этой работе (схема).

В рамках совершенствования профилактики врожденного сифилиса ведущими специалистами и сотрудниками Минздрава были пересмотрены учетно-отчетные формы федерального статистического наблюдения. Так, учетная форма №089/у-кв «Извещение о больном с вновь установленным диагнозом: сифилиса, гонореи, трихомоноза, хламидиоза, герпеса генитального, аногенитальными бородавками, микроспории, трихофитии, микоза стоп, чесотки» была пересмотрена и, с дополнительным внесением сведений о сифилисе беременных, была утверждена Приказом Минздрава России от 12.08.03 № 403; отчетная форма № 34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем, грибковыми кожными болезнями и чесоткой», также с дополнительными сведениями о сифилисе беременных и исходах родов была утверждена Госкомстатом России от 07.10.2003 г. №88. За исследуемый период с 2003 по 2008 гг. произошло снижение доли ВС с 36,7 до 32,5% от общего числа детей, заболевших сифилисом.

За указанный период, согласно положениям приказа Минздрава от 30.07.2001 г. №291 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем», проводилась совместная работа дерматовенерологов и акушеро-гинекологов по профилактике врожденного сифилиса. За счет повышения контроля за женщинами, больными и болевшими сифилисом, и своевременного проведения специфического и профилактического лечения, удалось уменьшить долю мертворождений и число случаев врожденного сифилиса.

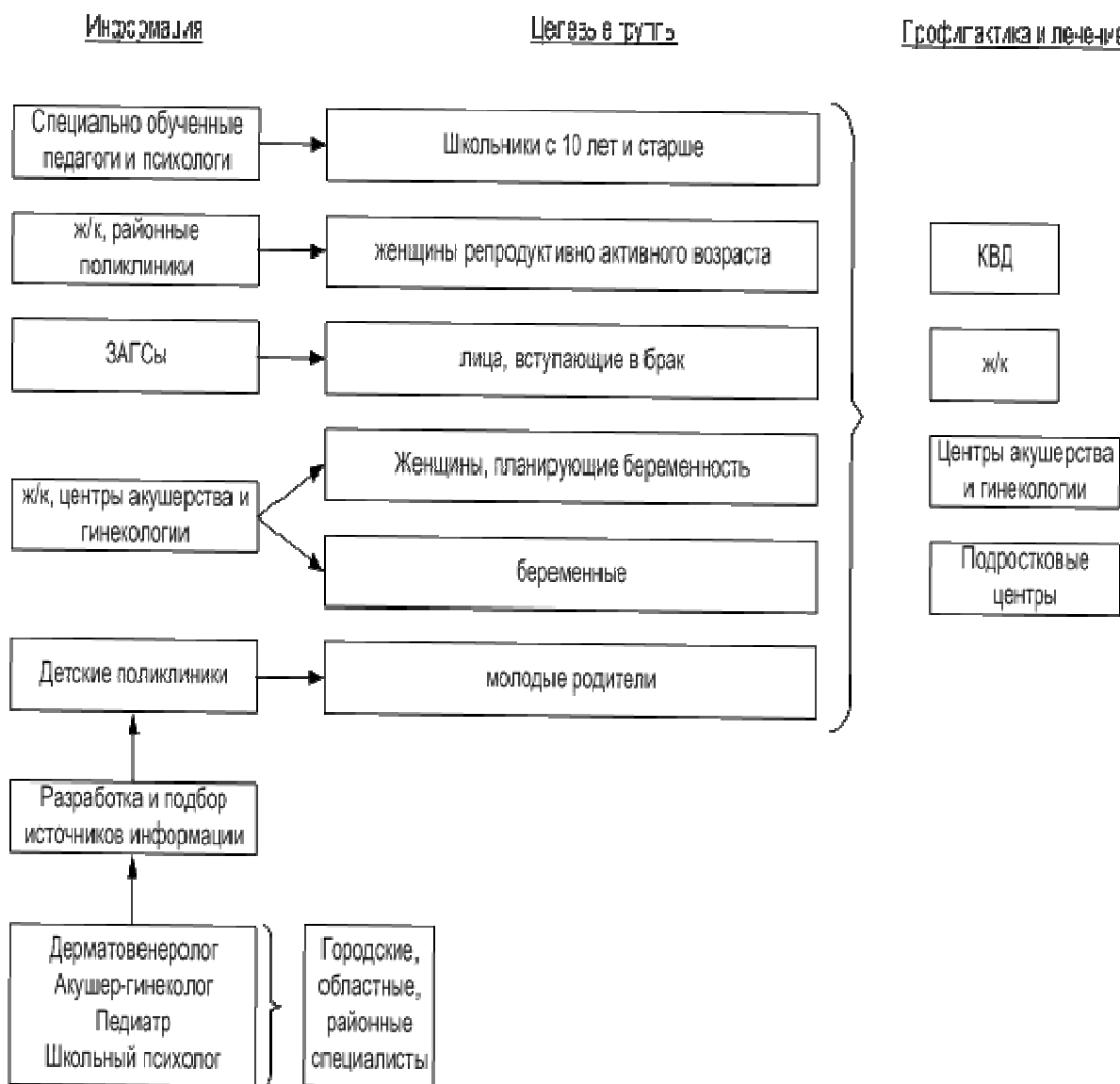
Однако, следует отметить, что в 2003 году вышел Приказ МЗ РФ №50 по оказанию акушерско-гинекологической помощи, где положения по серодиагностике сифилиса среди беременных не совпадают с положениями приказа №291 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путём». Приказ №50 не предусматривает серодиагностику сифилиса в родильном доме, что является чрезвычайно важным упущением в плане своевременной диагностики врожденного сифилиса поскольку при заражении на поздних сроках беременности позитивация серореакций может наступить и после обследования при оформлении дородового отпуска.

Обсуждение. Анализ заболеваемости сифилисом детского населения показал перевес больных в сторону сельчан (55,5% против – 44,5%). Обращает на себя внимание резкий контраст между частотой полового и бытового путей заражения в различных по возрасту группах: если в старшей группе (15-17лет) заражение практически у большинства происходило половым путем, то в младшей (0-14лет) превалировал бытовой путь.

Основным направлением профилактической работы является информирование и обучение целевых групп населения: женщин репродуктивно активного возраста; лиц, вступающих в брак; супружеских и партнерских пар, планирующих беременность; молодых родителей; детей в возрасте от 10 лет и старше.

Вторым необходимым компонентом профилактики является своевременное обследование беременных и их адекватное специфическое и профилактическое лечение. Профилактика сифилиса у детей должна быть интегрирована с профилактикой ИППП и ВИЧ-инфекции. Необходима специальная подготовка кадров педагогов и психологов для работы с детьми и родителями. В информационной работе должны участвовать женские консультации, детские поликлиники и учреждения здравоохранения первичного звена под руководством городских, областных и районных специалистов – дерматовенерологов, акушеро-гинекологов, педиатров и др.

Организационно-функциональная модель профилактики заболевания сифилисом детей.



Лечебно-профилактическая помощь должна проводиться в КВД, женских консультациях, в лечебно-профилактических учреждениях, подростковых центрах и т.д. К профилактической работе на селе следует шире привлекать врачей общей практики (семейных врачей) и средний медицинский персонал. Профилактическая работа должна иметь меры материального поощрения. Необходима разработка целевых федеральных и региональных программы и обеспечение их бюджетного финансирования.

Литература

1. Галлямова, Ю.А. Клинико-социальные, организационные и этико-правовые основы профилактики инфекций, передаваемых половым путем: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук/ Ю.А. Галлямова. – М., 2004. – С.49.



2. Лосева, О.К. Сексуальное поведение подростков, больных сифилисом / О.К. Лосева, Т.В. Чистякова // Вест. дерматол. венерол. – 1991. – №2. – С.45-49.
3. Навроцкий, А.Л. Медико-социальная профилактика венерических заболеваний среди несовершеннолетних: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / А.Л. Навроцкий. – М., 1989. – 16 с.
4. Тоскин, И.А. Сравнительный анализ уровня знаний ЗППП и личной сексуальной практики в группе подростков 14-18 лет, проживающих в Майкопе / И.А. Тоскин, К.К. Борисенко, Ж.Л. Новелле, К.Деранкур // ЗППП. – 1998. – №4. – С. 27-31.
5. Туманова, Е.Л. Патологическая анатомия раннего врожденного сифилиса: автореф. дис. ... д-ра мед. наук/ Е.Л. Туманова. – М. – 2004. – С.43.

MECHANISMS OF PREVENTIVE MAINTENANCE OF THE CONGENITAL AND ACQUIRED SYPHILIS AT THE CHILDREN'S POPULATION

M.A. Ivanova¹
N.S. Maligina²
O.V. Porshina³

¹*Federal Public Health Research Institute, Moscow*

²*State institute of postgraduate medical education of Ministry of Defence of Russian Federation, Moscow*

³*Ministry of Health of Orenburg region*

e-mail: maisa961@mail.ru

In the conditions of demographic crisis in the state, preventive maintenance and treatment of socially significant diseases, including syphilis, is the major medico-social problem demanding considerable economic expenses. The analysis of 1168 cases of disease of children is carried out by a syphilis of which 58,7 % were made by the acquired syphilis. Among children with the acquired syphilis 46,8 % of patients were contracted by sexual way, 52,9 % had insontium syphilis, in 0,3 % cases the transfer way was not established. On the basis of results of research, we developed organizational-functional model of prevention syphilis morbidity at children. Target groups of the population for carrying out of preventive maintenance and the medical institutions participating in this work were defined.

Key words: syphilis, children, disease, prevention.



УДК 616.151:618.12-002.2

ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ НАРУШЕНИЯМИ ИММУННОГО СТАТУСА И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ САЛЬПИНГОФОРИТЕ

**Ю.И. Кобелева¹, А.А. Конопля²
М.А. Цуркина¹, Е.Г. Романяк²
Ж.П. Омашарифа², М.А. Шумакова²**

¹⁾ *Областная клиническая
больница Святителя
Иоасафа, г. Белгород*

²⁾ *Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: kanabis@nm.ru

В статье изложены данные о характере и степени нарушений иммунного статуса и структурно-функциональных свойств эритроцитарной мембраны у пациенток с хроническим сальпингофоритом в стадии обострения. В работе установлена взаимосвязь между изменениями структурно-функциональных свойств мембраны красных клеток крови и степенью выраженности нарушений показателей врожденного и адаптивного иммунитета. Определена иммунокорригирующая и мембранопротективная эффективность использования традиционной фармакотерапии у пациенток с хроническим сальпингофоритом.

Ключевые слова: хронический сальпингофорит, иммунные нарушения, мембрана эритроцитов, структурно-функциональные свойства мембраны красных клеток крови.

На возникновение и течение воспалительного процесса при хроническом сальпингофорите оказывает влияние как неблагоприятный преморбидный фон, так и общее снижение иммунологической резистентности макроорганизма [4]. Среди ведущих факторов из этой группы риска можно отметить синдром хронической усталости, нерациональное питание, режим труда и отдыха, ряд хронических интоксикаций и соматических заболеваний (алкоголизм, наркомания, анемия, ожирение и т.д.), а также вторичную иммунологическую недостаточность (вторичный иммунодефицит), этиопатогенетические аспекты которой рассматриваются в последнее время довольно широко [1, 4].

В большинстве случаев, в том числе и при хронических воспалительных заболеваниях органов женской половой сферы, основным пусковым механизмом в развитии иммунного воспаления является бактериальная, вирусная инвазия [4]. При всем разнообразии патогенных агентов развивается дезорганизация плазматических мембран не только клеток-мишеней в пораженном органе (ткани), но и иммунокомпетентных клеток и эритроцитов [5, 8], причем имеется сравнительно мало данных об общих механизмах нарушений структуры и функции мембран [3, 8].

Цель исследования – установление взаимосвязи между показателями иммунного статуса и состояния мембраны красных клеток крови у пациенток с хроническим сальпингофоритом в стадии обострения.

Материалы и методы. В работе представлены данные обследования и лечения на базе ГУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» 43 женщин в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст $30 \pm 2,1$) с установленным диагнозом хронический сальпингофорит в стадии обострения (ХСО). Группа контроля состояла из 18 здоровых женщин в том же возрасте. Пациенты основной группы получали стандартную фармакотерапию (цефотаксим 1,0 * 4 раза в день, метронидазол 0, 25 * 3 раза в день, витамин В1 и В6 1,0 внутримышечно через день, клотримазол вагинально по 1 свече на ночь, инфузионная терапия в зависимости от степени тяжести заболевания). Все пациентки не имели экстрагенитальной патологии, являлись жительницами Белгородской области.

Было проведено анкетирование и клиническое обследование пациенток согласно общеклиническим стандартам при поступлении больных в стационар и при выписке.

Содержание компонентов системы комплемента (С₃, С_{3а}, С₄, С₅, С_{5а}), С₁-ингибитора-компонентов комплемента (С₁-инг), фактора Н, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина-1α (ИЛ-1α), интерлейкина – 1β (ИЛ-1β), интерлейкина-4



(ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерлейкина-18 (ИЛ-18), интерферона α и γ (ИНФ- α и ИНФ- γ), рецепторного антагониста интерлейкина-1 (РАИЛ) проводилась с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ) и фагоцитарному числу (ФЧ). Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия спонтанного (НСТ-сп.) и стимулированного зимозаном (НСТ-ст.) [2, 7, 9].

Электрофорез мембранных белков эритроцитов проводили в присутствии додецилсульфата натрия в вертикальных пластинах полиакриламидного геля, определяли сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) и сорбционную емкость их гликокаликса (СЕГ). О функциональном состоянии эритроцитов судили по содержанию в них малонового диальдегида (МДА) [3].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя стандартные методы статистики.

Результаты. У пациенток, поступивших в стационар с ХСО в стадии обострения, выявлено повышение концентрации провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ) и ИЛ-2, ИНФ α , но наблюдалось снижение концентрации ИЛ-18, активация системы комплемента (увеличение уровней C_3 , C_{3a} , C_4 , C_5 , C_{5a}). При этом возрасала концентрация противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ)) и ингибиторов системы комплемента (C_1 -ингибитора и фактора Н) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели врожденного и адаптивного иммунитета в крови у больных ХСО в стадии обострения (M \pm m)

Показатели	Контроль (18 чел)	Больные ХСО (43 чел)	
		До лечения	После лечения
	1	2	3
ФНО α , пг/мл	22,1 \pm 2,13	50,5 \pm 4,15 ^{*1}	37,95 \pm 3,51 ^{*1,2}
ИЛ-1 β	5,9 \pm 0,52	29,4 \pm 2,41 ^{*1}	11,13 \pm 0,91 ^{*1,2}
ИЛ-2	0,09 \pm 0,01	72,6 \pm 6,14 ^{*1}	8,14 \pm 0,82 ^{*1,2}
ИЛ-6	70,3 \pm 7,01	176,0 \pm 14,0 ^{*1}	180,1 \pm 17,4 ^{*1}
ИЛ-8	51,4 \pm 5,21	227 \pm 24,0 ^{*1}	220,2 \pm 20,1 ^{*1}
Г-КСФ	82,3 \pm 8,8	288 \pm 21,2 ^{*1}	101,1 \pm 9,14 ^{*1,2}
ИЛ-18	288,4 \pm 24,4	171,3 \pm 14,22 ^{*1}	166,1 \pm 15,9 ^{*1}
ИНФ α	30,6 \pm 3,11	55,3 \pm 5,03 ^{*1}	40,12 \pm 3,44 ^{*1,2}
ИЛ-4	17,1 \pm 12,3	45,0 \pm 4,12 ^{*1}	44,12 \pm 5,01 ^{*1}
ИЛ-10	29,2 \pm 2,47	58,9 \pm 6,10 ^{*1}	69,6 \pm 6,66 ^{*1}
РАИЛ	108,4 \pm 9,4	151,2 \pm 14,7 ^{*1}	152,0 \pm 14,9 ^{*1}
C_3	91,4 \pm 9,4	384,3 \pm 40,1 ^{*1}	142,3 \pm 10,1 ^{*1,2}
C_{3a}	47,4 \pm 4,4	112,2 \pm 10,3 ^{*1}	75,1 \pm 6,44 ^{*1,2}
C_4	8,1 \pm 0,78	21,6 \pm 2,08 ^{*1}	13,33 \pm 0,98 ^{*1,2}
C_5	90,2 \pm 9,4	347,6 \pm 40,0 ^{*1}	356,1 \pm 33,4 ^{*1}
C_{5a}	4,7 \pm 0,41	11,3 \pm 1,14 ^{*1}	4,81 \pm 0,40 ^{*2}
C_1 -инг.	420,5 \pm 43,5	1345,1 \pm 115,2 ^{*1}	1401,0 \pm 122,0 ^{*1}
Фактор Н	30,6 \pm 3,1	140,1 \pm 13,2 ^{*1}	144,2 \pm 14,0 ^{*1}
ФИ	63,2 \pm 6,14	50,3 \pm 5,41 ^{*1}	63,7 \pm 6,22 ^{*2}
ФЧ	5,7 \pm 0,36	3,2 \pm 0,32 ^{*1}	4,58 \pm 0,51 ^{*1,2}
НСТ-сп.	9,1 \pm 0,88	15,6 \pm 1,36 ^{*1}	11,0 \pm 1,11 ^{*1,2}
НСТ-ст.	31,3 \pm 3,2	48,5 \pm 4,5 ^{*1}	39,32 \pm 3,14 ^{*1,2}

* – различия достоверны ($p < 0,05$).

На фоне проводимой стандартной фармакотерапии отмечалась нормализация концентрации C_{5a} и снижение уровня ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-2, ИНФ α , Г-КСФ, C_3 , C_{3a} , C_4 -компонентов системы комплемента, которые, однако, оставались выше нормальных значений (табл. 1).

У пациенток с ХСО при поступлении выявлена супрессия фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови и активация их метаболической активности, тогда как после проведенной фармакотерапии нормализовались показатели фагоцитарного индекса, снижались, но не до уровня нормы, значения фагоцитарного числа и спонтанного и стимулированного НСТ-теста (табл. 1).

Кроме того, у больных ХСО в стадии обострения по сравнению с группой здоровых доноров установлены изменения белкового спектра мембран эритроцитов, заключающиеся в снижении представительности подфракций спектрина, белка полосы 4.5 и глутатион-S-трансферазы (Г-S-T) и повышении белка полосы 4.1, дематина, актина и тропомиозина. Также наблюдалось повышение ССЭ и концентрация в них МДА (рис. 1; табл. 2).

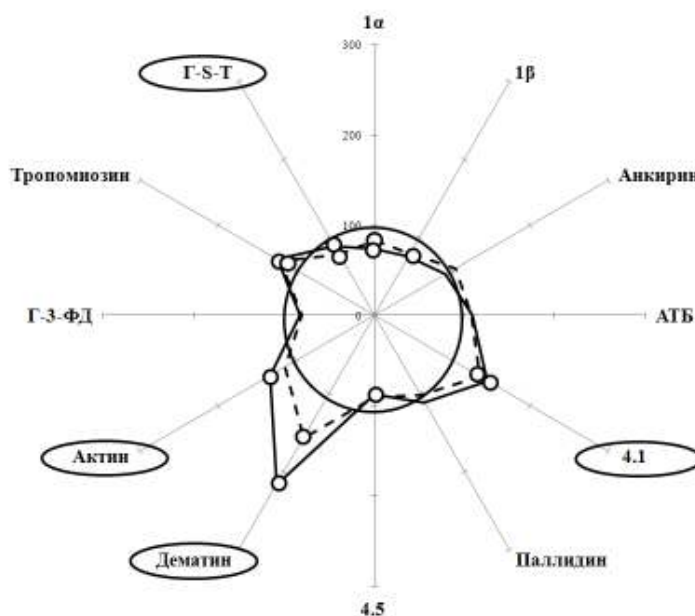


Рис. 1. Представительность белков мембран эритроцитов у больных ХСО в стадии обострения на фоне проводимой традиционной фармакотерапии

Примечания:

1. – радиус окружности – значения показателей у здоровых доноров (1 группа);
- 2 – — — — — – значения показателей у больных ХСО в стадии обострения (2 группа);
- 3 – — — — — – значения показателей у больных ХСО в стадии обострения после традиционной фармакотерапии (3 группа);
- 4 - ○ – $p < 0,05$ по отношению к 1 группе;
- 5 - ◯ – $p < 0,05$ 3 группы по отношению ко 2 группе.

На фоне проводимого комплексного лечения пациенток с ХСО выявлена нормализация представительности в эритроцитарной мембране количества актина и снижение, но не до уровня нормы, представительности дематина, глутатион-S-трансферазы, белка полосы 4.1, ССЭ и МДА (рис. 1; табл. 2).

Таблица 2

Структурно-функциональные свойства эритроцитов у больных с ХСО на фоне проводимого традиционного лечения (M±m)

Показатели	Здоровые доноры	ХСО	
		до лечения	традиционное лечение
	1	2	3
СЕГ	1,42±0,11	1,59±0,12	1,52±0,12
ССЭ	32,8±1,23	50,3±2,31 ^{*1}	40,3±1,32 ^{*1,2}
МДА	3,54±0,15	5,36±0,35 ^{*1}	4,12±0,35 ^{*1,2}



Обсуждение. Таким образом, исходя из функций интегральных и периферических белков мембраны эритроцитов, можно заключить, что выявленные изменения направлены на уменьшение прочности и деформируемости эритроцитарной мембраны, повышение общей сорбционной способности эритроцитов и их гликокаликса и снижение их метаболической активности, что ускоряет процессы старения красных клеток крови [5, 10].

Патогенез выявленных нарушений можно объяснить, основываясь на концепции участия эритроцитов, в частности их мембраны, в регулировании иммунного гомеостаза [10]. Изменения структурно-функциональных свойств эритроцитов входят в цепь приспособительных механизмов, поддерживающих постоянство внутренней среды как в норме, так и в условиях патологии. Развивающийся «окислительный взрыв» приводит к повышению процессов перекисного окисления липидов как внутри клетки, так и в ее мембране, что характеризуется повышением внутриклеточного количества МДА. Это приводит к «вымыванию» холестерина из фосфолипидного слоя эритроцитарной мембраны, уменьшению ее липидной части, некоторой потере периферических низкомолекулярных мембранных белков и относительному повышению количества гликопротеидов, что, по-видимому, и являлось причиной повышения ССЭ.

Безусловно, происходящие изменения структурно-функциональных свойств эритроцитарной мембраны приводят к изменению эпителиальной мозаики, напрямую изменяющие механизмы регулирования иммунологических функций и коррекции иммунодефицитного состояния [5].

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости оценки роли состояния мембраны красных клеток крови в патогенезе иммунных нарушений при обострении хронического сальпингоофорита и важности их коррекции при разработке эффективных способов фармакологической иммунореабилитации у данной категории пациентов.

Литература

1. Беда, Ю.В. Иммунологические тесты в оценке значимости условно-патогенных микроорганизмов при гинекологических заболеваниях / Ю.В. Беда, А.А. Олина, Т.И. Карпунина // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2/1. – С. 198–199.
2. Виксман, М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия / М.Е. Виксман, А.Н. Маянский. – Казань, 1979. – 15 с.
3. Гаврилюк, В.П. Структурно-функциональные свойства эритроцитов, иммунные и оксидантные нарушения при аппендикулярном перитоните у детей / В.П. Гаврилюк, А.И. Конопля // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, №1. – С. 30–34.
4. Конопля, А.А. Применение иммуномодуляторов, антиоксидантов, и мембранопротекторов в традиционном лечении обострения хронического сальпингоофорита / А.А. Конопля // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – Курск, 2010. – № 2. – С. 64–69.
5. Конопля А.И. Взаимосвязь структуры и функции эритроцитов с иммунным гомеостазом. – Курск: КГМУ, 2008. – 40 с.
6. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высш. школа, 1980. – 293 с.
7. Медведев, А.Н. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А.Н. Медведев, В.В. Чаленко // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19–20.
8. Рязанцева, Н.В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии / Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 53–65.
9. Щербаков, В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам / В.И. Щербаков // Лаб. дело. – 1989. – № 1. – С. 30–33.
10. Эритроцитзависимые эффекты лекарственных и физиотерапевтических средств / А.И. Лазарев, А.И. Конопля, В.П. Гаврилюк и др. – Курск: КГМУ, 2008. – 333 с.



RELATIONSHIP OF CAUSE AND EFFECT BETWEEN DISTURBANCES OF THE IMMUNE STATUS BOTH STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PROPERTIES OF ERYTHROCYTES AT THE CHRONIC SALPINGOOPHORITIS

**Y.I. Kobeleva¹, A.A. Konoplya²
M.A. Curkina¹, E.G. Romanyak²
G.P. Omasharifa², M.A. Shumakova²**

*¹⁾ Belgorod region
hospital of St. Ioasaf*

*²⁾ Kursk State
Medical University*

e-mail: kanabis@nm.ru

In article the data about character and degree of disturbances of the immune status and structural and functional properties of the membrane of erythrocytes at patients with a chronic salpingoophoritis is stated. In work the interrelation between changes of structural and functional properties of the membrane of red blood cells and degree of expression of disturbances of indicators of the congenital and got immunity is established. Corrective and protective efficiency of use of traditional pharmacotherapy at patients with chronic salpingoophoritis is defined.

Key words: achronic salpingoophoritis, immune disturbance, membrane of erythrocytes, structurally functional properties of the membrane of red blood cells.



УДК 796.035 – 056.24:378

О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ УПРАЖНЕНИЙ С ЗАДЕРЖКАМИ ДЫХАНИЯ В СТАТИЧЕСКОМ РЕЖИМЕ И ДРУГИХ МЕТОДОВ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ НА ЗАНЯТИЯХ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРОЙ В СПЕЦИАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ГРУППЕ

В.А. Малахов*Белгородский
государственный
университет**e-mail: malahowoo3@yandex.ru*

В статье рассмотрены взгляды ученых на проблему целесообразности применения на занятиях физической культурой оздоровительных систем, построенных на изменении дыхательного ритма, статических усилиях и использовании деструктивных образов (архетипов), отнесенных учеными различных направлений к методам психической регуляции, предполагающим включение в психотехнический процесс соматического (телесного) фактора. Автор, опираясь на данные истории, религии, физиологии и психологии, подвергает эти системы критическому анализу с целью предотвращения их активного внедрения в учебный процесс (на примере студентов специальной медицинской группы (СМГ)).

Ключевые слова: дыхательные упражнения, задержки дыхания, стресс, дистресс, гипоксия, гиперкапния, эндогенная гормонотерапия, гипозергоз.

Данное исследование обусловлено необходимостью, опираясь на труды ученых, раскрыть сущность негативных процессов, происходящих в организме человека под влиянием методов психосоматической регуляции (МПР) – изменении ритма дыхания, статических усилий, неестественных положений тела и деструктивных образов (архетипов) [1, 3, 4, 10, 13, 14, 16, 19, 21, 26, 28, 31, 32, 33, 35]. Эти системы, с точки зрения их оздоровительного влияния на организм человека не имеют, по нашему мнению, положительного научного обоснования. Сторонники этих методов «оздоровления», не руководствуясь достижениями науки о человеке и государственными документами, ограничивающими их применение в стенах учебных заведений, ориентируя на результаты срочного и поверхностного эффекта, вводят учащихся в заблуждение, подрывая их физическое и психическое здоровье [8, 18, 30]. Нередко эти системы оздоровления, вместо заявленной профилактики заболеваний, несут скрытую пропаганду эндогенной наркомании и токсикомании, воспитывая потенциальных потребителей психоактивных веществ.

Исторически методы психосоматической регуляции активно применялись представителями псевдорелигиозных течений (даосы, индусы, буддисты, суфии, йоги и сектанты-хлысты) с целью достижения измененных состояний сознания (ИСС) [10, 15, 20, 33]. Представители ортодоксальных религий (христианство, мусульманство, ветхозаветная религия Израиля) небезосновательно относят эти практики к недозволенным Богом способам *самовольного отвержения чувств* [12, 15, 20, 33]. Методы психосоматической регуляции знакомы и современной психиатрии (холотропное дыхание, вживание в архетип, визуализация и т.д.), а трансперсональные психологи (С. Грофф, Л. Орт, С. Рей) усмотрели в них (особенно в дыхательных упражнениях) наиболее эффективные (после психоделиков) способы трансформации сознания, что указывает на непосредственное их влияние на кору головного мозга [10, 26, 33]. Любители трансперсональных переживаний, как известно, используют и другие приемы достижения ИСС. К ним относятся: вдыхание токсических паров свинца, мексиканского мескалина, серы (даосы, пифии, оракулы), употребление наркотических напитков сома и хаома, содержащих алкалоид эфедрин, голосовые вибрации – мантрамы (ведические культы), статические позы и концентрация внимания (йоги), длительные бдения и голодания (джайны), специфические движения (суфии, хасиды, даосы, хлысты), вживание в образ, отождествление (даосы, шаманы), наркотики, алкоголь, камлание (шаманы) [12, 20, 33]. Эти психотехники, при определенной «научной» обработке, не

учитывающей влияния их отставленного эффекта на здоровье человека, также можно было бы причислить к «оздоровительным», как это некогда сделал З. Фрейд, ошибочно придав кокаину статус терапевтического средства, тем самым содействуя его распространению в Америке. Поздно осознавший свою ошибку, он сожалел о ней до конца своих дней [27]. МПР никогда не считались оздоровительными системами, так как достигающие таким образом экстатических состояний адепты, не были заинтересованы ни в оздоровлении, ни в продлении жизни. Наиболее известные учителя раджа-йоги Рамакришна (1836-1886) и Вивекананда (1863-1902) и глава крупнейшей школы тибетского буддизма «гелук» Кармпа XVI (1926-1981) являются яркими представителями «оздоровительного» влияния психотехник на организм человека. Онкология в тяжелых формах и мозговые кровоизлияния – неизменные спутники, сопровождающие экстаиков, использующих задержки дыхания, статические усилия, неестественные положения тела, визуализацию и мантры (голосовые звуки) [7, 11, 12, 29, 39]. Применяя МПР для извлечения из желез внутренней секреции эндогенных гормонов и наркотиков (эндорфинов) с целью достижения ИСС они, как и подобает наркоманам (эндогенным), более ничем не интересовались, в том числе и состоянием своего здоровья [7, 10, 12, 20, 29]. Зная о том, что психотехники, особенно дыхательные упражнения, влияют на гомеостаз организма, и это не может остаться безнаказанным, представители науки и религии (в их числе и сам С. Вивекананда), всегда выступали против бесконтрольного и безграмотного их применения, как для достижения ИСС, так и в оздоровительных целях [5, 11, 12]. Известный специалист в области исследования МПР, датский ученый Йоханес Огард, исходя из результатов своих наблюдений влияния на организм человека психотехнических средств йогов, использующих дыхательные упражнения, неестественные положения тела и т.д., сделал вывод, что их отставленные результаты опасны для здоровья человека. В связи с этим он назвал йогу «искусством смерти и термоядерным оружием индуизма в его войне против жизни» [12]. Всемирно известные врачи и целители – Гален, Авиценна, Тибетские лекари, профессор Ранке, профессор Реклам, доктор Платен, в своих медицинских трактатах не упоминают об оздоровительном влиянии дыхательных упражнений, неестественных положений тела и статических усилий т.д., кроме временного купирования приступов астмы [16].

Споры о пользе и бесполезности дыхательных упражнений с переменным успехом ведутся на протяжении ста лет. Сторонники их применения с оздоровительной направленностью, акцентируя внимание аудитории на быстрых, поверхностных результатах, зачастую выигрывают этот спор. Едва ли подлежит сомнению, что численный перевес всегда принадлежит тому слою населения, который настроен на сиюминутный, дешевый эффект, не задумываясь о природе механизмов, задействованных в формировании этого эффекта. Не анализируя гипервентиляционных техник (поскольку это область психологии, применяющей их для терапии психзаболеваний) обратимся к гиповентиляционным дыхательным упражнениям, традиционно относящихся к лечебным. Их временный эффект (замедленное дыхание и его задержки позволяют удерживать углекислый газ) обусловлен ситуацией, сложившейся в результате бездумного отношения человека к окружающей его среде (ухудшение экологических условий жизни, увеличенное содержания в продуктах питания и воде потенциально опасных химических веществ, стрессы, гиподинамия и т.д.). Эти и многие другие факторы привели к тому, что гипоталамус стал не способным поддерживать кислотно-основное состояния (КОС) крови в пределах, позволяющих в достаточной степени диссоциировать оксигемоглобину (HbO_2) на гемоглобин (Hb) и кислород (O_2), что значительно препятствует ее оксигенации, при нормальном количестве O_2 в окружающей среде. Следствием такого положения стала гипервентиляция легких, способствующая чрезмерному выведению из организма углекислого газа CO_2 , что еще более усилило связь Hb и O_2 и соответственно снизило снабжение организма O_2 [19, 31, 35]. В поисках способов, позволяющих ослабить эту связь и тем самым улучшить оксигенацию крови, ученые и далекие от науки о человеке искатели вместо того, чтобы обратить внимание на первопричины усиленной вентиляции легких, стали изобретать методы борьбы с ней (т.е. со следствием). Среди них есть естественные способы (движение, умеренное закаливание, рациональное питание, и т.д.) и противоестественные (моржевание, уринотерапия, ке-



росинотерапия, введение в кровь перекиси водорода и т.д.). В частности, к противоестественным способам, временно ослабляющим связь Hb и O_2 , относятся и гиповентиляционные дыхательные упражнения, которые в большинстве случаев являются бессмысленной борьбой со следствием, имеющей ряд негативных последствий (образование обратной биологической зависимости, нарушение вегетативной регуляции и т. д.) [5, 11, 14, 19, 21, 23, 26, 28].

Специалисты в области физиологии и биохимии и др. областей знаний отмечают, что сознательное изменение ритма дыхания человека с целью укрепления его здоровья без соответствующей физической нагрузки бессмысленно, а в некоторых случаях, когда речь идет о людях с заболеваниями кардиореспираторной системы, и не безопасно для их жизнедеятельности [19, 21, 31, 35]. Сокращения сердечной мышцы, ритм дыхания и другие важные физиологические функции осуществляются организмом *автоматически, в оптимальном режиме для каждого момента времени, с учетом физической нагрузки и состояния окружающей и внутренней среды* [14, 23]. Вмешательство в дыхательный процесс приводит к нежелательным последствиям, так как сознание, в отличие от подсознания, не способно адекватно сложившейся ситуации регулировать дыхательный процесс, а кора больших полушарий, легкие и железы внутренней секреции плохо защищены от недостатка O_2 . [14, 19, 26, 28, 31, 35]. Физиологи определяют, что регуляция дыхательного процесса происходит двояко: как по отклонению (химический состав крови), так и по возмущению (условиям затрудняющим дыхание, еще не отразившимся на составе крови – эмоции, запахи, образы, стрессы и т.д.) [31, 35]. Однако сторонники оздоровительных систем, применяющие сознательный контроль дыхания, полагают, что искусственным изменением процентного соотношения газов в крови можно решить проблему, связанную с недостаточной ее оксигенацией. Учитывая механизм действия только хеморецепторного контура (гуморальный фактор) и оставляя без внимания баро-, проприо-, механорецепторные, что недостаточно для полного понимания процессов, направленных на обеспечение организма O_2 , искусственно удерживая CO_2 и создавая, тем самым, временные условия для улучшения оксигенации крови, экспериментаторы ставят человека в прямую зависимость от практики дыхательных упражнений (вырабатывается обратная биологическая зависимость) [8, 18,30]. Это, в конечном итоге, ведет к нарушению вегетативной регуляции дыхательного процесса с соответствующими осложнениями [13, 14, 19, 23, 35].

Анализируя эффективность дыхательных упражнений следует обратить особое внимание на системы, сопрягающие задержки дыхания со статическими усилиями и неестественными положениями тела. К ним относятся: «Кевала кумбхи» (йога), «Тумо» (респы), «Тапас» (ведическая традиция) и построенная на их основе, с добавлением гримас (деструктивных архетипов) и устрашающих голосовых звуков, современная методика «Бодифлекс», которую под видом эффективной оздоровительной методики ряд специалистов физической культуры внедряет в образовательный процесс учащихся, имеющих хронические заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем (группы СМГ), что запрещено Министерством Образования и науки РФ [8, 18, 30].

Анализ научных источников позволяет заключить, что если об использовании гипервентиляции и гиповентиляции в оздоровительных целях в среде ученых есть разногласия (и эти разногласия давно выведены за рамки учебного процесса в лечебные учреждения), то к задержкам дыхания абсолютное большинство специалистов относится отрицательно. Так, Али Абу ибн Синно (Авиценна) говорил: «Что касается дыхания, то когда оно стесненное в сердце обязательно возникает из-за этого повреждение» [16]. Врачи Тибета (XVI в.), непосредственно имеющие отношение к йоге и наблюдавшие «оздоровительное» влияние пранаям (дыхательных упражнений) на организм человека, обратили особое внимание на то, что задержки дыхания порождают *расстройство деятельности сердца и опухоли* [3]. Министерство образования и науки РФ, опираясь на результаты экспериментальных исследований физиологов и врачей запрещает применение упражнений, связанных с задержками дыхания и натуживанием, при организации занятий с лицами, имеющими такие заболевания, как бронхит, бронхиальная астма, туберкулез, расстройства сердечно-сосудистой системы [24]. Специалисты единодушны в том, что задержки дыхания, особенно для людей с заболе-

ваниями кардиореспираторной системы однозначно вредны [21, 24]. Справедливости ради необходимо отметить, что отрицательное отношение к задержкам дыхания выражают и сторонники дыхательных гимнастик, активно использующие их в качестве оздоровительных методик. По их мнению задержки дыхания на вдохе вследствие растяжения легочной ткани отрицательно отражаются на здоровье, а на выдохе являются «верным средством», разлаживающим работу сердца [17].

Чтобы раскрыть причины, по которым Министерство образования и науки РФ запрещает применять подобные методики в образовательный процесс студентов с заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем следует обратиться к патофизиологам, которые отмечают, что страдающие хроническими заболеваниями легких люди имеют увеличенный объем гиповентилируемых (т.е. слабовентилируемых) зон, покидая которые кровь не достигает достаточной оксигенации [31]. Существенно недоокисленной она поступает в сердце, а оттуда в ткани организма. Так возникает гипоксия [31]. Отсюда следует, что предлагаемые комплексы мероприятий, подобные Бодифлексу (задержки дыхания на выдохе (!), понижающие оксигенацию крови в легких, статические усилия, снижающие насыщение артериальной крови кислородом и неестественные положения тела, (значительно ослабляющие оксигенацию крови, *даже у здоровых людей* создают тяжелые гипоксические условия для клеток организма [31]. При тяжелой гипоксии, сопровождающейся значительным падением тканевого напряжения кислорода (ниже критического уровня) возможно снижение количества митохондрий (центров, отвечающих за обеспечение аэробного гликолиза), а это способствует переходу клеток на бескислородный (анаэробный) тип гликолиза. Описывая изменения в клетках при гипоксии, следует отметить, что наиболее чувствительны к гипоксии клетки нейроциты, особенно нейроны коры головного мозга, затем нейроны ствола и спинного мозга. Согласно открытию, сделанному О.Г. Варбургом, тяжелая гипоксия является причиной перерождения стволовых клеток. Достаточно одной из них потерять критическое количество митохондрий как организм приобретет свою первую раковую клетку [13]. Даже если допустить мысль о том, что дополнительно удерживая в крови CO_2 создаются благоприятные условия для усвоения O_2 , то следует понимать, что *усваивать нечего*, поскольку из больных легких со слабовентилируемыми участками, да еще при задержке дыхания *на выдохе* на фоне статического напряжения в неестественных положениях тела, в кровь поступает недостаточное количество O_2 . Перенасыщение ее в данном случае CO_2 кроме самоинтоксикации, которая также способствует дополнительной гибели митохондрий, только усилит гипоксию [13].

Известно, что у большинства людей, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, постоянно повышен уровень CO_2 в крови и без его искусственного удерживания. Стимуляция дыхания в таких случаях определяется не динамикой уровня CO_2 (гиперкапнический драйв), как это происходит у относительно здоровой части населения, а наоборот, колебаниями уровня O_2 (гипоксический драйв) [4]. Естественно, что организм, терпящий недостаточное обеспечение крови кислородом и повышенное процентное содержание CO_2 не нуждается в задержках дыхания *на выдохе*, статических усилиях в неестественных положениях тела, которые еще более ухудшают и без того недостаточную оксигенацию крови и способствуют увеличению содержания CO_2 , от которого организм интенсивно избавляется (достаточно незначительно повысить во вдыхаемой смеси содержание CO_2 , как организм повышает вентиляцию легких в двое) [13, 35]).

Официальная медицина, по вполне понятным причинам, в случаях заболевания бронхитом, астмой, эмфиземой легких и при сердечно-сосудистых осложнениях для улучшения оксигенации крови рекомендует *кардинально противоположные задержкам дыхания и статическим усилиям принципы предупреждения и коррекции гипоксических состояний*. Это:

- ♦ кислородотерапия с нормальным парциальным давлением кислорода в газовой смеси (159 мм рт.ст) или оксигено-баротерапия;
- ♦ применение антигипоксантов, оказывающих непосредственное благоприятное воздействие на процессы биологического окисления в тканях;



♦ назначение фармакологических средств, направленных на восстановление нарушенных функций (симптоматическая терапия) физиологических систем организма (сердечно-сосудистой, крови, дыхания, ЦНС и др.); т.е. адекватная физическая нагрузка (не статическая, а динамическая), позволяющая ослабить связь Hb и O_2 ;

♦ контроль за содержанием нитритов, цианидов в продуктах питания и дозировкой лекарственных препаратов (грамицидин, прогестерон, тироксин, ионы сульфида, моноиодацетат, барбитураты), которые подавляют активность дыхательных ферментов и способствуют развитию тканевого, гемического или смешанного типа гипоксии;

♦ переливание крови или эритроцитарной массы для повышения кислородной емкости крови при гемическом типе гипоксии и антидотная терапия при отравлениях цианидами и нитратами и др. [4, 31, 35].

Таким образом, Министерство образования и науки РФ, руководствуясь исследованиями физиологов, медиков и специалистов ЛФК, имеет более чем серьезные основания запрещать задержки дыхания и натуживания (статические усилия на фоне задержек дыхания) при организации занятий с лицами, имеющими хронические заболевания кардиореспираторной системы [24]. Доводы сторонников методов «оздоровления», подобных Бодифлексу, о том, что они (методы) могут благотворно отразиться на состоянии здоровья учащихся, имеющих нарушения в деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой системах, на наш взгляд безосновательны, даже если подтверждены большим количеством хорошо оформленного экспериментального материала, в доброкачественности которого нет сомнений [8, 18, 30]. Возникают сомнения в компетентности руководителей экспериментов, изучающих оздоровительное влияние экстремальных методик по показателям работоспособности организма. Вместо того, чтобы исследовать реакцию коры головного мозга на гипоксию и гиперкапнию, гормональный фон, состояние КОС, уровень оксигенации крови, результаты реоэнцефалографии (РЭГ) и т.д. и т.п., на которые физиологи в подобных изысканиях обращают внимание в первую очередь *даже в экспериментах с животными*, авторы статей приводят результаты изменения силы мышц, выносливости, настроения и т.д. [8, 18, 30]. Необходимо учитывать, что санкция для проведения подобного рода экспериментов (а мы имеем дело с больными учащимися) требует определенных санкций, начиная с разрешения комиссии по биоэтике [25].

Анализируя, что же послужило причиной изменения тестовых показателей, которые ввели в заблуждение авторов многочисленных статей и монографий, мы пришли к выводу, что их положительные с точки зрения экспериментаторов сдвиги обусловлены подключением механизмов, не имеющих (особенно в случае, где эксперимент проводится на больных студентах), никакого отношения к их оздоровлению, но имеющих непосредственное отношение к самозащите *больного организма от гипозергоза* мощнейшего эндогенного стрессора [32, 37]. Концепция Г. Селье, согласно которой в ответ на всякое изменение условий, требующих повышения работоспособности, возникает серия стереотипных реакций, направленных на обеспечение защиты организма, объясняет природу «оздоровительных» механизмов подобных практик [32, 37, 38].

Гипоксия, как стрессор первостепенной категории, активируя неспецифические механизмы адаптации, вынуждает железы внутренней секреции отвечать на стресс выбросом в кровяное русло гормонов стресса (кортизол и минералокортикоиды) [31, 37]. При регулярном использовании этого механизма (тем более на фоне болезни), а регулярность – неперемное педагогическое условие подобных методик, компенсаторные реакции организма на стресс не в состоянии предотвратить наступление системного гипозергоза – мощнейшего эндогенного стрессора (понятие о нем сформулировано С.Н. Ефуни и В.А. Шпектором и внесено в классификацию гипоксий). Системный гипозергоз значительно повышает интенсивность анаэробного гликолиза (о его опасности мы упоминали выше) и вызывает метаболический лактатный ацидоз, типа «А» [13, 37].

Гиперкапния, результатом которой является интоксикация, способствует изменению пищевого поведения (анорексии) и ведет к субстрактному и энзимному гипозергозам, стрессору, действующему, в отличие от гипоксического, в отсроченном режиме (кумулятивный эффект) [9]. Проявляется он недостаточностью метаболических субстратов и энзимов, что объясняет эффект снижения веса, привлекающий последовате-

лей методик, основанных на задержках дыхания. Методика «Бодифлекс» и предназначена для желающих сбросить лишние килограммы любой ценой, а фактически ценой своего здоровья [8, 18, 36].

Совокупность этих стрессоров (на фоне болезни) называется дистрессом – реакцией на угрозу (стресс может быть и полезной охранительной эмоцией, но когда он переходит в дистресс, происходит разрушение организма с различного рода гормональными проблемами). Это не что иное, как эндогенная гормональная терапия, временно создающая иллюзию оздоровления и истощающая железы внутренней секреции и формирующая эндогенную гормональную зависимость.

По Г. Селье дистрессы, снижая иммунитет, приводят к болезням адаптации [32, 37]. С точки зрения психологии применение в учебном процессе методик, подобных «Бодифлекс» также недопустимо. Помимо гипоксии, гиперкапнии и статических усилий, истощающих нервные клетки и способствующих торможению импульсов в коре головного мозга, возникает необходимость обратить внимание на сопровождающие их гримасы и звуки, деструктивные архетипы [8, 18, 19, 30]. По мнению психологов, они не менее мощные стрессоры, чем гипоксический и субстрактный гипоэргозы. Это стрессоры психологического характера, значительно усиливающие «оздоровительный эффект» экстремальных методик. Психоаналитическая наука объясняет влияние деструктивных архетипов на сознание человека следующим образом. Архетипами именуются универсальные, изначальные, врожденные психические структуры, составляющие содержание коллективного бессознательного [10, 12, 22]. Это изначально организующие принципы, при помощи которых подсознание действует на сознание и управляет процессами в психике человека и процессами, происходящими в мире [6, 10]. Механизм воздействия архетипов и символов на сознание человека наиболее доступно раскрывает известный иконограф и искусствовед 20 столетия А. Варбург (не путать с О. Варбургом) и специалист в области символистики Д. Трисидер, строящие свои взгляды на гипотезе Ч. Дарвина о зависимости между эмоциональным состоянием человека и его мимической реакцией [6, 34]. А. Варбург указывает на то, что гримаса, звук и поза часто выступают как телесные знаки ранее испытанной эмоции, а не провоцируются ими непосредственно [6, 10, 34]. Формулы выражения внутреннего состояния, отраженные в гримасе, позе и звуке, не просто указывают на определенные эффекты, а несут их в себе словно «заражают» человека, *поселяя в нем сходные психосоматические состояния*. Эта теория *вчувствования*, развитая рядом философов XIX в. (Адольф Гильдебрандт, Алоиз Ригел, Иоган, Хербарт, Роберт Фишер), противопоставляющих оптическое (видимое) – гаптическому (осязательному и не видимому), по мнению психологов, является одной из ключевых в современном мире. Согласно ей ощущение мира связано с установлением сходства между объектом и субъектом, а в этом процессе важную роль играет тело, которое само становится средством и инструментом сравнения. Гримаса, поза и звук являются основными орудиями этого процесса. Идея вживания субъекта в объект связана с проблемой символа и его влияния на сознание человека [6, 10, 34].



Рис. 1. Архетип Кали



Рис. 2. Поза «Бодифлекс»



Анализ одной из гримас, используемой во время задержек дыхания в методике «Бодифлекс» и сравнение ее с архетипом богини смерти Кали, сходство которых не заметить невозможно, позволяет показать истинные мотивы распространения эзотерических способов оздоровления (рис. 1, 2). К сожалению, объем статьи не позволяет проанализировать все гримасы, звуки и аномальные положения тела рассматриваемой методики.

Архетип Кали (по С.Гроффу, К. Юнгу, З. Фрейду) является одним из мощнейших разрушителей психики, приводящий человека, находящегося в трансперсональном состоянии в цепенеющий, метафизический ужас [10, 33, 34]. В глазах современного западного человека Кали с ее людоедской атрибутикой (окровавленный язык, ожерелье из черепов и т.д.) отождествляется с «богиней вампиров», которой поклоняются и в настоящее время, совершая ритуалы кровавых жертвоприношений. Во многих цивилизованных странах культы богини смерти Кали и ее изображения *официально* запрещены [10, 33, 34].

Также известно, что голосовые вибрации – звуки (мантры), используемые в восточных религиозных традициях и назначаемые в зависимости от индивидуальных особенностей адепта для достижения ИСС (мантра – йога), способны влиять на биоритмы мозга и усиливать вживание в образ (архетип) [12, 20, 33]. В зависимости от диапазона, звуки могут быть разрушительными, созидательными и нейтральными. Следует знать, какой из биоритмов необходимо поддерживать в каждом конкретном случае. В вибро-медицине, например, для того чтобы улучшить состояние больных синдромом дефицита внимания (СДВ), которые большую часть времени находятся под влиянием тета-ритма (5-7 Гц в секунду) доктор медицинских наук, нейрофизиолог и нейропсихиатр Даниэль Г. Амен советует использовать звуки в диапазоне бета-ритма (13-24 Гц) и т.д. и т.п., в зависимости от патологии мозга [2]. Известно, что устрашающие звуки разрушительны (к сожалению, в отличие от изображений, воспроизвести их нет возможности).

В практиках МПР, содержащих деструктивные гримасы и устрашающие звуки, скрывается стремление авторов связать между собой одновременное сопереживание пространства и мифического образа с целью выявить и высвободить из области коллективного бессознательного шевелящийся хаос первобытных страхов и страстей, скованных и «облагороженных» античными формами. Срочный и особенно отставленный эффекты этих МПР, использующих деструктивные архетипы, организованные *не квалифицированными специалистами* (не психологами) непредсказуем. Способы провокации психозов и истерий, в том числе и коллективных, манипуляторами, владеющими знаниями о влиянии символов, образов и звуков на подсознание человека и использующими их в своих, не всегда благородных целях, известны истории с незапамятных времен [12, 20, 34]. Не вдаваясь в мистификацию, следует указать на то, что применялись они жрецами для привлечения злых духов-демонов, архетипы которых, сформированные в коллективном бессознательном, имеют влияние на психику человека и в настоящее время [10, 12, 20, 33, 34].

Не касаясь механизмов, формирующих обратную биологическую зависимость от методик подобного рода (а она развивается по принципу наркотической), необходимо отметить, что специалисты реабилитационных центров (Праведного Иоанна Кронштадтского, возглавляемого доктором медицинских наук, игуменом Анатолием (Берестовым), Святого Луки (Войно-Ясенецкого), Общероссийской Профессиональной Психотерапевтической лиги (ОППЛ), координируемой С.А. Белорусовым, Преподобномученицы Великой княгини Елизаветы) занимающиеся молодежью, попавшей в психологическую и наркотическую зависимость, давно бьют тревогу [1, 12, 20, 33]. Они обращают внимание общественности на то, что руководители деструктивных сект и восточных псевдорелигиозных культов применяют под видом «безобидных», сулящих оздоровление и даже духовный рост недопустимые с точки зрения психологии, физиологии, религии и медицины экзотические и окултные МПР (аномальные положения тела, движения, статические усилия, аномальное дыхание, устрашающие гримасы и звуки). С помощью эндогенных (собственных) гормонов и наркотиков, выделяемых организмом под воздействием этих психотехник новообращенных (неофитов) лишают

возможности критически воспринимать окружающий мир и сопротивляться «промывке мозгов», формируя обратную биологическую зависимость (эндогенная наркомания) от методик подобного рода, а соответственно и от гуру. После истощения резервов желез внутренней секреции их уже, как эндогенных наркоманов, легко «пересаживают» на экзогенный наркотик или психотропное вещество [1, 20, 33]. Потенциально опасны системы, сочетающие в себе несколько деструктивных методов психофизической регуляции, так как они гораздо интенсивнее исчерпывают внутренний потенциал эндокринной системы человека, создавая на первых порах состояние эйфории, выдаваемое не разбирающимися в сути вопроса специалистами физической культуры за оздоровительный эффект [8, 18, 30].

Исходя из выше изложенного и учитывая мнение специалистов в области физиологии, психологии и религии, физической культуры и ссылаясь на государственные документы можно сделать следующие выводы:

1) применение систем дыхательных упражнений в статическом режиме с оздоровительной направленностью на занятиях физической культуры лишены смысла, а в некоторых случаях, где речь идет о людях, имеющих заболевания кардиореспираторной системы, откровенно вредны. Повышение эффективности кардиореспираторной системы можно достичь только адекватной физической нагрузкой, что нам и рекомендуют специалисты ЛФК;

2) системы упражнений, подобные Бодифлексу, сочетающие в себе задержки дыхания, статические усилия, аномальные положения тела, согласно регламентирующим документам Министерства образования и науки РФ не могут быть использованы в группах студентов, имеющих хронические заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем в качестве оздоровительных, поскольку создают условия тяжелой гипоксии, а это опасно;

3) недопустимо, чтобы в образовательный процесс, под видом «оздоровительных» методик, вводились методы психофизической регуляции, построенные на гормонально-наркотических дистрессовых эффектах, извлеченные из окултных и околорелигиозных течений и создающие иллюзию оздоровления. Системы, использующие методы психосоматической регуляции, в том числе и вживание в образы (архетипы), а особенно деструктивные, – это область, доступная далеко не каждому врачу-психологу, не говоря уже об учителях ФК, не имеющих соответствующей квалификации, способны нанести непоправимый вред психическому здоровью учащихся;

4) методики, не прошедшие экспертизу и предварительно пройдя эксперименты на животных и добровольцах (ст. 43. Основного закона РФ) нельзя вводить в образовательный процесс даже если где-то от их применения получены положительные результаты [25]. Известны случаи исцеления от многих заболеваний с помощью урилотерапии, керосинотерапии, голода, выливания воском, выкатывания яйцами и др. окултными методиками. Но это не повод для масштабного апробирования на студентах СМГ;

5) учителям физической культуры не следует выходить за пределы своей компетенции, полученного образования и должностной инструкции. Любые занятия должны проводиться по методикам, утвержденным Министерством образования и науки РФ, а если они затрагивают состояние здоровья учащихся (тем более ослабленного заболеванием), то должны быть согласованными с Министерством здравоохранения. Остальная самодеятельность – это нарушение образовательного процесса и должностной инструкции.

Литература

1. Авдеев, Д. А. Нервность: ее духовные причины и проявления / Д. А. Авдеев, В. К. Невярович. Из практики православного врача / Д. А. Авдеев. – 2. изд., испр. и доп. – М. : Сестричество во имя Преподобномученицы Великой княгини Елизаветы, 2000. – 174 с.
2. Амен, Д. Измените свой мозг – изменится и жизнь! / Д. Амен ; [пер. с англ. Е. Кудашкиной]. – М. : Эксмо, 2009. – 444 с. : ил. – (Психология. Мозговой штурм).



3. Атлас тибетской медицины : свод ил. к тибет. мед. трактату XVII в. «Голубой берилл» / Бурят. науч. центр СО РАН и др. ; науч. ред. Ю. М. Парфионович ; пер. Т. А. Асеевой [и др.]. – М. : АСТ, 1998. – 587 с. : ил.
4. Бетеман Н.Т. АВС кислорода: острой кислородной терапии / Н.Т. Бетеман, Р.М. Лич // Британский медицинский журнал 1998. – 798 с. (опубликовано 19 сентября 1998 г.)
5. Бойко, В. С. Йога: скрытые аспекты практики / В.С. Бойко. – Мн. : Вида-Н, 1998. – 400 с.
6. Варбург, А. Великое переселение образов : исслед. по истории и психологии возрождения античности / А. Варбург ; [сост. и пер. с нем. Е. Козиной]. – СПб. : Азбука-классика, 2008. – 381 с. : портр. : ил. – (Художник и знаток).
7. Вивекананда, С. Четыре йоги : [сборник] / С. Вивекананда ; пер. с англ. под ред. В. С. Костюченко. – М. : Прогресс : Прогресс-академия, 1993. – 525 с. : ил.
8. Горелов, А. А. Экспериментальное обоснование целесообразности применения дыхательных упражнений на занятиях со студентками с нарушениями в деятельности сердечнососудистой системы / А. А. Горелов, О. Г. Румба, М. Д. Богоева // Научные проблемы гуманитарных исследований. – 2009. – № 2. – С. 66-71.
9. Григоренко, А. П. Роль субстратного гипозергоза в стратегии профилактики и лечения хронических неинфекционных болезней человека / А. П. Григоренко // Клиническая неврология. – 2006. – № 1. – С. 42-45.
10. Гроф, С. Космическая игра : исслед. рубежей человек. сознания / С. Гроф ; [пер. с англ. О. Цветковой]. – М. : АСТ [и др.], 2001. – 248 с. : ил. – (Тексты трансперсон. психологии).
11. Гурджиев, Г. И. Встречи с замечательными людьми. Взгляды из реального мира / Г. И. Гурджиев. – Мн. : Кузьма, 1999. – 640 с.
12. Дворкин, А. Л. Сектоведение : тоталитар. секты : опыт систем. исслед. / А. Л. Дворкин. – 3-е изд., перераб. и доп. – Н. Новгород : Христиан. б-ка, 2008. – 813 с.
13. Друзьяк, Н. Г. Как продлить быстротечную жизнь / Н. Г. Друзьяк. – СПб. : Крылов, 2008. – 666 с. – (Золотой фонд).
14. Зациорский, В. М. Физические качества спортсмена : основы теории и методики воспитания / В. М. Зациорский. – [3-е изд.]. – М. : Сов. спорт, 2009. – 200 с. : ил., табл. – (Спорт без границ).
15. Зенько, Ю. М. Психология религии / Ю. М. Зенько. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб. : Речь, 2009. – 543 с. : табл.
16. Ибн Сина, А. А. Канон врачебной науки : в 10 т. / Абу Али ибн Сино (Авиценна). – 4-е изд. – Одесса : ЭНИО, 2003. – Т. 1 / пер. с араб. Ю. Н. Завадовского, С. Мирзаева. – 800 с. ; Т. 5 / пер. с араб. М. А. Салье, У. И. Каримова, А. Расулева. – 600 с.
17. Классики оздоровительного дыхания : [Кацудзо Ниши, Порфирий Иванов, Константин Бутейко, Владимир Фролов, Юрий Вилунас, Валерий Иванченко, Александра Стрельникова : полная энцикл.] / [сост.: А. В. Садов]. – СПб. : Крылов, 2008. – 285 с. : ил., табл. – (Золотой фонд).
18. Копейкина, Е. Н. Построение процесса физического воспитания студенток с нарушениями в состоянии дыхательной системы / Е. Н. Копейкина, О. Г. Румба, А. А. Горелов ; БелГУ [и др.]. – Белгород : Политерра, 2010. – 133 с.
19. Крестовников, А. Н. Очерки по физиологии физических упражнений / А. Н. Крестовников. – М. : Физкультура и спорт, 1951. – 529 с. : ил., табл.
20. Кураев, А. В. Сатанизм для интеллигенции : О Рерихах и православии : в 2 т. / диак. А. Кураев. – М. : Изд-во Моск. подворья Свято-Троиц. Сергиевой Лавры, 2006. – Т. 1 : Религия без Бога. – 527 с. ; Т. 2 : Христианство без оккультизма. – 430 с.
21. Лечебная физическая культура : учебник / под общ. ред. В. Е. Васильевой. – М. : Физкультура и спорт, 1970. – 368 с.
22. Лосев, А. Ф. История античной эстетики. Ранний эллинизм / А.Ф. Лосев. – М. : АСТ ; Харьков : Фолио, 2000. – 959 с. – (Вершины человеческой мысли). Лосев, А. Ф. История античной эстетики. Поздний эллинизм / А.Ф. Лосев. – М. : АСТ ; Харьков : Фолио, 2000. – 958 с. – (Вершины человеческой мысли).
23. Матвеев, Л. П. Теория и методика физической культуры : [учебник] / Л. П. Матвеев. – [3-е изд., перераб. и доп.]. – М. : Физкультура и Спорт : Спорт. Академ. Пресс, 2008. – 542 с. : ил., табл. – (Корифеи спортивной науки).
24. Об оценивании и аттестации учащихся, отнесенных по состоянию здоровья к специальной медицинской группе для занятий физической культурой : письмо от 31 окт. 2003 г. № 13-51-263/123 // ОВД : межвед. информ. бюл. – 2004. – № 1.
25. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан : утв. ВС РФ 22.07.1993 № 5487-1 // Ведомости СНД и ВС РФ. – 1993. – № 33. – Ст. 1318.



26. Отеллин, В. А. Формирование патологий головного мозга в эмбриональный период / В. А. Отеллин // Природа. – 2003. – № 9. – С. 30-35.
27. Перлз, Ф. С. Эго, голод и агрессия / Ф. С. Перлз ; [пер. с англ. Н. Б. Кедровой, А. Н. Кострикова] ; под ред. Д. Н. Хломова. – [2-е стер. изд.]. – М. : Смысл, 2005. – 358 с. : ил. – (Золотой фонд мировой психологии).
28. Погодин, М. А. Самопроизвольное и непроизвольное управление дыханием при наведенных параметрах вентиляции легких / М. А. Погодин, Е. В. Боброва, М. П. Гранстрем // Физиология человека. – 2004. – Т. 30, № 3. – С. 81-87.
29. Роллан, Р. Жизнь Рамакришны. Жизнь Вивекананды / Р. Роллан. – Киев : Украина, 1991. – 348 с.
30. Румба, О. Г. К вопросу содержания занятий физической культурой со студентами специальных медицинских групп / О. Г. Румба, М. Д. Богоева, Е. Н. Копейкина // Физическая культура, спорт и здоровье: интеграция теории и практики : материалы междунар. научно-практ. конф., посвящ. 60-летию фак. физ. культуры и безопасности жизнедеятельности, Воронеж, 23-27 окт. 2008 г. / ВГПУ ; под общ. ред. В. М. Туманцева. – Воронеж, 2008. – С. 92-95.
31. Рябов, Г. А. Гипоксия критических состояний / Г. А. Рябов. – М. : Медицина, 1988. – 287 с. : ил.
32. Селье, Г. Стресс без дистресса : [пер. с англ.] / Г. Селье ; общ. ред. Е. М. Крепса. – М. : Прогресс, 1982. – 124 с. : ил. – (Обществ. науки за рубежом).
33. Торчинов, Е. А. Религии мира : опыт запредельного : трансперсон. состояния и психотехника / Е. А. Торчинов. – СПб. : Петерб. Востоковедение, 1997. – 382 с. : ил. – (Orientalia).
34. Тресиддер, Дж. Словарь символов / Д. Тресиддер ; пер. с англ. С. Палько. – М. : ФАИР-ПРЕСС, 2001. – 448 с.
35. Физиология дыхания / АН СССР, Науч. совет по комплексным пробл. физиологии человека и животных ; отв. ред. Л. Л. Шика. – Л. : Наука, 1973. – 351 с. – (Руководство по физиологии).
36. Чалдерс Г. Великолепная фигура за 15 минут в день! / Г. Чайлдерс ; пер. с англ. Е.А. Мартинкевич. – 5-е изд. – Мн.: Попури, 2010. – 208 с.
37. Шпектор, В. А. Гипербарическая оксигенация : учеб.-метод. пособие для студентов VI курса лечеб. фак. / В. А. Шпектор ; под ред. С. Н. Ефунни, В. Н. Александрова. – М. : Изд-во Моск. мед. стоматол. ин-та, 1981. – 73 с.
38. Эндокринная система, спорт и двигательная активность: [учеб. пособие] / А. Оскар [и др.] : ред.: У. Дж. Кремер, А. Д. Рогол ; пер.с англ. И. Андреев. – Киев : Олимп. лит., 2008. – 599 с.
39. Энциклопедия для детей : в 20 т. / гл. ред. М. Д. Аксенова. – М. : Аванта+, 1997-2005. – Т. 6 : Религии мира. Ч. 1. – М., 1997. – 704 с. : ил.

ABOUT THE INADMISSIBILITY OF SOME BREATHING EXERCISES WITH RECUPERATION ORIENTATION, DELAYS IN STATIC REGIME AND OTHER METHODS OF PSYCHOPHYSICAL REGULATION IN PHYSICAL EDUCATION IN SPECIAL MEDICAL GROUP

V. A. Malachov

*Belgorod
State University*

e-mail: malahowoo3@yandex.ru

This article presents the scientists' views on the problem of expediency of some breathing exercises with recuperation orientation. The author bases himself on physiology, psychology and pedagogy information and subjects to the analysis with elements of criticism the system of breathing exercises, which bases on the artificial change of the respiratory rhythm. The author's aim is to prevent the inculcation of breathing exercises into the process of physical development of students, especially of those with the diseases of the cardiovascular and respiratory systems.

Key words: breathing exercises, breath holding, stress, distress, hypoxia, hypercapnia, endogenous hormone, hypoergoz.



УДК 611.01:378.141:796.015

СТРУКТУРА ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ БАСКЕТБОЛИСТОК ВЫСОКОЙ КВАЛИФИКАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ИГРОВЫХ АМПЛУА

Т.Н. Щеголева¹**Е.Н. Крикун²****Э.Г. Мартиросов³**¹⁾ *Белгородский
государственный университет*²⁾ *Российский государственный
университет физической культуры,
спорта и туризма, г. Москва**e-mail: krikun@bsu.edu.ru*

В работе изучены вопросы системной организации соматического статуса высококвалифицированных баскетболисток различных игровых амплуа. Всего обследовано 143 баскетболистки представляющие сборные команды сильнейших клубов России, в том числе чемпионки мира и призеры Олимпийских игр. Контрольную группу составили 156 студенток не спортсменов. Выделены валидные морфометрические показатели структуры телосложения спортсменов в различных игровых амплуа. Показано, что отбор среди высококвалифицированных баскетболисток по амплуа идет, прежде всего, по тотальным размерам тела; в меньшей степени по соматотипу и пропорциям тела.

Ключевые слова: структура телосложения, баскетболистки, игровые амплуа.

Введение. Известно, что морфологические особенности человека оказывают влияние на проявление двигательных возможностей, адаптацию к факторам внешней среды, реактивность организма и многое другое [1, 2, 3]. Кроме того, морфологические особенности человека имеют высокую генетическую обусловленность, поэтому им приписывается значительная прогностическая ценность при спортивном отборе [4, 5].

Несмотря на то, что женский баскетбол пользуется большой популярностью во всем мире и то, что наши баскетболистки уже много лет занимают высокие места на европейских, мировых чемпионатах и олимпийских играх, тем не менее, в женском баскетболе еще остается много вопросов, которые требуют специальных научных исследований:

- отсутствуют представления о структуре факторов телосложения высококвалифицированных баскетболисток различного игрового амплуа;
- недостаточно данных о психологическом профиле высококвалифицированных баскетболисток различного игрового амплуа;
- неизвестно, как связаны морфологические и психологические особенности баскетболисток с их квалификацией и игровым амплуа;
- отбор в группы высшего спортивного мастерства и к игровым амплуа в женском баскетболе не имеет достаточного научного обоснования;
- продолжается дискуссия об «универсальном» баскетболисте, способном играть одинаково успешно в любом амплуа;

Перечисленные вопросы не исчерпывают всех задач, которые необходимо решать.

Целью работы явилось изучение структуры телосложения баскетболисток высокой квалификации различных игровых амплуа и разработка модельных показателей для отбора и комплектования групп спортивного совершенствования, высшего спортивного мастерства и национальных сборных команд.

Методы. Для решения поставленной цели были обследованы высококвалифицированные баскетболистки, представляющие сборные команды сильнейших клубов России. Контрольную группу составили студентки не физкультурных вузов города Москвы и Белгорода. Всего обследовано 143 баскетболистки и 156 студенток не спортсменов. Возраст испытуемых находился в диапазоне от 18 до 28 лет. Весь контингент обследован с использованием традиционных антропометрических методов. У всех испытуемых определялись тотальные размеры, пропорции тела, соматотипы. Биоимпедансное исследование состава массы тела проводилось с использованием анализатора АВС-01, созданного в России НТЦ «Медасс». Полученные результаты обрабатывались с помощью пакета программ «Статистика-6».

Результаты. Результаты проведенных исследований (табл.1) показали, что центровые по сравнению с легкими форвардами и атакующими защитниками имеют большие размеры по всем тотальным показателям телосложения. В характеристиках продольных размеров тела обнаружена закономерность снижения абсолютных размеров тела от центровых к атакующим и разыгрывающим защитникам. Исключение составили несколько большие размеры длины корпуса у разыгрывающих по сравнению с легкими форвардами и атакующими защитниками и несколько большие размеры длины ноги у разыгрывающих защитников по сравнению с атакующими защитниками. Аналогичная закономерность прослеживается в значениях поперечных и охватных размеров тела.

Относительно пропорций тела (табл.2) отмечено, что центровые по сравнению с легкими форвардами и атакующими защитниками имеют большую относительную длину ноги и меньшие размеры корпуса относительно длины ног. В показателях длины туловища, длины бедра и голени различия у представителей разного амплуа не достоверны. Не обнаружены достоверные различия у баскетболистов разного амплуа в отношении межгребневого диаметра таза к длине тела. Центровые имеют меньшую длину корпуса по сравнению с длиной ноги при сравнении с легкими форвардами, атакующими защитниками и разыгрывающими. Наибольшие показатели относительной длины корпуса имеют атакующие защитники (84,7 %). Та же закономерность отмечается в соотношениях длины туловища к длине ноги; обхвата бедра к длине бедра; обхвата голени и бедра к длине ноги; обхвата плеча к длине плеча; обхвата предплечья к длине предплечья.

Все спортсменки как элитной группы, так и не входящие в сборную страны сосредоточены в трех основных типах пропорций тела: тейноидные, паратейноидные и гигантоидные. Представители гигантоидного типа пропорций тела (длинноногие и широкоплечие) составили 80% от общей выборки. Они доминируют в элитной группе среди легких нападающих и атакующих защитников и отсутствуют среди разыгрывающих. Спортсменки тейноидного типа (с узкими плечами и длинными ногами) в элитной группе составили 20% среди центровых по сравнению с контрольной группой (35%). Для разыгрывающих защитников наибольшая частота встречаемости паратейноидных и тейноидных типов пропорций тела.

Таблица 1

Тотальные и продольные размеры тела баскетболисток высокой квалификации

Показатели	Спортивные амплуа			
	Центровые n=44	Легкие форварды n=58	Атакующие защитники N=40	Разыгрывающие защитники n=32
	X ± σ	X ± σ	X ± σ	X ± σ
Длина тела (см)	190,3±7,7	180,6±4,7	170,6±3,9	177,6±7,1
Масса тела (кг)	86,4±14,5	77,0±6,7	66,1±3,9	63,4±7,5
Обхват грудной клетки (см)	94,8±6,9	90,8±3,5	87,6±3,1	88,6±6,8
Абсолютная поверхность тела (м²)	2,17±0,21	1,98±0,10	1,77±0,06	1,68±0,17
Длина корпуса (см)	84,2±4,0	80,8±2,8	78,1±2,4	81,1±2,1
Длина туловища (см)	56,9±3,6	54,2±2,7	52,3±2,1	52,6±2,5
Длина ноги (см)	106,2±4,9	99,8±3,3	92,4±3,0	96,5±3,1
Длина руки (см)	84,1±3,6	79,6±3,2	73,9±2,3	74,4±3,2
Длина плеча (см)	36,4±1,6	34,2±1,8	31,9±1,6	32,3±1,4
Длина предплечья (см)	27,5±1,2	25,6±1,6	23,8±1,3	23,0±1,5
Длина кисти (см)	20,3±1,2	19,7±1,1	18,6±1,0	19,1±1,1
Длина бедра (см)	53,8±2,5	51,2±2,3	46,8±2,4	49,2±1,8
Длина голени (см)	44,8±2,7	41,8±2,0	38,9±1,8	41,2±1,9



Наибольшие значения жировой массы тела, полученные на основании методов калиперметрии и биоимпедансного анализа, имеют центровые, а наименьшие – атакующие защитники. Это равно относится к показателям их мышечной и скелетной массы тела. Исключение составили показатели относительной массы мышц, где наибольшие их значения отмечены у атакующих защитников и легких форвардов.

Таблица 2

Пропорции телосложения у баскетболисток высокой квалификации

Показатели, см	Центровые M ± σ n=44	Легкие форвард M ± σ n=58	Атакующие защитники M ± σ n=40	Разыгрывающие защитники M ± σ n=32
Длина ноги/длина тела	55.8±1,1	55.3±1,1	54.2±1,1	54.3±1,1
Дл. туловища/дл. тела	29.9±1.2	30.0±1.6	30.7±1.7	29.6±1.5
Дл. бедра/дл. тела	28.3±0,8	28.3±1.1	27.4±1.1	27.7±0.9
Дл. голени/дл. тела	23.5±1,2	23.2±0.9	22.8±0.9	23.2±0.8
Ширина таза/дл. тела	16,6±1,1	16.8±0.8	16.8±1.2	16.4±1.0
Дл. корпуса/дл. ноги	79.3±3.5	81.1±3.6	84.7±3.8	84.0±3.1
Дл. туловища/дл. ноги	53.7±3.2	54.4±2.8	56.7±2.7	64.8±2.0
Дл. бедра/дл. ноги	50.7±1.5	50.9±2.0	50.6±1,6	50.9±1.5
Дл. голени/дл. ноги	42.2±1.6	41.9±1.5	42.1±1.6	42.7±1.5
Дл. голени/дл. бедра	83.4±5.3	82.1±5.3	83.4±5.6	83.7±4.6
Шир. таза/шир. плеч	77.8±4.3	76.7±4.4	76.2±5.1	76.9±4.7
Прод. диам. гр. клетки/ Попер. диам. гр. клетки	71.9±6.0	73.0±5.0	72.3±5.8	70.4±4.9
Обх. бедра/дл. бедра	117.9±6.1	120.0±8.1	125.6±8.0	120.1±7.6
Обх. голени/дл. голени	88.8±7.2	92.5±5.5	93.2±7.5	90.0±6.4
Обх. голени/обх. бедра	62.6±3.2	63.2±2.7	61.8±2.4	62.8±2.5
Обх. голени+обх. бедра/ дл. ноги	97.2±4.4	100.1±5.0	103.2±6.3	99.7±4.9
Дл. руки/дл. тела	44.2±0,8	44.1±1.3	43.4±1.1	41.9±1.0
Дл. плеча/дл. руки	43,2±1,6	43.0±1.4	43,1±1,3	43.4±1.2
Дл. предпл./дл. руки	32.7±1.3	32.3±1.4	32,1±1,8	30.9±1.7
Дл. предпл./дл. плеча	75.7±5.5	75.2±5.3	74.6±5.9	71.2±4.9
Обх. плеча/обх. предпл.	111.0±3.9	110.9±5.7	11.2±4.5	110.0±4.8
Обх. плеча/дл. плеча	80.1±5.3	83.6±6.8	85.6±5.8	84.5±5.4
Обх. предпл./дл. предпл.	95.7±7.3	100.7±7.5	104.1±8.2	107.8±7.2
Размах рук	208.9±9.5	198.7±6.8	186.4±3.8	186.6±4.9
Дл. кисти/дл. руки	24.1±1.7	24.7±1.2	25.2±1.3	25.6±1.3

Обсуждение. Анализ результатов исследования показал, что баскетболистки отдельных амплуа отличаются друг от друга, прежде всего, в тотальных размерах тела, продольных размерах корпуса и конечностей, поперечных размерах грудной клетки и таза. Различия в охватных размерах сегментов конечностей выражены слабее, что можно объяснить примерно равной нагрузкой на задействованные группы мышц. Это подтверждается данными относительной мышечной массы тела. Показатели абсолютной массы мышечной ткани зависят от общей массы тела, а также некоторых продольных и поперечных его размеров. Во всех анализируемых случаях наибольшие размерные характеристики тела отмечаются у баскетболисток – центровых, а наименьшие – у атакующих защитников. Различия в соотношении отдельных признаков, характеризующих пропорции тела у баскетболисток оказались мало существенными. Исключение составили, прежде всего, три индекса, которые характеризуют их подвижность и возможность спортсменок интенсивно перемещаться по площадке. Так, чем выше показатели длины голени и коэффициенты мощности голени и бедра, тем выше возможности баскетболисток перемещаться по площадке. В значениях первого показателя, центровые баскетболистки преобладают над остальными, однако мышечное обеспечение сегментов нижней конечности развито у них несколько ниже.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что отбор среди высококвалифицированных баскетболисток по амплуа идет, в большей степени, по тотальным и фрагментарным размерам тела, в меньшей – по соматотипу и пропорциям тела. В качестве эффективности организации исследования соматического статуса могут выступать базовые стандарты телосложения сильнейших спортсменок различных спортивных специализаций. Обнаруженные различия между спортсменами разных игровых амплуа свидетельствуют о необходимости проведения спортивного отбора занимающихся к узкой специализации с учетом их соматического статуса. В этой связи необходимо учитывать выделенные нами модельные характеристики и своевременно выявлять скрытые потенциальные резервы у своих подопечных.

Литература

1. Павлов С.Е. Адаптация. – М., 2000. – 282 с.
2. Мартиросов Э.Г. Применение антропологических методов в спорте, спортивной медицине и фитнесе / Э. Г. Мартиросов, С.Г. Руднев, Д.В. Николаев. – М.: Изд-во «Физическая культура», 2010. – 119 с.
3. Никитюк Б.А. Факторы роста и морфофункционального созревания организма / Б.А.Никитюк. – М.: Наука, 1978. – 143 с.
4. Туманян Г.С., Мартиросов Э.Г. Телосложение и спорт. – М.: ФиС, 1978. – 239 с.
5. Сергиенко Л.П.. Основы спортивной генетики. – К.: Вища шк., 2004. – 631 с.

STRUCTURE OF THE CONSTITUTION OF BASKETBALL PLAYERS OF HIGH QUALIFICATION OF VARIOUS GAME ROLES

T.I. Shegoleva¹

E.N. Krikun²

E.G. Martirosov³

¹⁾ *Belgorod State University*

²⁾ *Russian State University
of physical training, sports
and tourism, Moscow*

e-mail: krikun@bsu.edu.ru

In work questions of the system organization of the somatic status of highly skilled basketball players of various game roles are studied. In total 143 basketball players representing national teams of the strongest clubs of Russia, including the world champion and prize-winners of the Olympic games are surveyed. The control group consisted of 156 students not sportswomen. It was allocated codes and morphometric characteristics of structure of a constitution of sportswomen. It is shown that selection among highly skilled basketball players on role goes, first of all, on the total sizes of a body; to a lesser extent on omatotype and body proportions.

Key words: structure of a constitution, the basketball player, game roles.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.256.4: 611-018.74

ОЦЕНКА КОРРЕКЦИИ L-NAME И ГИПОЭСТРОГЕН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРЕПАРАТОМ ИМПАЗА

**А.С. Белоус¹, А.А. Арустамова²
М.В. Покровский¹, М.В. Корокин¹
О.С. Гудырев¹, В.С. Белоус¹**

¹⁾ Курский государственный
медицинский университет

²⁾ Белгородский государственный
университет

e-mail: a.s.belous@mail.ru

Моделирование L-Name (внутрибрюшинное введение N-нитро-L-аргининметилового эфира (L-Name) в дозе 25 мг/кг) и гипоэстроген-индуцированного дефицита оксида азота с помощью билатеральной овариэктомии у крыс приводило к развитию артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции. В условиях этих моделей были выявлены выраженные эндотелиопротективные и кардиопротективные свойства препарата импаза.

Ключевые слова: импаза, эндотелий, оксид азота, билатеральная овариэктомия, L-Name.

Введение. В современном мире артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов, повышающих инвалидизацию и смертность за счет таких грозных осложнений, как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и инсульт [4, 6]. В России распространенность АГ среди взрослого населения превышает 30 %. Наша страна занимает одно из первых мест в Европе по смертности от инсультов и ИБС [2, 3]. Одной из основных причин АГ является эндотелиальная дисфункция (ЭД) и в первую очередь – нарушение релаксационных свойств эндотелия [1, 7, 8, 11, 12].

Одним из возможных направлений в создании методов фармакологической коррекции артериальной гипертензии может явиться целенаправленное фармакодинамическое воздействие на коррекцию эндотелиальной дисфункции.

Целью настоящего исследования явилось изучение эндотелио- и кардиопротективных эффектов препарата импаза на моделях L-Name и гипоэстроген-индуцированного дефицита оксида азота.

Методика исследования. Для моделирования L-Name индуцированной эндотелиальной дисфункции осуществляли внутрибрюшинное введение N-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг белым крысам самцам линии Wistar массой 250-300 г в течение 7 дней, для моделирования гипоэстроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции белых крыс самок линии Wistar массой 250-300 г. наркотизировали этаминалом натрия (50 мг/кг) и проводили билатеральную овариэктомию.

Импазу (сверхмалые дозы антител к эндотелиальной NO-синтазе, смесь гомеопатических разведений C12+C30+C200, производства ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия) разводили в поилках из расчёта 1 таблетка на 100 мл воды. Крысы получали импазу в свободном доступе к питью с учётом объема потребляемой жидко-

сти 20 ± 3 мл/животное/сут. Группа с моделью дефицита оксида азота являлась контрольной. В исследовании использовалась так же группа интактных животных.

На модели L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции импазу вводили в течение 7 дней.

На модели гипоэстроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции после проведения билатеральной овариэктомии в течение 42 дней проводили фармакологическую коррекцию дефицита оксида азота введением импазы.

На 8 (на модели L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции) и на 43 (на модели гипоэстроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции) день эксперимента под наркозом (этаминал-натрия 50 мг/кг) на первом этапе исследования вводили катетер в левую сонную артерию, и регистрировали систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений. На втором этапе исследования вводили иглу в полость левого желудочка через верхушку сердца, для регистрации максимальной скорости сокращения ($+dp/dt$) и расслабления ($-dp/dt$). Измерения производились и обрабатывались посредством TSD104A и аппаратно-программного комплекса MP100, производства Biopac System, Inc., США.

Для изучения реактивности сосудистого русла при моделировании дефицита оксида азота регистрировали артериальное давление при эндотелийнезависимой и эндотелийзависимой вазодилатации. Эндотелийнезависимая вазодилатация осуществлялась посредством болюсного введения нитропруссид натрия (30 мкг/кг) в правую бедренную артерию, эндотелийзависимая – введением ацетилхолина (40 мкг/кг) [5]. Далее высчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) по формуле: $КЭД = SAД_{НП} / SAД_{AX}$, где SAД НП – площадь треугольника над кривой восстановления АД, причём точками меньшего катета являются точка максимального падения АД и точка выхода уровня АД на плато при проведении функциональной пробы с введением нитропруссид, SAД AX – площадь треугольника над кривой восстановления АД при проведении пробы с ацетилхолином, причём за меньший из катетов принимают разность между точкой окончания брадикардического кардиального компонента и точкой восстановления АД. Этот показатель отражает изменение реактивности сосудистого русла при моделировании дефицита оксида азота и позволяет оценить степень коррекции эндотелиальной дисфункции [9, 10].

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных проводили нагрузочные пробы: проба на адренореактивность (внутривенное введение адреналина гидрохлорида 1×10^5 моль/л, в дозе 0,1 мл/100 г) [7], нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей аорты на 30 с).

Достоверность изменений абсолютных параметров определяли разностным методом вариационной статистики с нахождением средних значений сдвигов (M), средней арифметической ($\pm m$) и вероятности возможной ошибки (p) по таблицам Стьюдента. Различия оценивали как достоверные при $p < 0,05$. Статистические расчёты проводились с использованием программы Microsoft Excel 7.0.

Результаты исследования. Блокада NO-синтазы при введении L-NAME вызывала развитие выраженной артериальной гипертензии.

В контрольной группе (крысы самцы) на фоне введения L-NAME происходило увеличение соотношения эндотелийнезависимой к эндотелийзависимой вазодилатации, при этом КЭД составлял $5,4 \pm 0,6$, в то время как у интактных крыс (самцы) он составил $1,1 \pm 0,1$. В группе животных, получавших импазу, КЭД приближался к значениям в группе интактных животных и составил $2,1 \pm 0,2$. (табл. 1).

На 43 сутки после проведения билатеральной овариэктомии у экспериментальных животных так же было выявлено развитие артериальной гипертензии (табл. 2).

В контрольной группе (крысы самки) происходило увеличение соотношения эндотелийнезависимой к эндотелийзависимой вазодилатации, при этом КЭД составлял $2,1 \pm 0,2$, в то время как у интактных крыс (самки) он составил $0,8 \pm 0,11$. В группе



животных, получавших импазу, КЭД приближался к значениям в группе интактных животных и составил $-1,1 \pm 0,1$. (табл. 2).

Таблица 1

Показатели артериального давления и коэффициента эндотелиальной дисфункции при моделировании и коррекции L-NAME индуцированного дефицита оксида азота

Группы животных	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	ЧСС, уд. в мин.	КЭД, у.е.
Интактные (крысы самцы)	$137,7 \pm 3,7^y$	$101,9 \pm 4,3^y$	$420,0 \pm 9,0$	$1,1 \pm 0,1^y$
Получавшие L-NAME (25 мг/кг) 7 дней (крысы самцы)	$190,3 \pm 6,7^*$	$145,0 \pm 3,9^*$	$428,0 \pm 11^*$	$5,4 \pm 0,6^{*y}$
Получавшие L-NAME + импаза (крысы самцы)	$184,3 \pm 7,0^*$	$136,7 \pm 6,5^*$	$417,1 \pm 13,1$	$2,1 \pm 0,2^{**}$

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, * – достоверное различие с группой интактных животных ($p < 0,05$); ** – достоверное различие с контрольной группой ($p < 0,05$), y – достоверное различие с группой введения импазы ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели артериального давления и коэффициента эндотелиальной дисфункции при моделировании и коррекции гипоэстроген-индуцированного дефицита оксида азота

Группы животных	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	ЧСС, уд. в мин.	КЭД, у.е.
Интактные (крысы самки)	$128,1 \pm 6,0^y$	$95,7 \pm 4^y$	$401,0 \pm 8,0$	$0,8 \pm 0,11^y$
Гипоэстрогенное состояние (контроль) (крысы самки)	$160,0 \pm 6,2^*$	$124,9 \pm 5,5^*$	$385,0 \pm 13,0$	$2,1 \pm 0,2^{*y}$
Гипоэстрогенное состояние + импаза (крысы самки)	$158,5 \pm 15,0^*$	$120,7 \pm 9,9^*$	$377,9 \pm 18,0$	$1,1 \pm 0,1^{**}$

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, * – достоверное различие с группой интактных животных ($p < 0,05$); ** – достоверное различие с контрольной группой ($p < 0,05$), y – достоверное различие с группой введения импазы ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о коррекции L-Name и гипоэстроген-индуцированного дефицита оксида азота препаратом импаза, при отсутствии существенного влияния на развитие артериальной гипертензии. Так же следует отметить, что применение препарата импаза в обоих случаях приближало КЭД к значениям в группе интактных животных.

На модели L-NAME индуцированного дефицита оксида азота при проведении пробы на адренореактивность в контрольной группе животных систолическое левожелудочковое давление оказалось значительно выше ($247,3 \pm 4,8$ мм рт. ст.) чем в группе интактных животных ($199,2 \pm 8,3$ мм рт. ст.). Препарат импаза снижал систолическое левожелудочковое давление до $211,1 \pm 10,2$ мм рт. ст. (табл. 3).

На модели гипоэстроген-индуцированного дефицита оксида азота при проведении пробы на адренореактивность в контрольной группе животных систолическое левожелудочковое давление так же оказалось значительно выше ($243,2 \pm 6,4$ мм рт. ст.), чем в группе интактных животных ($203,3 \pm 12,6$ мм рт. ст.). Препарат импаза при проведении данной пробы снижал систолическое левожелудочковое давление до $177,9 \pm 9,2$ мм рт. ст. (табл. 4).



Таблица 3

Влияние препарата импаза на функциональные возможности миокарда при проведении нагрузочных проб на фоне моделирования L-NAME индуцированного дефицита оксида азота (M±m, n=10)

Группа животных	Адренореактивность (мм рт.ст.)	Исчерпание миокардиального резерва (%)
Интактные самцы	199,2±8,3	83,6 %
L-NAME 25 мг/кг	247,3±4,8*	66,0 %*
L-NAME + импаза (крысы самцы)	211,1±10,2**	82,9 %**

Примечание: * – достоверное различие с группой интактных животных (p<0,05); ** – достоверное различие с контрольной группой (p<0,05), ^y – достоверное различие с группой введения импазы (p<0,05).

Таблица 4

Влияние препарата импаза на функциональные возможности миокарда при проведении нагрузочных проб на фоне моделирования гипоэстроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции (M±m, n=10)

Группа животных	Адренореактивность (мм рт.ст.)	Исчерпание миокардиального резерва (%)
Интактные самки	203,3±12,6 ^y	88,7%
Гипоэстрогенное состояние	243,2±6,4* ^y	67,9%* ^y
Гипоэстрогенное состояние + импаза (крысы самки)	177,9±9,2**	91,6%**

Примечание: * – достоверное различие с группой интактных животных (p<0,05); ** – достоверное различие с контрольной группой (p<0,05), ^y – достоверное различие с группой введения импазы (p<0,05).

В пробе на нагрузку сопротивлением рассчитывался показатель исчерпания миокардиального резерва, равный отношению прироста систолического левожелудочкового давления на 5 с пережатия аорты к приросту систолического левожелудочкового давления на 25 с пережатия аорты, выраженный в процентах.

На модели L-NAME индуцированного дефицита оксида азота в контрольной группе этот показатель составил – 66,0%, в группе интактных животных 83,6%, у животных, получавших препарат импаза данный показатель достоверно отличался от контрольной группы и был близок к значениям у интактной группы (82,9 %).

На модели гипоэстроген-индуцированного дефицита оксида азота в контрольной группе этот показатель составил – 67,9%, в группе интактных животных 88,7%. У животных, получавших препарат импаза, данный показатель достоверно отличался от контрольной группы и так же был близок к значениям у интактной группы (91,6%).

Таким образом, результаты исследования функционального состояния миокарда при проведении нагрузочных проб выявили отчетливое кардиопротективное действие импазы на модели L-Name и гипоэстроген-индуцированного дефицита оксида азота, выражающееся в снижении адренореактивности, предотвращении падения систолического левожелудочкового давления при проведении пробы на нагрузку сопротивлением по сравнению с контрольными животными.

Проведенные исследования обнаружили, что препарат импаза на модели L-Name и гипоэстроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции обладает эндотелио- и кардиопротективными свойствами.

Результаты исследования позволяют рекомендовать препарат импаза к широкому клиническому изучению у мужчин и у женщин (в постменопаузальный период).

Литература

1. Бабак, О.Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О.Я. Бабак, Ю.Н. Шапошникова, В.Д. Немцова // Украинський терапевтичний журн. – 2004. – №1. – С. 14-21.



2. Бажин, М.Н. Уральская кардиологическая концепция: Новое в изучении гипертонической болезни: дайджест / М.Н. Бажин. – В. Пышма: МО В.Пышма, 2000.-51 с.
3. Беленков, Ю.Н. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. – М.: ООО "Инсайт полиграфик", 2002. – 86 с.
4. Беленков, Ю.Н. Российское исследование по оптимальному снижению артериального давления (РОСА 2): два года наблюдения. Что в итоге? / Ю.Н. Беленков И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2005. – №6, ч. 1. – С. 4-14.
5. Галаган, М.Е., Широколова А.В., Ванин А.Ф. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо-и эндогенных источников// Вопр. мед. химии.- 1991. – Т. 37, № 1. – С. 67-70.
6. Гогин, Е.Е. Гипертоническая болезнь / Е.Е. Гогин – М.: Медицина, 1996 – 400 с.
7. Зодионченко, В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности / В.С. Зодионченко // Рус. мед. журн. – 2002. – №1. – С. 11-15.
8. Насонов, Е.Л. Маркеры активации эндотелия (тромбомодулин, антиген фактора Виллебранда и ангиотензинпревращающий фермент): клиническое значение / Е.Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкина // Клинич. медицина. – 1998. – Т. 70, №11. – С. 4-10.
9. Покровский, М.В. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М.В.Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г.Покровская и др. // Кубанский научно-медицинский вестник. Краснодар, 2006. №10. С.72-77.
10. Патент С 2 2301015 RU А 61 В5/02. Способ оценки эндотелиальной дисфункции / Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И. – № 2005113243/14; Заявл. 04.05.2005/17 Изобретения (Заявки и патенты). – 2007. – №17.
11. Orallo, F. The possible implication of trans-resveratrol in the cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption / F. Orallo, E. Álvarez, M. Camiña // Mol. Pharmacol. – 2002 – Vol. 61 – P. 294–302.
12. Shimokawa, H. Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis / H. Shimokawa // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1999. – Vol. 31. – P. 23–37.

CORRECTION OF L-NAME AND HYPOESTROGEN-INDUCED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION BY A PREPARATION IMPAZA

**A.S. Belous¹, A.A. Arustamova²
M.V. Pokrovsky¹, M.V. Korokin¹
O.S. Gudyrev¹, V.S. Belous¹**

¹⁾ *Kursk State
Medical University*

²⁾ *Belgorod
State University*

e-mail: a.s.belous@mail.ru

Modelling of L-Name (intraperitoneal introduction N-nitro-L-arginine methyl ether (L-NAME) unit-dose 25 mg/kg) and deficiency of hypoestrogen-induced nitrogen oxide by means of bilateral ovariectomy at rats led to development of an arterial hypertension and endothelial dysfunction. In the conditions of this model have been revealed expressed endothelioprotective and cardioprotective properties of a preparation impaza.

Key words: impaza, endothelium, nitrogen oxide, bilateral ovariectomy, L-Name.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДОЗОЗАВИСИМОГО ХАРАКТЕРА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ АТОРВАСТАТИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Т.В. Долженкова¹
В.И. Якушев¹
А.А. Арустамова²
Е.А. Бесхмельницына¹
О.С. Гудырев¹
А.С. Белоус¹

¹⁾ Курский государственный
медицинский университет

²⁾ Белгородский государственный
университет

e-mail: vladi-yakus@yandex.ru

В лаборатории кардиофармакологии НИИ Экологической медицины КГМУ проведено изучение противовоспалительной, эндотелиопротективной активности ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА редуктазы – аторвастатина в экспериментах на мышах и крысах. Полученные результаты позволили установить наличие у аторвастатина выраженной дозозависимой противовоспалительной активности. Наблюдается выраженная коррекция эндотелиальной дисфункции при применении аторвастатина в дозе 2,2 мг/кг. При этом применение аторвастатина в дозе 8,6 мг/кг не привело к достоверно более выраженному снижению коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД), по сравнению с дозой 2,2 мг/кг.

Ключевые слова: аторвастатин, эндотелий, воспаление.

Ведущим фактором этиопатогенеза болезней сердца и сосудов в настоящее время считается дисфункция сосудистого эндотелия [2, 9, 12, 15, 23].

Дисфункция эндотелия характеризуется дисбалансом вазоконстрикторной и дилататорной способности сосудов, обусловленной нарушением баланса между вазодилатирующими факторами: оксид азота (NO) и простаглицлин I₂α (ПЦ I₂α) и вазоконстрикторными – эндотелином-1 и ангиотензином-2 [7, 8, 9, 12, 13, 14].

Одной из причин, ведущих к развитию эндотелиальной дисфункции, является дислипидемия – повышение уровня атерогенных плазменных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [1, 4, 6].

По современным представлениям эндотелий является основной мишенью атерогенеза. Липиды в норме не проникают через интиму, но барьерная функция эндотелия изменяется под воздействием таких факторов риска, как курение, гиперхолестеринемия, гиперинсулинемия, артериальная гипертензия, старение, менопауза, а также под влиянием системных и локальных медиаторов воспаления и реактивных форм кислорода [1, 4, 8, 11, 14].

Общепринятыми препаратами для лечения и профилактики коронарных болезней сердца атеросклеротического генеза, а также таких осложнений поражения сосудов как инфаркт миокарда и инсульт являются статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы) [1].

В последние годы появилось много данных о плеiotропных эффектах статинов, которые реализуются через липидзависимые механизмы, такие как: 1) улучшение функции эндотелия, что в итоге ведет к повышению вазодилатирующей способности периферических и коронарных сосудов и вызывает антиишемический эффект; 2) антипротеолитическое действие; 3) предотвращение развития болезни Альцгеймера и деменции сосудистого генеза; 4) противовоспалительные свойства и др. [1, 14].

Так, получены данные о противовоспалительном действии статинов на модели коллагенового артрита у мышей [1]. При этом установлено, что симвастатин в дозе 40 мг/кг существенно снижает тяжесть артрита, снижает выраженность воспалительной инфильтрации синовиальной оболочки суставов. В эксперименте было установлено, что флувастатин, не оказывая существенного влияния на уровень липидов, может ослаблять действие таких стимуляторов воспаления, как лейкотриен В₄ и фактор активности тромбоцитов (ФАТ) [1]. В 1999 году было установлено, что флувастатин и



симвастатин существенно ингибировали Анг-2, индуцированную секрецию интерлейкина-6 (ИЛ-6), что сопровождалось снижением уровня С-реактивного белка (СРБ) – важного маркера воспаления. На модели асептического воспаления, вызываемого инъекций экстракта из ирландского мха было показано, что профилактический пероральный прием симвастатина за 1 ч до инъекции уменьшает выраженность отека на 48% [1, 8].

В этой связи, целью настоящего исследования явилось изучение дозозависимой противовоспалительной активности аторвастатина на модели асептического воспаления, эндотелиопротективных его эффектов при L-NAME-индуцированном дефиците оксида азота в эксперименте.

Методика исследования. Исследование противовоспалительной активности аторвастатина в опытах на мышах. Опыты проводились на белых лабораторных мышах массой 20-30 г. Воспалительный процесс моделировали путем введения флогистика (0,02 мл 4% раствора формальдегида) под ладонный апоневроз лапки мыши. В эксперименте были использованы следующие группы животных: 1) контрольная (n=10) – под апоневроз левой задней лапки мыши вводили 0,02 мл 4% раствора формальдегида, в правую лапку вводили 0,02 мл физиологического раствора за 4 часа до выведения из эксперимента; 2) аторвастатин (n=10) – 20 мг/кг; 3) аторвастатин (n=10) – 10 мг/кг; 4) аторвастатин (n=10) – 5 мг/кг. Аторвастатин вводили перорально в виде раствора из расчета 0,1 мл на 10 г. массы животного за 12 часов и за час до введения флогистика. Спустя 4 часа после введения флогистика на пике воспаления животных выводили из эксперимента путем наркотизирования диэтиловым эфиром. Противовоспалительное, антифлогистическое действие оценивали путем расчета ингибирующего эффекта исходя из средних значений процента прироста массы отечной лапки по отношению к массе интактной в контрольной и опытной группах животных по формуле: $(\Delta M_k - \Delta M_o) \times 100 / \Delta M_k$, где ΔM_k – прирост массы лапки у контрольной группы в%; ΔM_o – прирост массы лапки у опытной группы в%.

Исследование эндотелиопротективной активности аторвастатина в опытах на крысах. Опыты проводились на белых крысах самцах линии Wistar массой 200 – 250 г. Для моделирования эндотелиальной дисфункции N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводился внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг/сут. В эксперименте были использованы следующие группы животных: 1) интактные (n=10) – внутрижелудочное введение 1% крахмального раствора в дозе 10 мл/кг в течение 7 суток, 2) контрольные (n=10) – внутрибрюшинное введение L-NAME в дозе 25 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 суток, 3) аторвастатин (n=10) – 2,2 мг/кг (в пересчете с 5 мг/кг у мышей по формуле Улановой), 4) аторвастатин (n=10) – 8,6 мг/кг (в пересчете с 20 мг/кг у мышей по формуле Улановой). Исследуемый препарат вводили внутрижелудочно, за 30 минут до введения L-NAME, один раз в день в течение 7 суток.

На 8 день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряют непрерывно посредством датчика TSD104A и аппаратно-програмного комплекса MP100, производства Biopac System, Inc., США. Помимо измерения АД проводили ряд функциональных тестов с последующей оценкой изменения параметров гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС) в ответ на внутривенное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного (ЭЗВД) [14], а также изменения параметров гемодинамики в ответ на внутривенное введение раствора нитропрусида натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного (ЭНВД) [9].

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД), представляющему собой отношение площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение НП (ЭНВД) к

площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение АХ (ЭЗВД) [10]. Для моделирования L-Name индуцированной эндотелиальной дисфункции осуществляли внутрибрюшинное введение N-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг белым крысам самцам линии Wistar массой 250-300 г в течение 7 дней.

Достоверность изменений абсолютных параметров определяли разностным методом вариационной статистики с нахождением средних значений сдвигов (M), средней арифметической ($\pm m$) и вероятности возможной ошибки (p) по таблицам Стьюдента. Различия оценивали как достоверные при $p < 0,05$. Статистические расчёты проводились с использованием программы Microsoft Excel 7.0.

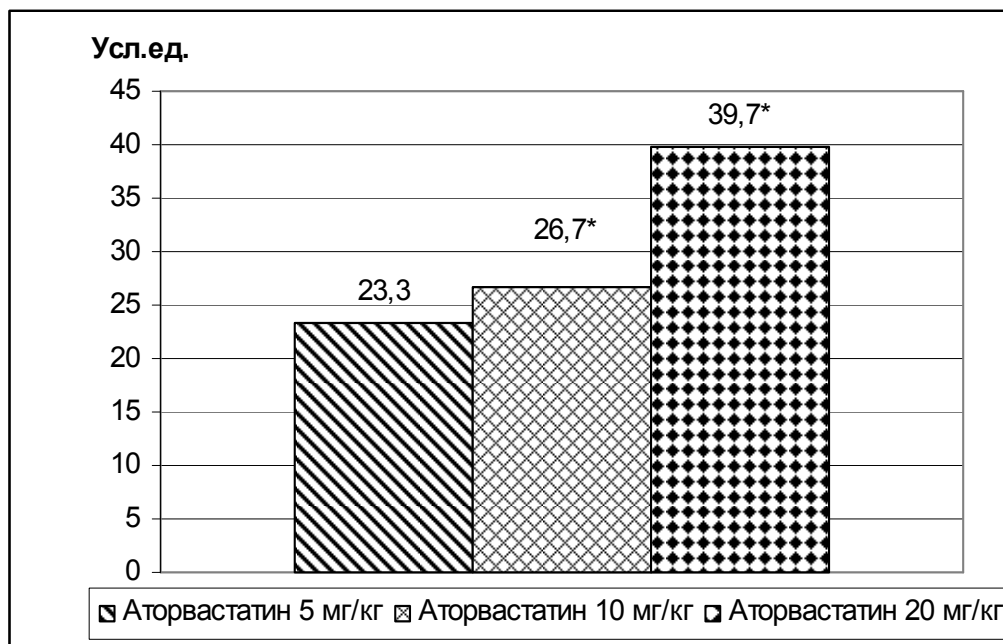


Рис. 1. Антифлогистическое действие аторвастатина в дозах 5, 10, 20 мг/кг при моделировании асептического воспаления у мышей (0,02 мл 4% раствора формальдегида под апоневроз левой задней лапки) по значению ингибирующего эффекта.

Примечание: *- $p < 0,05$ – в сравнении с аторвастатином 5мг/кг.

Результаты исследования. Результаты исследования противовоспалительного действия аторвастатина в опытах на мышах. Согласно дизайну исследования, в контрольной группе животных воспаление моделировали путем введения флогистика (0,02 мл 4% раствора формальдегида) под апоневроз левой задней лапки мыши за 4 часа до выведения животных из эксперимента.

Аторвастатин (Липтонорм®, ОАО «Фармстандарт лексредства») в дозах 5, 10, 20 мг/кг вводили внутривенно за 12 и за час до введения флогистика.

По протоколу, спустя 4 часа после введения флогистика наркотизированных животных выводили из эксперимента. Противовоспалительное (антифлогистическое) действие исследуемых доз аторвастатина представлено на рис. 1.

Установлено, что аторвастатин обладает выраженным дозозависимым эффектом при данной модели патологии.

Влияние исследуемых доз аторвастатина на исходные показатели артериального давления у наркотизированных крыс с моделированием L-NAME-индуцированной патологии представлены на рис.2.

Обнаружено, что аторвастатин не предотвращал развития выраженной гипертензии, и значения САД и ДАД были достоверно выше соответствующих значений интактных животных во всех сериях экспериментов (рис. 2).

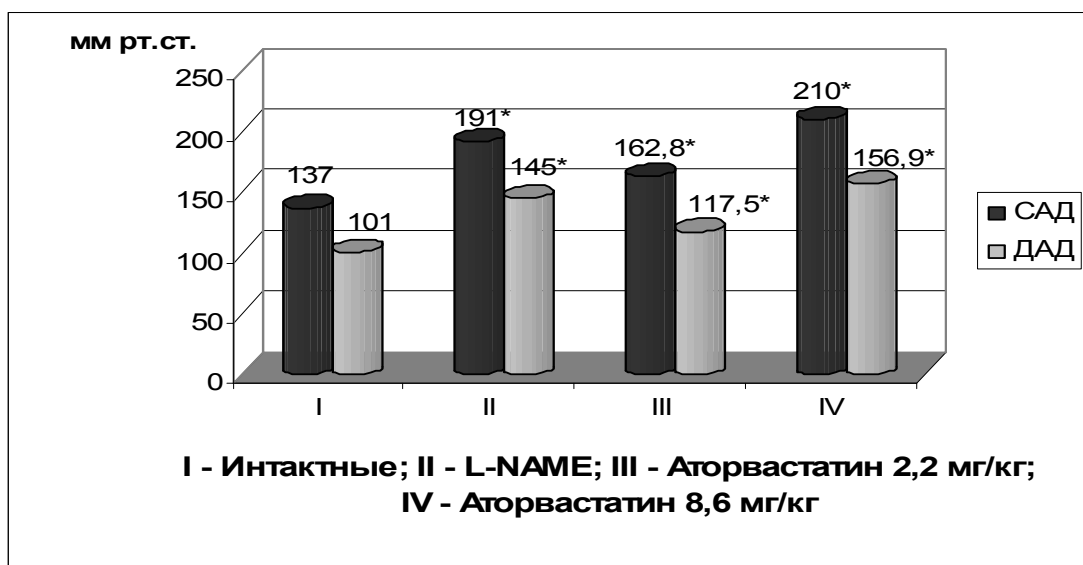


Рис. 2. Влияние аторвастатина в дозах 2,2 мг/кг и 8,6 мг/кг на АД систолическое и АД диастолическое при моделировании L-NAME (25 мг/кг внутривенно, однократно в течение 7 дней) индуцированного дефицита NO
Примечание: * – $p < 0,05$ – в сравнении с интактными.

Коэффициент эндотелиальной дисфункции. На рис. 3 представлены результаты функциональных проб на эндотелийзависимое (ацетилхолин 40 мкг/кг в/в) и эндотелийнезависимое (нитропруссид 30 мг/кг в/в) расслабление сосудов у животных с L-NAME индуцированной патологией на фоне лечения исследуемыми препаратами с последующим расчетом КЭД. Установлено, что аторвастатин в дозе 8,6 мг/кг снижает КЭД до $2,7 \pm 0,3$, в дозе 2,2 мг/кг до $2,8 \pm 0,5$.

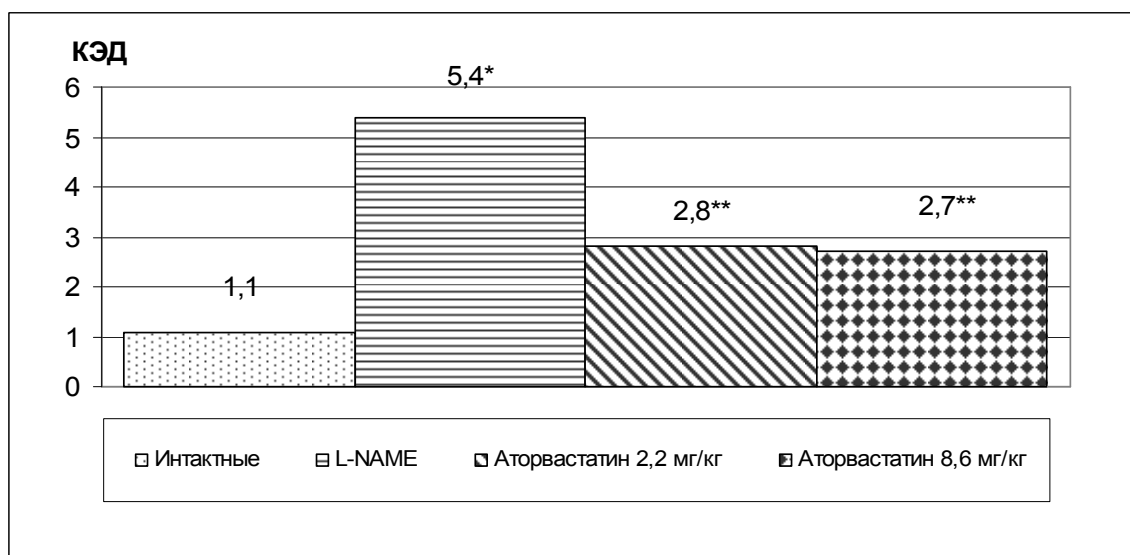


Рис. 3. Влияние аторвастатина в дозах 2,2 мг/кг и 8,6 мг/кг на коэффициент эндотелиальной дисфункции при моделировании L-NAME (25 мг/кг внутривенно однократно в течение 7 дней) индуцированного дефицита NO.

Примечание: * – $p < 0,05$ – в сравнении с интактными, ** – $p < 0,05$ – в сравнении с L-NAME.

Обращает на себя внимание, что аторвастатин в исследуемых дозах приводил к достоверному снижению КЭД на фоне L-NAME-индуцированной патологии. Однако по сравнению со значением КЭД у животных, получавших аторвастатин в дозе 2,2 и 8,6 мг/кг, не выявлено его достоверных различий, что свидетельствует об отсутствии у данного препарата дозозависимого эффекта.

Обсуждение результатов. В настоящее время для коррекции состояний, сопровождающихся воспалительными процессами, эндотелиальной дисфункцией, перспективными считаются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы, обладающие кроме гиполипидемического, плейотропным, противовоспалительным и эндотелиопротективным эффектами, так как одними из главных механизмов, лежащих в основе эндотелиальной дисфункции, является снижение продукции и биодоступности NO при одновременном повышении уровня ЛОНП и ЛНП, снижении ЛВП и выбросе медиаторов воспаления [1, 13, 17].

Образование оксида азота в эндотелии зависит от сродства субстрата – L-аргинина и фермента эндотелиальной NO-синтазы. ЛОНП и ЛНП способны вызывать разобщение этого биохимического процесса, тем самым, приводя к его дефициту, а повышение локально действующих медиаторов воспаления вызывает повышение образования таких свободных радикалов, как супероксид-анион, который взаимодействуя с оксидом азота с образованием пероксинитрита, а он в свою очередь ответственен за нитрование тирозина, за общее и перманентное повреждение тканей за счет окисления гидроксильным радикалом, а также за развитие атеросклероза. NO и пероксинитрит способны препятствовать развитию атеросклероза, но при наличии атеросклероза развивается токсический эффект из-за накопления пероксинитрита в атеросклеротической бляшке [5, 14, 15, 16, 17].

Поэтому, стратегией понижения уровня и прогрессирования атеросклероза, вызванного указанными явлениями, заключается в использовании статинов с целью сохранения NO-индуцированных сигнальных путей в сосудах [1, 5, 7, 14].

Препарат, изученный в рамках данного исследования, обладая широким спектром фармакологических эффектов, оказывает мощное положительное влияние на основные звенья патогенеза различных заболеваний, связанных с такими процессами как дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, дисфункция сосудистого эндотелия и успешно используется в качестве средства комплексной терапии и профилактики атеросклероза и его осложнений.

Антивоспалительные эффекты аторвастатина могут быть осуществляться как посредством угнетения актин-обусловленной полимеризацией мембран, так и воздействием на интегрин-адгезирующие молекулы, а также снижением продукции провоспалительных цитокинов [1].

Указанные факты подтвердились в лаборатории кардиофармакологии НИИ Экологической медицины Курского государственного медицинского университета при изучении эндотелиопротективной, кардиопротективной, противовоспалительной активности широкого диапазона доз препарата аторвастатин (Липтонорм®, ОАО «Фармстандарт лексредства»).

Результаты исследования свидетельствуют о наличии у аторвастатина выраженного противовоспалительного эффекта, при этом он прямо пропорционален дозе препарата и максимален у мышей в дозе 20 мг/кг при двукратном введении согласно описанной методике.

Полученные результаты позволяют констатировать выраженную коррекцию эндотелиальной дисфункции при применении аторвастатина (Липтонорм®, ОАО «Фармстандарт лексредства»). При этом использование аторвастатина в дозе 2,2 мг/кг считается более целесообразным, так как нет достоверно более выраженного снижения КЭД при применении дозы 8,6 мг/кг. Значение КЭД в группе животных, получавших аторвастатин в дозе 2,2 мг/кг составило $2,8 \pm 0,5$; в группе животных, получавших аторвастатин в дозе 8,6 мг/кг, данный показатель составил $2,7 \pm 0,3$. В заключение можно сказать, что выяснение роли и конкретных механизмов взаимного влияния воспаления и дислипидемии в патогенезе эндотелиальной дисфункции, представляет не только теоретический интерес, но и несомненную практическую значимость. Рассмотренные выше и другие аспекты этой проблемы могут служить основой для разработки соответствующих профилактических и терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение или устранение отмеченных нарушений — одного из ведущих факторов этиопатогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы.



Литература

1. Атрощенко, Е. С. Плейотропные эффекты статинов: новый аспект действия ингибиторов ГМГ-КоА-Редуктазы / Е. С. Атрощенко // Медицинские новости – 2004 -№3 – С. 59-66.
2. Гранник, В. Г. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств / В. Г. Гранник, Н. Б. Григорьев. – М.: Вузовская книга, 2004. – 360 с.: ил.
3. Гурбанов, К. К. Сравнительная оценка антиишемического действия верапамила на разных моделях ишемии миокарда / К. К. Гурбанов // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т.54, №4. – С. 21-23.
4. Климов, А. Н., Липопротеины, липопротеиндеми и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – Л., 1984. – 166 с.
5. Маколкин, В. И. Артериальная гипертензия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Маколкин // Рус. мед. журн. – 2002. – Т.10, № 19. – С. 862-864.
6. Марков, Х. М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система / Х. М. Марков // Успехи физиол. наук. – 2001. – Т. 32. – № 3. – С. 49-65.
7. Марков, Х. М. Простаноиды и атеросклероз / Х. М. Марков // Патологическая физиология. – №1. – 2004. – С. – 2-8.
8. Марков, Х. М. Сосудистые эффекты липопротеинов и оксид азота: клеточные и молекулярные механизмы / Х. М. Марков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – №3. – С. 2-7.
9. Покровский, М. В. Новый взгляд на коррекцию эндотелиальной дисфункции / М. В. Покровский // Российский журнал иммунологии. – 2006. – Т.9. – С. 60-61.
10. Репин, А. Н. Оценка кардиопротективного действия эмоксипина при тромболитической реперфузии миокарда / А. Н. Репин // Кардиология. – 1994. – Т. 3, № 34. – С. 4-7.
11. Соболева, Г. Н. Состояние эндотелия при артериальной гипертензии и других факторах риска атеросклероза (обзор литературы-2) / Г. Н. Соболева // Тер. арх. – 1999. – № 7. – С. 80-83.
12. Böger, R. H. Dietary L-arginine reduces the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits—comparison with lovastatin / R. H. Böger // Circulation 1997 Vol.96. – P. 1282–1290.
13. Frisbee, J. C. Impaired NO-dependent dilation of skeletal muscle arterioles in hypertensive diabetic obese Zucker rats / J. C. Frisbee // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2001. – Vol.281. – P. H1304–H1311.
14. Herbst, U., Hydroxynonenal induces dysfunction and apoptosis in cultured endothelial cells / U. Herbst // J. Cell. Physiol. – 1999.-Vol. 181. -P. 295-303.
15. Landmesser, U., Pharmacological approaches to improve endothelial repair mechanisms / U. Landmesser // Circulation – 2004 – Vol. 109, N 21, suppl. 1. – P. II29-133.
16. Taniyama, Y., Complex multiplication of abelian varieties and applications to number theory / Y. Taniyama // Hypertension. – 2003. – Vol. 42, N 6. – P. 1075–1081.
17. Vladimirova-Kitova, L. D. Asymmetric dimethylarginine--mechanisms and targets for therapeutic management / L. D. Vladimirova-Kitova // Folia Med. – Plovdiv. 2008; Vol.50, № 1. – P.12-21.

RESEARCH OF ADDICTED TO A DOSE CHARACTER OF ANTI-INFLAMMATORY AND ENDOTHELIOPROTECTIVE EFFECTS OF ATORVASTATIN IN EXPERIMENT

T.V. Dolzhenkova¹

V.I. Yakushev¹

A.A. Arustamova²

E.A. Beshmelnitsyna¹

O.S. Gudyrev¹

A.S. Belous¹

¹⁾ *Kursk State Medical University*

²⁾ *Belgorod State University*

e-mail: vladi-yakus@yandex.ru

Studying is spent to laboratories of cardiofarmacology scientific research institute of Ecological medicine anti-inflammatory, endothelioprotective activity of inhibitor of 3-gidroksi-3-metilglutaril-CoA reductase – atorvastatin in experiments on mice and rats. The received results have allowed to establish presence at atorvastatin expressed dependent on a dose anti-inflammatory activity. The expressed correction endothelial dysfunction at application of atorvastatin in a dose of 2,2 mg/kg. Thus application of atorvastatin in a dose 8,6 mg/kg has not led to authentically more expressed decrease of quotient of endothelial dysfunction, in comparison with a dose of 2,2 mg/kg.

Key words: atorvastatin, an endothelium, an inflammation.

ТЕПЛОВАЯ ТРАВМА: КЛИНИКА, МОРФОЛОГИЯ, СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ

В.А. Марковская
Т.В. Павлова

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: markovskaya@bsu.edu.ru

В статье изложены данные о влиянии повышенной температуры окружающей среды, что ведет к напряжению и функциональным сдвигам в ряде органов и систем человека, а длительное ее воздействие – к развитию ряда заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой и нервной систем, вплоть до развития инвалидности и летального исхода. Рекомендованная при остром и хроническом перегреве схема профилактики и лечения значительно снижает риск развития шоковых реакций.

Ключевые слова: шок, гипертермия, патология.

Введение. В процессе жизнедеятельности все контингенты людей сталкиваются с неблагоприятным воздействием температурных факторов внешней среды. Одной из основных причин снижения работоспособности и заболеваемости в регионах является повышенная температура рабочей среды. В таких условиях находятся космонавты, летчики, спортсмены, рабочие горячих цехов, шахтеры, повара и т.д. Помимо этого, это люди, проживающие в аридных зонах с нагревающим микроклиматом, а также в условиях жаркого лета в средней полосе. Влияние повышенной температуры наблюдается и в быту (баня, сауна).

При вышеперечисленных ситуациях люди подвергаются воздействию тепла как однократно, так и в течение длительного периода. Важно, что некоторые категории людей в условиях нарушенной нормотермии должны не только выжить, но и выполнять крайне напряженную работу. Особо следует подчеркнуть, что неблагоприятный эффект тепловой травмы проявляется не только во время действия повышенной температуры, но и обладает последствием [3, 4, 6, 7].

Влияние повышенной температуры окружающей среды ведет к напряжению и функциональным сдвигам в ряде органов и систем человека, а длительное ее воздействие – к развитию ряда заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой и нервной систем, вплоть до развития инвалидности и летального исхода [1, 2, 3, 6, 8].

Перед нами стояли следующие **цели**: изучить патоморфологические показатели при гибели людей в результате тепловой травмы для их объяснения и предупреждения, выявить функциональные сдвиги в организме человека при работе в условиях тепловой нагрузки, в эксперименте на животных определить морфофункциональные особенности кратковременной и длительной адаптации к теплу, а также повреждение тканей и органов, как при острой и хронической тепловой травме, так и в периоде последствий, а также возможные способы ее коррекции.

Материалы и методы исследования. По архивам судебно-медицинских бюро г. Донецка и Луганска изучены протоколы вскрытий и аутопсийный материал 55 умерших в результате тепловой травмы. С целью изучения патогенеза тепловой травмы проведены исследования на 54 физически здоровых добровольцах (студенты, спортсмены), которые выполняли физическую нагрузку в тепловой камере, при температуре 48-59° С. В условиях смоделированной тепловой травмы изучены материалы от 368 мышей, 315 крыс, 21 кролика и 14 собак.

В работе использовались морфометрические, функционально – физиологические, биохимические и статистические методы исследования. Для электронной микроскопии полутонкие и тонкие срезы готовили на ультратомах LKB-111 и LKB-1Y (Швеция). Материал просматривался в трансмиссионных электронных микроскопах: JEM-100 С (Япония) и Philips-400 М (Голландия). Для сканирующей электронной микроскопии образцы изготавливались по общепринятой методике и просматривались в электронном микроскопе Philips-501 (Голландия).



Для моделирования тепловой травмы испытуемые помещались в тепловую камеру с температурой воздуха 48-50° С и относительной влажностью 50% на 30 мин где они выполняли работу по поднятию груза весом 10 кг на 1 м с ритмом 30 раз в минуту с чередованием работы и отдыха. При этом проводились следующие измерения: степень гипертермии путем измерения ректальной и кожной температур с помощью медицинского электротермометра, потоотделения по методу Минора и кожного электросопротивления с помощью прибора «Элита-1», мышечной силы и кистевой выносливости динамометром Подобы, скорости зрительно-моторной реакции на простой и дифференцированный раздражители. Состояние сердечно-сосудистой системы определялось при помощи исследования частоты пульса, а также систолического и диастолического давления, функции легких при помощи частоты и глубины дыхания, резерва объема вдоха и выдоха, жизненной емкости и максимальной вентиляции легких.

Опыты на животных проводились в тепловой камере при тепловых режимах: 28, 38 и 48° С от 5 до 300 мин и от 1 до 60 дней в зависимости от тепловой экспозиции и вида животных. Кроме того. Изучался период последствий до 2-х месяцев. Изучена поведенческая реакция животных, масса тела до и после опыта, степень гипертермии и мышечная температура. При всех температурных режимах животных забивали для последующего морфологического изучения. Исследованию подвергались печень, почки, легкие, миокард, головной мозг, скелетная мускулатура.

В опытах на крысах проводили биохимическое исследование крови. При этом изучались уровни содержания мочевины, креатинина, альбумина, глобулинов, лактата, пирувата, Na⁺ и K⁺ в эритроцитах и плазме крови, аланиновых ферментов, ПОЛ в мембранах эритроцитов, газовый состав и рН крови.

Кроме того, на основании результатов проведенных исследований разработаны и осуществлены в эксперименте методы медикаментозной коррекции тепловой травмы. Так, после острого перегрева собакам вводились следующие препараты: дисоль, токоферол, эуфилин, гидрокортизон, унитиол, новокаин, тиосульфат натрия. При хроническом перегревании мышам перед перегреванием вводили антиоксиданты (токоферол).

Результаты исследования и их обсуждение. При анализе протоколов вскрытий людей, погибших в результате тепловой травмы, нами выявлено, что все случаи можно разделить на группы: тепловая травма, возникшая при различных катастрофах (аварии в шахтах, на производстве, пожары), которая носит острый характер и тепловая травма, возникающая у людей хронически подвергавшихся воздействию тепла. При острой тепловой травме причиной смерти людей является гиповолемический шок, в основе которого лежит нарушение кровообращения в микроциркуляторном русле, проявляющиеся в полнокровии мозгового слоя почек, печени, легких, головного мозга. Кроме того, наблюдался стаз, сладж-феномен, а также диапедезные кровоизлияния. Следует также отметить наличие отека головного мозга и легких. При хронической тепловой травме острое нарушение кровообращения утяжеляет картину, формирующуюся под влиянием хронической тепловой травмы: застойное полнокровие, повреждение структур вплоть до некроза нефроцитов, кардиомиоцитов, гепатоцитов.

Для выяснения патогенеза тепловой травмы нами был проведен эксперимент на добровольцах: спортсмены, студенты вузов, горноспасатели, выполнявшие физическую нагрузку в тепловой камере, при температуре 48-50° С. Показано, что при сочетании тепловой и физической нагрузок происходило значительное напряжение всех систем. Так, при изучении системы терморегуляции отмечалось повышение ректальной температуры с 37,3±0,2° С до 39,1±0,2°С, а также кожной и аксиллярной температур. Происходило эффективное потоиспарение до 419±45 мл/мин и возрастание теплопродукции с 1,1±0,7 до 12,1±0,5 ккал/мин. Частота дыхания увеличивалась с 17,0±1,2 до 21,0±1,5. Потребление кислорода с 298±47 до 462±73 мл/мин. При исследовании сердечно-сосудистой системы выявлено, что частота пульса возрастала с 69±2,9 до 137±4,1 уд/мин, а систолическое и диастолическое давление оставалось неизменным. Кистевая мышечная сила несколько снижалась при достоверном возрастании зрительно-моторных реакций.

Большинство изучаемых показателей возвращались к исходным данным через 30 мин, исключение составляли лишь частота пульса, мышечная сила, а также уменьшенное потребление кислорода при возросшем уровне выделения углекислоты.

Для подтверждения полученных на добровольцах сведений, а также изучения морфогенеза тепловой травмы было проведено ее моделирование на лабораторных животных: кроликах, собаках, линейных мышах и крысах при различных по времени и мощности тепловых режимах.

Нами показано, что в органах и тканях срочная адаптация к теплу начала формироваться уже через 115 мин после начала нагревания при температуре 38° С, и одним из первых при этом реагировало микроциркуляторное русло печени, что проявлялось в увеличении площади сосудов, заполненных эритроцитами с $1,8 \pm 0,5$ до $3,7 \pm 0,3$, а затем и сердца. В этих органах мы также наблюдали увеличение поверхности обмена клеток капилляров за счет ультраструктур. Все эти изменения являются проявлением срочной адаптации к теплу, в ответ на развившуюся гемическую и тканевую гипоксию. Через 15-30 мин нагрева животных подобные изменения происходили и в микроциркуляторном русле почек, легких, головного мозга. Полнокровия сосудов мы не наблюдали лишь в мышечных тканях.

Через 30 мин перегрева в ядрах гепатоцитов, а затем и в клетках других изучаемых органов и тканей, мы находили изменения, характерные для активизации синтеза белка: увеличение доли эухроматина, образование перихроматиновых гранул, расширение ядерных пор, увеличение размеров ядрышек и наличие в них вакуолей. Помимо этого, наблюдалось расширение цистерн эндоплазматического ретикулума, числа митохондрий, а также, в почках, окаймленных пузырьков и апикальных вакуолей. Этот процесс протекал на фоне значительно повышенной температуры тела у всех видов животных.

По мере увеличения продолжительности нагревания при 38°С можно проследить, что между 30 и 180 мин наряду с закреплением адаптации к теплу проявлялись и признаки повреждения клеток, что по-видимому, является следствием развивающейся тепловой гипоксии и повреждающего действия на органы и ткани повышенной температуры тела. Равновесие между этими двумя процессами крайне шаткое, что приводило к гибели животных на всех этапах тепловой экспозиции, начиная с 30 мин перегрева. К 300 мин полнокровие большинства изучаемых органов, за исключением легких, сменялось ишемией, наблюдался резкий скачек альтеративных процессов, ректальная температура повышалась до $39,1 \pm 0,3$ °С и наступала фаза истощения, что приводило к смерти большинства животных.

Однако, при повторных тепловых экспозициях при 38°С по 180 мин в день, мы снова выявляли нарастание адаптационных процессов, что можно характеризовать как развитие длительной тепловой адаптации или акклиматизации. Этот процесс характерен лишь для 3-7 дней перегрева, в дальнейшем же опять значительно возрастала доля альтеративных процессов, что в конечном итоге приводило к гибели животных.

При тепловом воздействии 28°С в течении 30 дней выявлена хорошо выраженная физиологическая акклиматизация к теплу, на что указывало отсутствие в этой группе летальности животных, увеличение их массы на 5%. Кожная, ректальная и внутримышечная температуры достоверно не отличались от контрольной группы. Составляющие морфологическую основу адаптации изменения ультраструктур были сходны с кратковременной, однако выражены в большей степени и, кроме того, к ним добавлялись и новые. Так, в клетках проксимальных канальцев почек наблюдалась значительная гиперплазия пиноцитозных везикул и митохондрий. Содержание последних увеличивалось и в кардиомиоцитах. Ядра гепатоцитов и альвеолоцитов увеличены в размере, а в части из них происходило выпячивание края в цитоплазму, что свидетельствовало об их высокой синтетической активности. Помимо этого, в терминальных и респираторных отделах легких наблюдалась гипертрофия альвеолоцитов и клеток эпителия бронхов, а также расширение просвета бронхов.

Однако, даже при таком перегреве мы наблюдали дистрофические изменения в части нефроцитов, гепатоцитов и нейронов. Выявленные как при 28, так и при 38°С



перегреве альтернативные процессы носили инфильтрационный генез, в основе которого лежало изменение активного мембранного транспорта с нарушением $K^+ - Na^+$ насоса, приводящее к повышению внутриклеточного осмотического давления, следствием чего становилось набухание и отек клеток, вплоть до развития некроза. Изменения в нефроне почек приводило к нарушению работы почечного фильтра, на что косвенно указывало увеличение содержания как креатинина, так и мочевины в крови крыс. Из белковых фракций происходило лишь увеличение доли γ -глобулинов, что можно трактовать как возрастание пропускной способности клеток. Выявлена также положительная динамика содержания в крови аланиновых ферментов, что косвенно указывает на развитие застойных процессов в печени, органе, стоящем на втором месте при оценке повреждения тканей. Остальные органы и ткани можно распределить в следующей последовательности: легкие, мозг, миокард, скелетные мышцы.

Иная морфологическая картина была получена нами вследствие воздействия на животных 48-50°C тепловой экспозиции, оцененной нами как «шоковая». Время перегрева здесь было различным в зависимости от их вида и составляло от 15 до 60 мин. Все животные теряли в массе 5-7%, что происходило в результате обезвоживания. Ректальная температура мышей превышала 42°C при снижении кожной, что свидетельствовало в пользу гипертермии, несовместимой с жизнью, так как при этой температуре происходит денатурация белка. И действительно: все мыши погибали в эксперименте или сразу после него. Выживаемость крыс составляла 50%, а собак – 100%. При этом почки, печень, легкие носили картину «шоковых» органов.

Полученные на крысах биохимические данные свидетельствуют о повышении содержания креатинина с $0,066 \pm 0,05$ до $0,112 \pm 0,01$ ммоль/л, а мочевины – с $4,97 \pm 0,54$ до $7,750 \pm 0,56$ ммоль/л. Количество лактата возросло с $1,200 \pm 0,14$ до $2,797 \pm 0,23$ ммоль/л, пирувата – с $0,098 \pm 0,01$ до $0,165 \pm 0,10$ ммоль/л. Кроме того, состояние отяжелялось резким возрастанием проницаемости мембран эритроцитов, являющимся признаком начинающегося гемолиза клеток, что было отмечено и электронномикроскопически, следствием чего явилось возрастание содержания K^+ в плазме при уменьшении его количества в эритроцитах.

В сердце мы наблюдали скопление жидкой крови в полостях сердца с резким обеднением капилляров эритроцитами. Отсутствие клеток крови нами также было выявлено в скелетной мускулатуре. Функционально на низкую активность мышечной ткани указывала пониженная температура икроножных мышц.

В головном мозге нами выявлено венозное полнокровие. В отдельных участках наблюдались кровоизлияния, чередующиеся с ишемией.

Следовательно, при перегреве животных при 48-50°C мы находили все патологические критерии шока.

Одним из важнейших моментов в проблеме тепловой травмы является период последствий. Так, большинство животных в связи со значительными повреждениями органов и тканей не имело возможности к реадaptации после теплового повреждения. При сравнении острого и хронического перегрева восстановление лучше происходило при первом. Следует отметить, что как в эксперименте, так и в лечебной практике не следует проводить параллели между биохимическими и морфологическими данными, поскольку первые уже возвращались к норме, а другие в этот период только становились на путь регенерации.

При изучении органов и тканей на фоне медикаментозной коррекции при остром перегреве уже через сутки нами была отмечена активизация адаптационных процессов, чего не наблюдалось в других группах. Так, при этом снижалась агрегация тромбоцитов и эритроцитов, уменьшалась площадь диапедезных кровоизлияний, была выше сохранность сосудов. Все это способствовало уменьшению вероятности развития ДВС – синдрома. Помимо этого, значительно уменьшался отек тканей, развитие дистрофических и некробиотических процессов в них, расширялась площадь сосудов и бронхов. Следует отметить также улучшение водно-солевого обмена и противотоксического эффекта препаратов.

Применение токоферола при хронической тепловой травме значительно адаптирует микроциркуляторное русло к отягощающим факторам внешней среды и способствует уменьшению гипоксических реакций, и как следствие этого, сохранности органов и тканей путем стабилизации мембран и активизации адаптогенных процессов. Все это свидетельствует в пользу применения данного препарата как корректора хронической тепловой травмы в экстремальных условиях [4, 5, 6, 8].

Таким образом, при влиянии тепловой травмы происходит напряжение всех органов и систем организма с возможным срывом тепловой адаптации. Рекомендованная при остром и хроническом перегреве схема профилактики и лечения значительно снижает риск развития шоковых реакций.

Литература

1. Биохимические и морфологические аспекты теплового воздействия / Д.А. Колесников [и др.] // Достижения супрамолекулярной химии и биохимии в ветеринарии и зоотехнии : Междунар. науч.-практ. конф., 22-25 сентября 2008 г. – М., 2008. – С. 124-130.
2. Павлова, Т.В. Особенности развития шока при тепловой травме. / Т.В. Павлова, Л.А. Павлова, В.А. Марковская // Патогенез. – 2006. – №3. – С.66-69.
3. Павлова, Т.В. Особенности развития сердечно-легочной недостаточности при тепловом шоке. / Т.В. Павлова, В.А. Марковская // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2009. – Т. 8, №2. – С. 474-476.
4. Павлова, Т.В. Морфогенез шока при тепловой травме / Т.В. Павлова, В.А. Марковская // Материалы всероссийской конференции с международным участием. – СПб.: ООО «Типография «Береста», 2009. – С. 245-246.
5. Павлова, Т.В. Особенности повреждения почек при тепловом стрессе / Т.В. Павлова, В.А. Марковская // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, №1. – С. 44-46.
6. Чвырев, В.Г. Тепловой стресс // В.Г. Чвырев, А.Н. Ажаев, Г.Н. Новожилов. – М.: Медицина, 2000. – 296 с.
7. Dexamethasone induces a heat-stress response that ameliorates the conformational consequences on antithrombin of L-asparaginase treatment. *J Thromb Haemost.*/ D. Hernández-Espinosa[et al.] – 2009 Jul;7(7):1128-33. Epub 2009 Apr 27.
8. Lynn, B.M. Fluid replacement and heat stress during exercise alter post-exercise cardiac haemodynamics in endurance exercise-trained men. *J Physiol.* // B.M. Lynn, C.T. Minson, J.R. Halliwill. – 2009 Jul 15;587(Pt 14):3605-17. Epub 2009 Jun 2.

HEAT INJURY: CLINICS, MORPHOLOGY, METHODS OF CORRECTION

V.A. Markovskaya

T.V. Pavlova

*Belgorod
State
University*

e-mail: markovskaya@bsu.edu.ru

The article presents data on the effect of high ambient temperature, which leads to stress and functional changes in the number of human organs and systems, and the duration of its impact – to the development of several diseases of the respiratory, cardiovascular and nervous systems, until the development of disability and fatal outcome. Recommended for acute and chronic overheating circuit prevention and treatment significantly reduces the risk of shock reactions.

Key words: shock, hypothermia, pathology.



УДК 615.9:615.099:591.2

ВЛИЯНИЕ ОКСИЭТИЛИРОВАННОГО КСИЛИТА НА НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЙ ОБМЕН ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ПОДОСТРОГО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

В.И. Евдокимов¹
В.А. Телегин²

¹⁾ *Белгородский
государственный
университет*

²⁾ *Управление Роспотребнадзора
по Белгородской области*

e-mail: safonova2@yandex.ru

Был изучен нейромедиаторный статус экспериментальных крыс в процессе адаптации к длительному (1,5 месяца) токсическому действию оксиэтилированного ксилита марки Л-655-2-100, а также значение сдвигов нейромедиаторного обмена для прогнозирования состояний предпатологии. Было установлено, что ксенобиотик в дозах 1/10 и 1/100 LD₅₀ в головном мозге ингибирует активность дофамин-, норадренэргических и адренэргических медиаторных систем, в печени, наоборот, повышает их активность. Л-655-2-100 в исследованных дозах приводит к активации серотонин- и ГАМК-эргической медиаторной системы. Динамика показателей нейромедиаторного обмена свидетельствует о специфической реакции различных нейромедиаторных систем, направленных на мобилизацию восстановительных синтезов и обеспечение гомеостатической функции.

Ключевые слова: токсикология, ксенобиотик, метаболизм нейромедиаторов, гомеостаз.

Особое внимание в наше время приобретает проблема адаптации человека к меняющейся среде. Гомеостаз обеспечивает защитно-приспособленные реакции организма, в которых наряду с нервной системой значительная роль отводится и эндокринной. Адаптация к различным воздействиям невозможна без соответствующих изменений метаболизма. Между тем обмен веществ регулируется гормонами. Следовательно, гормональную регуляцию можно охарактеризовать как перестройку в обмене веществ, адекватную изменениям внешней среды [1]. Необходимость одновременного и совместного изучения реакции организма на стресс гипоталамо-гипофизарно-адреналового, тиреоидного комплексов объясняется не только особой ролью эффекторных гормонов в регуляции ключевых процессов жизнедеятельности и управлении срочным и долговременными адаптационными реакциями организма, но и сложным взаимодействием упомянутых систем на различных уровнях их организации в условиях нормы и патологии.

Целью работы является изучение влияния сложных смесей модифицированных этоксилатов алкилфенолов и эпоксидсодержащих полиоксипропиленполиолов на гормональный статус теплокровных животных.

Материалы и методы. Влияние этоксилатов алкилфенолов и эпоксидсодержащих полиоксипропиленполиолов изучалось на белых крысах популяции Вистар массой 200-210 г. в условиях подострого опыта. Животные подвергались пероральному воздействию водных растворов ксенобиотиков в 1/10, 1/100, 1/1000 ДЛ₅₀ на протяжении 1,5 месяца. Количество животных в экспериментальных и контрольных группах составили 10-12 особей.

Изучены состояние и динамика гормонального статуса экспериментальных животных под влиянием модифицированных этоксилатов алкилфенолов и полиоксипропиленполиолов марки Лапроксида. В конце подострого опыта определяли гормоны желез внутренней секреции и тканевые гормоны радиоиммунологическими методами. Исследовали содержание соматотропина (СТГ), тиреотропина (ТТГ), кортикотропина (АКТГ), фоллитропина (ФСГ), лютропина (ЛТ), прогестерона (ПГ), тироксина (Т₄), трийодтиранина (Т₃), тестостерона (ТС), пролактина (ПЛ), кальцитонина (КТ), инсулина, глюкогана, метаболитов арахидоновой кислоты – простагландинов ПГЕ₁, ПГЕ₂, ПГЕ; простаглицлина-6-кето-ПГФ_{1a}, лейкотриенов С₄, В₄.



Результат и их обсуждение. Результаты исследований показали, что синтетические детергенты оказывали сходное действие на состояние гормонального статуса. Они нарушали динамику СТГ, Т₃, Т₄, ТТГ, инсулина, глюкозы, глюкагона, ЛТ, КТ, АКТГ, ФСГ и не оказывали влияния на содержание ПЛ и ПГ. Испытуемые вещества повышали содержание в сыворотке крови глюкагона, Т₃, Т₄, АКТГ, глюкозы, ФСГ; снижали содержание инсулина, кальцитонина, ТТГ, ЛТ, ТС; не влияли на количество ПГ и ПЛ (табл. 1).

Таблица 1

Влияние модифицированных этоксилатов алкилфенолов и полиоксипропиленполиолов марки Лапроксиды на гормональный статус экспериментальных животных в подостром опыте (1/100 ДЛ₅₀)

Показатели	Контроль	Вещества, М ± m		
		Л-303	АФМ 9-10(03)	АФ 9-12СН
Т ₃ (мк ЕД/мл)	0,89±0,06	1,79±0,03*	1,53±0,12*	1,78±0,14*
Т ₄ (мк ЕД/мл)	62,50±4,08	85,74±1,79*	83,84±2,63*	96,04±2,50*
Инсулин (мк ЕД/мл)	46,60±2,77	26,15±1,63*	23,17±1,56	34,80±2,15*
Кальцитонин (мк ЕД/мл)	47,10±2,87	31,42±1,54*	28,20±1,63*	33,51±1,86*
АКТГ(пг/мл)	39,42±3,26	160,70±12,32*	195,42±10,40*	183,62±13,20*
ТТГ (мк ЕД/мл)	10,91±1,38	6,30±0,43*	5,82±0,36*	6,15±0,24*
Глюкоза (пг/мл)	3,68±0,29	6,12±0,26*	5,57±0,28*	4,95±0,33*
ФСГ (miv/ml)	28,79±2,54	46,35±3,74*	39,85±2,16*	42,33±1,85*
ПЛ (miv/ml)	3084,21±560,80	2837,41±485,62	2796,22±478,82	2625,71±450,80
ЛТ (мк ЕД/мл)	4,3±0,35	2,43±0,26*	2,74±0,30*	2,58±0,32*
Глюкагон (нмоль/мл)	208,69±14,35	274,80±12,62*	295,72±16,53*	263,90±9,17*
ПГ (моль/мл)	24,52±3,47	21,18±4,25*	19,63±2,74	22,36±1,86
ТС (мк ЕД/мл)	0,76±0,034	0,53±0,025*	0,58±0,04*	0,55±0,023*
СТГ (нг/мл)	19,43±1,49	10,25±1,34*	11,17±0,96*	12,62±0,87*

Примечание: * – различия с контролем достоверные, p<0,05.

Анализ обнаруженных сдвигов гормонального статуса позволяет судить о неспецифической реакции организма на воздействие токсических факторов и отражает состояние защитно-приспособительных механизмов, в которых большая роль принадлежит гипоталамусу, щитовидной железе и надпочечникам. Исследования показывают реакцию этих систем на субтоксическое воздействие модифицированных этоксилатов алкилфенолов и эпоксидсодержащих полиоксипропиленполиолов, свидетельствующую об активации эрготропной функции организма.

Изучение воздействия веществ на метаболизм арахидоновой и линолевой кислот проведено радиоиммунологическими методами. Арахидоновая кислота является основным субстратом перекисного окисления липидов (ПОЛ) в простагландины и лейкотриены, можно предположить опосредованное влияние модифицированных этоксилатов алкилфенолов и эпоксидсодержащих полиоксипропиленполиолов на метаболизм этих физиологически активных веществ.

Результаты исследований показали, что Лапроксид-303, модифицированные этоксилаты алкилфенолов АФМ 9-10(0,3), АФ 9-12СН оказывали существенное влияние на содержание простагландинов и лейкотриенов. Они повышали в плазме крови уровень ПГЕ₁, ПГЕ₂, 6-кето-ПГФ_{1a}, лейкотриена В₄ и снижали уровень лейкотриена С₄ и ПГФ_{2a} (табл. 2).



Обнаруженные изменения в содержании простагландинов и лейкотриенов свидетельствует об активизации под воздействием веществ фосфолипазы А и монооксигеназы. Такого рода метобалические эффекты исследуемых веществ подтверждают их мембранотропное действие и свидетельствует о многообразии периферических проявлений [2, 3]. Как известно, основными эффектами простагландинов группы Е являются: расширение гладкой мускулатуры сосудов, бронхов, гипотензивное действие, активация натрийуреза, торможение воспаления в тканях, ингибирования агрегации тромбоцитов. Снижение содержания лейкотриенов может свидетельствовать о блокировании механизмов развития немедленной гиперчувствительности у животных [2].

Таблица 2

Влияние модифицированных этоксилатов алкилфенолов и Лапроксидов на содержание тканевых гистогормонов под воздействием 1/100 ДЛ₅₀

Показатели	Контроль	Вещества, М ± m		
		Л-303	АФМ 9-10(03)	АФ 9-12СН
ПГЕ ₂ (пг/мл)	1862,9±137,7	3846,5±170,2*	3726,2±154,8*	3586,7±195,3*
ПГЕ ₁ (пг/мл)	3880,3±180,6	6573,4±196,5*	5963,8±205,34*	5127,9±205,2*
ПГЕ _{2a} (пг/мл)	16,62±0,62	9,46±0,53*	10,28±0,36*	1151±0,43*
ПГЕ (нмоль/мл)	276,3±14,85	723,4±18,6*	810,13±27,5*	796,4±38,2*
6-кето-ПГF _{1a} (пг/мл)	6,30±0,44	12,43±0,79*	13,52±0,64*	10,27±0,37*
Лейкотриен В ₄ (пг/0,5мл)	12,25±0,35	17,10±0,86*	16,38±0,66*	17,09±0,74*
Лейкотриен С ₄ (пг/0,3мл)	160,7±8,28	115,6±7,25*	105,36±8,2*	118,63±9,4*
Примечание:* – различия с контролем достоверные, p<0,05.				

Выводы. Обобщая приведенные выше материалы, можно прийти к выводу, что воздействие детергентов сопровождается сдвигами на всех уровнях эндокринной системы, направленных на создание оптимальных условий для повышения сопротивляемости организма экспериментальных животных. К ним относятся изменения функциональной деятельности системы гипоталамус-гипофиз-корковое вещество надпочечников, активности щитовидной железы, половых гормонов, симпатoadреналовых структур [3]. Изменение в динамике содержания простагландинов, простацклинов и лейкотриенов отражают существенное напряжение защитно-приспособительных механизмов. Действие Лапроксидов и модифицированных этоксилатов алкилфенолов на гормональный статус имеет сходный характер. Общим как для одной, так и для другой группы веществ является их влияние на состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и тиреоидную системы. В большинстве случаев наблюдали снижение функции желез внутренней секреции. Полученные результаты подтверждают глубокие нарушения гормонального статуса организма под влиянием данных исследуемых групп органических сложных смесей.

Литература

1. Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами / Жуков В.И.[и др.]. – Харьков: Торнадо, 2000. – 394 с.



2. Простые и макроциклические эфиры: Научные основы охраны водных объектов / Жуков В.И. [и др.] – Харьков: Торнадо, 2000. – 437 с.

3. Этиология и патогенетические механизмы модельного атерогенеза / И.А. Григорова [и др.]. – Харьков: РИП «Оригинал», 1997. – 254 с.

EFFECT OF OXYETHYLIC XYLOSE ON NEUROTRANSMITTER METABOLISM IN TEST ANIMALS UNDER SUBACUTE TOXICOLOGIC EXPERIMENT

V.I. Evdokimov¹
V.A. Telegin²

¹ *Belgorod
State University*

² *Belgorod region administration
of sanitary and consumption
inspectorate*

e-mail: safonova2@yandex.ru

It was investigated neurotransmitter status in test rats in the process of adaptation to long-lasting (1,5 month) toxic effect of oxyethylic xylose L-655-2-100 and significance of neurotransmitter metabolism shifts in prognosis for prepathologic states. It was established, that xenobiotic in doses 1/10 and 1/100 LD₅₀ in brain inhibits activity of dophamin-, norepinephrine- and epinephrine-ergic transmitter system, in liver, on the contrary, it increases its activity, it also leads to promotion of serotonin- and GABA – ergic transmitter system. Assay of neurotransmitter metabolism indices under toxic effect of L-655-2-100on organism indicates to specific responses of different neurotransmitter systems direct to mobilization of reduced syntheses and supply of homeostatic function.

Key words: toxicology, xenobiotics, neurotransmitter metabolism, homeostasis.



СТОМАТОЛОГИЯ

УДК 616.314-76,613

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛАСТИЧНЫХ ПОЛИМЕРОВ В ПРАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ТРАНСВЕРЗАЛЬНЫХ АНОМАЛИЙ ОККЛЮЗИИ

И.П. Рыжова¹
С.И. Бурлуцкая²
В.Ю. Денисова²
А.С. Яцун³

¹⁾ *Белгородский государственный университет*

²⁾ *Курский государственный медицинский университет*

³⁾ *Юго-западный государственный университет*

e-mail: ostom-kursk@rambler.ru

Статья посвящена тематике ортодонтического лечения сужения бокового участка зубного ряда верхней челюсти у детей в раннем сменном прикусе. Рассматривается возможность использования термопластических полимеров в качестве материала для конструирования лечебного аппарата с регуляторами дозированного давления. Изложены результаты математического моделирования. Проведен сравнительный анализ клинических наблюдений по применению лечебных аппаратов в клинике с использованием термопластических полимеров с памятью формы.

Ключевые слова: перекрестная окклюзия, сужение бокового участка зубного ряда, термопластические полимеры, память формы, регулятор дозированного давления.

По научным данным во всех регионах России наблюдается увеличение числа зубочелюстных аномалий [2, 5, 6, 7]. Среди всех аномалий зубочелюстной системы перекрестная окклюзия–аномалия зубных рядов в трансверзальном направлении, занимает далеко не последнее место. Уровень распространенности перекрестной окклюзии по данным разных авторов составляет от 0,3 до 5,9% от всех аномалий окклюзии [3, 9, 10].

В настоящее время среди съемных лечебных аппаратов в ортодонтической практике находят применение конструкции, базис которых изготовлен из традиционных материалов. Это, как правило, акриловые полимеры и стоматологические сплавы металлов [4, 5]. Такие конструкции экономичны, имеют простую и доступную технологию изготовления. Но, по данным ряда исследователей, такие конструкции имеют и ряд существенных недочетов: недостаточная прочность при статическом изгибе, низкая удельная вязкость, приводящая к поломке аппарата, достаточно выраженная усадка. Остаточный мономер, характерный для акриловых полимеров, способствует возникновению аллергических реакций, нарушению микрофлоры полости рта [1, 6, 8]. Кроме того, необходимо учитывать, что при изготовлении ортодонтических аппаратов используются помимо базисных полимеров другие конструкционные материалы, такие как: металлические винты, пружины, толкатели и т.д. Зачастую, применение активных ортодонтических аппаратов, создают большую постоянную нагрузку на подлежащие ткани зубочелюстной системы ребенка, что вызывает болевые ощущения, и как следствие-отказ от лечения [1, 7, 8].

С развитием материаловедения и появлением в стоматологии ассортимента термопластических базисных полимеров, открывается новая возможность конструирования

лечебных аппаратов с использованием таких уникальных физико-механических свойств, как высокая эластичность и высокая прочность, полное отсутствие в своем составе мономера [2, 7, 9, 10].

Как известно, правильный выбор конструкции протеза определяет контролируемую и дозированную нагрузку сопровождаются концентрацией напряжений на конкретную область зубочелюстной системы, при этом сводит к минимальному побочному влиянию конструкции на ткани протезного ложа. Предупреждение возникновения излишних напряжений в тканях протезного ложа имеет существенное значение для прогнозирования функциональных результатов лечения и сохранения биологических структур. Очевидно, что распределение напряжения между опорными элементами протезного ложа под лечебным аппаратом в ответ на нагрузку осуществляется неравномерно и зависит от многих факторов, таких как: величины, направления и места приложения силы, состояния пародонта опорных зубов, слизистой оболочки беззубой части челюсти, и безусловно – материала самой конструкции. Решение задачи равномерного распределения жевательной нагрузки под воздействием конструкции зубного протеза должна осуществляться комплексно. В дополнении к клиническим подходам биомеханическая оценка позволяет более надежно судить, какая лечебная тактика приводит к меньшему риску и более эффективному и пролонгированному результату.

Математическое исследование биомеханики ортодонтических съемных аппаратов и их влияния на напряженно-деформированное состояние в челюстно-лицевой области и позволит осуществить выбор тех конструкций, которые обеспечат наиболее физиологичное перераспределение жевательной нагрузки между всеми подлежащими структурами в полости рта, обеспечивая тем самым нормальное функционирование зубочелюстной системы в целом [1, 9].

Цель исследования – провести клинико-экспериментальное обоснование применения термопластических полимеров в лечении больных с сужением зубной дуги на верхней челюсти.

Материалы и методы исследований. Для реализации поставленной цели, нами была предложена конструкция лечебного аппарата (положительное решение на патент 12010107107/14) для лечения сужения зубной дуги на верхней челюсти без металлических элементов, основанная на эластичных свойствах конструкционного материала. В работе использовались термопластические полимеры: «Dental D» Италия, «Acry-Free» Израиль. «Dental D» на основе полиоксиметилена. Этот материал характеризуется эластичностью, высокой усталостной прочностью к динамическим знакопеременным нагрузкам. «Acry-Free» – безмономерный эластичный, высокопрочный полимер, позволяющий изготавливать достаточно тонкие и изящные конструкции.

Для изучения функционального эффекта лечебных аппаратов, выполненных из полимеров разной степени эластичности в сравнительном аспекте использовался метод конечных элементов.

Физическое моделирование проводилось с помощью программного пакета Solid Works, включающего в себя утилиту для исследования напряженно-деформированного состояния сложных конструкций COSMOS Works. Была создана твердотельная трехмерная модель челюсти, позволяющая учитывать возможные изменения и перемещения в зубном ряду под воздействием оказанной аппаратом нагрузки, рис. 1.

В результате моделирования получены эпюры напряженно-деформированного состояния модели аппарата, показывающие распределение нагрузок в объеме конструкции, которую разделили на маленькие сегменты и в каждой точке сегмента измеряли функцию жесткости.

В клинической практике было проведено обследование, лечение и динамическое наблюдение 11 пациентов с патологией сужения челюстей.

Для этого были сформированы три группы пациентов в возрасте 7-9 лет со схожей клинической ситуацией: практически с одинаковой степенью одностороннего сужения бокового отдела верхнего зубного ряда. В первой группе, применялись традиционные аппараты с базисом из акриловой пластмассы «Редонт» с металлическими расширяющими винтами, опорно-удерживающими кламмерами и секторальным распилом. Винт активировался один раз в неделю на 1/4 оборота при шаге винта 0,5 мм. Во второй

группе использовались – аппараты выполненные из материала «Dental D»; в третьей группе применяли– аппараты «Acry-Free». В процессе работы осмотр проводился каждый месяц, с расчетом контрольных моделей с интервалами в 1 – 3 – 6 месяцев. Для контроля корпусного перемещения боковой группы зубов были проведены измерения гипсовых моделей по методике Бурлуцкой С.И. [3].



Рис. 1. Трехмерная модель верхней челюсти с установленным аппаратом

Результаты исследований. В результате экспериментального моделирования аппарата, с учетом физико-механических свойств конструкционного материала, предназначенного для исправления аномалийной формы костной ткани челюсти, и в тоже время, щадящего воздействия на мягкие ткани протезного ложа было установлено, что для снижения величины нагрузки на слизистую оболочку полости рта необходимо применять демпфирующие элементы.

В зависимости от эластичности конструкционного материала оптимальным является размещение 2-3 элементов дозирования нагрузки. Основываясь на данных, полученных в результате математического моделирования, был сконструирован ортодонтический аппарат на верхнюю челюсть с регуляторами дозированной нагрузки в виде гибкой пружины, выполненными одновременно из того же материала, что и сам аппарат. Регуляторы дозированной нагрузки расположены в области премоляров причинного бокового участка зубного ряда верхней челюсти параллельно небному шву.

Аппарат изготавливался на преформированной модели. Для разобщения прикуса использовались окклюзионные накладки с отпечатками зубов – антагонистов на стороне правильного смыкания зубных рядов. На причинной стороне окклюзионные накладки не имели отпечатков зубов – антагонистов. Результаты измерений по зависимости значений приложенной силы и выявленной деформации отражены на рис. 2.



Рис. 2. Значение силы давления аппарата в зависимости от деформации в области регуляторов дозированной нагрузки аппарата

В экспериментальных исследованиях было проведено изучение по применению разного количества элементов регуляции давления, рис. 3.

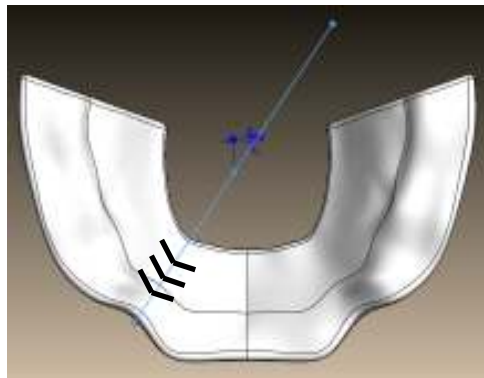


Рис. 3. Схема размещения регуляторов дозирования нагрузки в аппарате

Введение каждого дополнительного элемента (размерами 4x1 мм) для регулирования нагрузки снижало краевую нагрузку в среднем на 20-30%. Однако, введение элементов ограничивается площадью протезного ложа, расстоянием между регуляторами и его параметрами.

По результатам практического применения аппаратов для лечения сужения зубного ряда верхней челюсти, выполненных из материалов с разными физико-механическими свойствами, нужно отметить, что пациентов первой группы приходилось назначать на прием чаще, чем в других группах. Так как была необходимость в активации винта. Кроме того, процесс адаптации у пациентов этой группы проходил более продолжительный срок и вызывал дискомфортные ощущения в процессе пользования. Из-за нарушения дикции, один ребенок в этой группе не активно носил аппарат в школьное время, что негативно сказалось на этом этапе лечения.

У пациентов других групп этих трудностей не возникало. Адаптационный период прошел значительно быстрее, чем в первой группе.

При осмотре через месяц использования конструкциями, пациенты первой группы предъявляли жалобы на недостаточную фиксацию аппаратов. Все аппараты первой группы нуждались в легкой коррекции.

При изучении контрольных моделей спустя месяц, были получены следующие цифры: расширение суженного участка верхней челюсти у пациентов первой группы составило, в среднем, $0,3 \pm 0,1$ мм. Измерение контрольных моделей во второй и третьей группах на данный срок, выявило одинаковую динамику в виде расширения суженного участка челюсти в среднем на $0,7 \pm 0,1$ мм.

Через три месяца при расчете контрольных моделей была выявлена положительная динамика изменений. Во всех группах получены положительные результаты: в первой группе расширение узкого участка челюсти составило, в среднем $0,8 \pm 0,1$ мм. Во второй группе расширение составило в среднем $1,1 \pm 0,1$ мм. В третьей группе показатели были в среднем, $1,0 \pm 0,1$ мм. Нужно отметить, что пациенты третьей группы предъявляли жалобы на некоторую степень болезненности в области регулятора дозированной нагрузки. Появилась необходимость ослабить давление в этой области аппарата, что послужило поводом для внесения коррекций в аппарат в виде дополнительного регулятора давления.

При измерении контрольных моделей через шесть месяцев у пациентов первой группы полученные средние показатели составили $1,4 \pm 0,1$ мм. У пациентов второй группы измерения были в среднем, $2,1 \pm 0,2$ мм. У пациентов третьей группы показатели в среднем составили $1,9 \pm 0,2$ мм.

После расчетов положения моляров нужно отметить, что в первой группе пациентов наблюдалось более выражено изменение осевого наклона зубов в области сужения челюстей. Во второй и третьей группах можно констатировать в большей степени



корпусное перемещение боковой группы зубов, что является более эффективным функциональным результатом.

Заключение. Опираясь на данные, полученные в результате математического моделирования, был разработан, обоснован и предложен к применению ортодонтический аппарат для устранения сужения верхнего зубного ряда, изготовленный из термопластического полимера, обладающего памятью формы, с регуляторами дозированной нагрузки, выполненного из того же эластичного конструкционного материала. Аппарат был применен в практической работе. Благодаря эластичным свойствам конструкционного материала, оказалось возможным исключить металлические элементы из конструкции аппарата и эффективно воздействовать на устранение сужения зубных рядов при лечении перекрестной окклюзии в раннем сменном прикусе. Сравнительные результаты клинической работы показали преимущество использования термопластических полимеров для конструирования ортодонтических лечебных аппаратов. Адаптационный период прошел значительно быстрее, в сравнении с традиционным аппаратом. Базис аппаратов, изготовленных из термопластических полимеров с памятью формы, значительно тоньше, благодаря физико-механическим свойствам данных материалов, что положительно сказывается на функции звукообразования и общем комфорте при пользовании, не вызывает раздражающего действия на слизистую оболочку полости рта и имеет более эстетические параметры.

Полученные результаты математических расчетов и клинические данные свидетельствуют, что предложенный аппарат позволяет получить более высокие результаты лечения по срокам и качеству адаптации пациентов в сравнении с традиционным лечением патологии сужения зубного ряда, при этом требует значительное снижение трудозатрат.

Литература

1. Адаптационные реакции зубочелюстной системы пациентов при протезировании / А.И. Волошин [и др.] // Российский стоматологический журнал. – М.: Медицина. – 2004. – №1. – С.4-8.
2. Бронников, В.В. Модель системы «протез – протезное ложе» для исследования съемных протезов с литым базисом // Количественные методы в диагностике и планировании лечения стоматологических заболеваний. – Кемерово, 1982. – С. 113 – 118.
3. Бурлуцкая, С.И. Врачебная тактика в активном и ретенционных периодах ортодонтического лечения: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М. 2007. – 38 с.
4. Влияние протезов различных конструкций на опорные ткани протезного ложа / Э.С. Каливрадзиян [и др.] // Зубной техник. – 2001. – №2. – С.39-41.
5. Выбор базисных пластмасс для ортопедического лечения больных пародонтитом на основании оценки адгезионной способности микроорганизмов / С.Д. Арутюнов [и др.] // Стоматология. – 2002. – Т. 81, №4. – С.32-41.
6. Гаврилов, Е.И. Ортопедическая стоматология. 5 изд., перераб. и дополн. :учебная литература для студентов стоматологических институтов) /Е.И.Гаврилов, А.С.Щербаков. – М.: Медицина, 1984. – 576 с.
7. Гаврилов, Е.И. Протез и протезное ложе / Е.И. Гаврилов [и др.]. – М.: Медицина, 1979. – 264 с.
8. Голиков, В.Ф. Отказ от пользования съемными протезами / В.Ф. Голиков. – М.: Медицина, 1985. –65 с.
9. Каливрадзиян, Э.С. Лечение сужения и укорочения зубных рядов съемным ортодонтическим аппаратом с использованием эластичного базисного полимера / Э.С.Каливрадзиян, С.И.Бурлуцкая, Насер Х. Али // Журн. теорет. и практ. медицины. – Воронеж, 2004.– Т.2, №1.–С. 690-780.
10. Слабковская, А.Б. Трансверзальные аномалии окклюзии. Этиология, клиника, диагностика, лечение: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 38 с.
11. Трегубов, И.Д. Обоснование к применению современных полимерных материалов в клинике ортопедической стоматологии и ортодонтии. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2007. – 38 с.



APPLICATION OF ELASTIC POLYMERS IN PRACTICE OF TREATMENT OF TRANSVERZAL ANOMALIES OCCLUSION

I.P. Ryzhova¹
S.I. Burlutskaya²
V.Y. Denisova²
A.S. Yatsun³

¹⁾ *Belgorod State University*

²⁾ *Kursk State Medical University*

³⁾ *South – West State University*

e-mail: ostom-kursk@rambler.ru

The paper discusses orthodontic treatment of children with narrowed lateral area of upper jaw dentition in the period of early removable occlusion. It considers the possibility of using thermoplastic polymers to make therapeutic devices with graduated pressure controls. The results of mathematical modeling are provided. The paper presents comparative analysis of clinical observation related to therapeutic devices which use thermoplastic polymers with shapememory.

Key words: cross, narrowing of a lateral site of dental lines, thermoplastic polymers, memory of the form, a regulator of dosed out pressure



УДК 616.314

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕФЕКТОВ И ДЕФОРМАЦИЙ ЗУБНЫХ РЯДОВ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ПОТЕРЕЙ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ РАЙОННЫХ ЦЕНТРОВ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

С.Н. Гонтарев^{1,2}
О.А. Саламатина²

¹⁾ *Белгородский
государственный
университет*

²⁾ *МУЗ «Детская
стоматологическая
поликлиника», г. Белгород*

e-mail: oksana_bs@mail.ru

В статье изложены результаты исследования распространенности дефектов зубных рядов у детей и подростков Белгородской области. Раннее удаление временных и постоянных зубов является этиологическим фактором формирования деформаций зубных рядов, а также наряду с развитием морфологических и функциональных нарушений ведет к изменениям речевой эстетики и артикуляции. Данные о распространенности и структуре дефектов зубных рядов определяют показания к лечению и объем лечебно-профилактических мероприятий в исследуемом регионе.

Ключевые слова: раннее удаление зубов, зубочелюстные аномалии.

Раннее удаление временных и постоянных зубов наиболее часто в результате осложненного кариеса является существенным этиологическим фактором формирования деформаций зубных рядов, а также наряду с развитием морфологических и функциональных нарушений ведет к изменениям речевой эстетики и артикуляции [1, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

В связи с ростом организма детей и подростков, структурные и функциональные нарушения в зубочелюстной системе развиваются за короткое время. Эти отклонения необратимы и не поддаются саморегуляции, так как в патологический процесс вовлекаются все новые звенья артикуляционной цепи. Причиной нарушения функционального равновесия чаще всего являются зубы и нервно-мышечный аппарат [9].

Результаты исследования распространенности дефектов зубных рядов у детей и подростков отличаются значительной вариабельностью и составляют от 5,45% до 49,69% в зависимости от исследуемого региона [1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

Изучение частоты преждевременной потери зубов и морфологических особенностей дефектов зубных рядов является актуальным и необходимо для определения объема и планирования оказания ортопедической помощи нуждающимся в ней детям и подросткам, проживающим в Белгородском регионе.

Материал и методы. В ходе проведенного в 2010 г. исследования нами было обследовано 1892 ребенка в возрасте 3-15 лет, посещающих школы и детские дошкольные образовательные учреждения районных центров Белгородской области: г.Губкин – 549 детей, п.Прохоровка – 665 детей, г.Грайворон – 678 детей.

Обследованные дети были разделены на 4 возрастные группы в соответствии с этапами формирования прикуса временных и постоянных зубов (Персин Л.С., 2004 – [5]): 3-5 лет – сформированный прикус временных зубов; 6-9 лет – ранний сменный прикус; 10-12 лет – поздний сменный прикус; 13-15 лет – начало формирования прикуса постоянных зубов.

При выполнении работы были использованы принципы и технологии исследования, по методике рекомендованной ВОЗ (1997) [2]. Исследование проводилось с применением специально разработанных нами индивидуальных клинико-статистических анкет, созданных по образцу стандартных карт ВОЗ. Клиническое обследование осуществлялось в соответствии с общепринятым стандартным протоколом обследования (Персин Л.С., 2004 – [5]), в соответствии с международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ – 10). Нами учитывались только дефекты зубных рядов, обусловленные преждевременной потерей зубов, а не их физиологической сменой.

Статистически результаты проведенного нами эпидемиологического исследования обрабатывали с помощью индивидуально разработанной, специализированной компьютерной программы. Достоверность различий в показателях определяли с помощью критерия Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение. Дефекты зубных рядов вследствие преждевременной потери зубов, наиболее часто встречающихся по причине осложненного кариеса, выявлены нами у 202 детей (10,68%). Процент детей с дефектами зубных рядов вариабелен и зависит от возраста. Так, если в 3-летнем возрасте преждевременное удаление отмечалось у 4,55% детей от числа обследованных, то уже в 5-летнем возрасте данный показатель составил 12,90%, а к 6-ти годам у каждого пятого ребенка был дефект зубного ряда. Следует отметить, что подавляющее большинство детей в периоде молочного прикуса имела по одному дефекту в зубном ряду. К семи годам количество детей с дефектами зубных рядов увеличилось до 24,88%, при этом частота встречаемости детей с одним и двумя дефектами зубного ряда примерно одинакова. Наибольшее количество детей с дефектами зубных рядов встречалось в 8-летнем возрасте. Из 136 осмотренных детей дефекты в зубных рядах имели 34 ребенка, что составило 25,0% от числа обследованных. При этом частота встречаемости множественных дефектов достигала максимума также в данном возрастном периоде. Следует отметить, что у большинства осмотренных детей встречались зубочелюстные аномалии и деформации, следовательно, нуждаемость в ортодонтическом и ортопедическом лечении. В 9-ти и 10-летнем возрасте уменьшалось количество детей с дефектами зубных рядов до 15,38% и 6,94% соответственно, при этом нам не встретились дети с множественными дефектами. К 11-ти годам количество детей с дефектами зубных рядов продолжало уменьшаться и составляло 2,01% от числа обследованных детей этого возраста. В 12-летнем возрасте количество детей с дефектами зубных рядов несколько увеличилось и составило 5,70%, однако к 13 годам данный показатель снизился до 2,38%, а затем вновь увеличился до 5,49% в 14-летнем возрасте. К 15-ти годам количество детей с дефектами зубных рядов значительно сократилось и составило 1,45%, при этом мы наблюдали детей только с одним дефектом. Таким образом, максимальный показатель частоты дефектов зубных рядов из-за преждевременного удаления зубов мы наблюдали в 6-9 летнем возрасте (34,87%). После 9 лет количество детей с дефектами зубных рядов значительно уменьшается до 8,12% в 10-12 летнем возрасте и достигает минимального показателя (7,14%) в 13-15 лет, демонстрируя хорошие показатели кариеспрофилактики и санации. Нами выявлено, что значительно чаще встречаются дефекты нижнего зубного ряда (7,03%), чем верхнего (2,06%). При этом у 1,53% детей отмечены сочетанные дефекты. На верхней челюсти дефекты зубного ряда чаще были связаны с потерей 54 и 64 зубов, на нижней челюсти – 84, 74, 75 и 85 зубов. Среди детей и подростков имеющих дефекты зубных рядов у 59,41% мы наблюдали один дефект, у 31,19% – два дефекта, у 9,41% – три и более дефектов зубных рядов.

Данные о распространенности и виде дефектов зубных рядов у обследованных детей и подростков представлены в табл. 1.

На этапе молочного, раннего и позднего сменного прикуса процент детей с дефектами зубных рядов, обусловленными преждевременной потерей зубов, прямо пропорционален нуждаемости в детском лечебно-профилактическом протезировании. В возрастной категории 12-15 лет 7 детям были удалены постоянные зубы по ортодонтическим показаниям, что соответствовало 0,37% от общего числа обследованных. Таким образом, нуждаемость в оказании детской ортопедической помощи составила 10,25%. Однако, только 1,54% от числа нуждающихся, пользовались протезами и протезами-аппаратами на момент обследования. Что во многом связано с низкой осведомленностью родителей и детей в вопросах целесообразности своевременного протезирования дефектов зубных рядов и отсутствием ортодонтотв в обследованных районах, что несмотря на возможность лечения нуждающихся детей в г.Белгороде и других районах Белгородской области, значительно усложняет оказание данного вида узкоспециализированной помощи.



Таблица

**Распространенность дефектов зубных рядов из-за преждевременного
удаления зубов у обследованных детей Белгородской области**

	Возраст	Всего кол-во обследованных лиц	кол-во больных	С одним дефектом	С двумя дефектами	С тремя дефектами и более
				59,41%	31,19%	9,41%
ВСЕГО:		1892	202	120	63	19
мальчиков	3-15 лет	966	28			
девочек	3-15 лет	926	174			
	3	88	4	3	0	1
		4,65%	4,55%	3,41%	0,00%	1,14%
	4	147	2	2	0	0
		7,77%	1,36%	1,36%	0,00%	0,00%
	5	186	24	16	6	2
		9,83%	12,90%	8,60%	3,23%	1,08%
3-5 лет среднее		191	30	21	6	3
%		10,10%	15,71%	70,00%	20,00%	10,00%
	6	161	33	18	12	3
		8,51%	20,50%	11,18%	7,45%	1,86%
	7	205	51	25	20	6
		10,84%	24,88%	12,20%	9,76%	2,93%
	8	136	34	17	11	6
		7,19%	25,00%	12,50%	8,09%	4,41%
	9	117	18	13	5	0
		6,18%	15,38%	11,11%	4,27%	0,00%
6-9 лет среднее		390	136	73	48	15
%		20,61%	34,87%	53,68%	35,29%	11,03%
	10	144	10	7	3	0
		7,61%	6,94%	4,86%	2,08%	0,00%
	11	149	3	3	0	0
		7,88%	2,01%	2,01%	0,00%	0,00%
	12	158	9	4	4	1
		8,35%	5,70%	2,53%	2,53%	0,63%
10-12 лет среднее		271	22	14	7	1
%		14,32%	8,12%	63,64%	31,82%	4,55%
	13	168	4	3	1	0
		8,88%	2,38%	1,79%	0,60%	0,00%
	14	164	9	8	1	0
		8,67%	5,49%	4,88%	0,61%	0,00%
	15	69	1	1	0	0
		3,65%	1,45%	1,45%	0,00%	0,00%
13-15 лет среднее		196	14	12	2	0
%		10,36%	7,14%	85,71%	14,29%	0,00%

По данным наших исследований у 58,4% детей с дефектами зубных рядов имеются нарушения формы и размеров зубных рядов, что подтверждает быстрое развитие деформаций зубных рядов вследствие раннего удаления молочных и постоянных зубов.

Результаты наших исследований показали умеренную частоту распространенности дефектов зубных рядов из-за преждевременного удаления зубов (10,68%), что демонстрирует хорошие показатели кариеспрофилактики и санации. Однако, выявлен крайне низкий объем профилактического протезирования (1,54% от числа нуждающихся) у детей и подростков обследованных районных центров Белгородской области. Полученные данные свидетельствуют о необходимости более активно выявлять детей и подростков, нуждающихся в профилактическом протезировании зубов при проведении плановых осмотров в школах и детских дошкольных учреждениях, а стоматологам-хирургам при проведении преждевременного удаления молочных и постоянных зубов направлять пациентов на консультацию к ортодонтам. Среди всех удаленных зубов, большая часть приходится на долю молочных и постоянных моляров – области зубного ряда, являющейся наиболее важной для правильного формирования жевательного аппарата. Учитывая быстрое формирование деформаций зубных рядов (58,4% от числа детей с дефектами) при ранней потере зубов, необходимо проведение своевременного (первый месяц с момента удаления) и рационального протезирования, оптимизация методик оказания ортопедической помощи детям и подросткам.

Литература

1. Козлов, Д.С. Изучение распространенности зубочелюстных аномалий и деформаций среди детей школьного возраста. Мониторинг проведенного ортодонтического лечения и анализ его эффективности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.С. Козлов. – Воронеж, 2009. – 3 с.
2. Кузьмина, Э.М. Модель проведения эпидемиологического стоматологического обследования по критериям Всемирной Организации Здравоохранения / Э.М. Кузьмина // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2007. – № 6. – С.13 – 16.
3. Матвеева, Е.А. Клинико-эпидемиологическое обоснование совершенствования ортодонтической помощи детям./ Е.А. Матвеева : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2009. – С.3.
4. Отдаленные результаты раннего выявления и реабилитации детей с нарушениями роста и развития зубочелюстной системы / В.Ю. Хитров [и др.] //Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86, № 2. – С. 150-152.
5. Персин, Л.С. Ортодонтия. Диагностика и лечение зубочелюстных аномалий / Л.С. Персин. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2004. – 360 с.
6. Уровень оказания стоматологической помощи организованным группам населения крупного промышленного города / Чижикова Т.С. [и др.]//Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т.16, № 2. – С. 47-48.
7. Хадарцев, А.А. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии / А.А. Хадарцев, В.М. Еськов, С.Н. Гонтарев // Том II. – Тула: Изд-во ТулГУ; Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2010. – С.246.
8. Частота встречаемости и характеристика дефектов и деформаций зубных рядов, обусловленных преждевременной потерей зубов у детей и подростков районных центров Тверской области. Технологии XXI века в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / Под ред. Б.Н.Давыдова. – Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2008. – С.214-215.
9. Шкавро, Т.К. Раннее удаление зубов у детей дошкольного и школьного возраста г. Иркутска / Т.К. Шкавро, В.В. Васильев // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). 2009. – Т. 86, № 3. – С. 113-116.

PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF DEFECTS AND DENTAL ARCH DEFORMATION, CAUSED BY PREMATURE LOSS OF TEETH IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN REGIONAL CENTERS OF BELGOROD REGION

S.N. Gontarev^{1,2}
O.A. Salamatina²

¹*Belgorod State University*

²*Municipal Children's Dental Clinic, Belgorod*

e-mail: oksana_bs@mail.ru

The article presents the results of the study of prevalence of dental arch defects in children and adolescents of the Belgorod region. Early removal of temporary and permanent teeth is the etiological factor in the formation of deformations of dental arch, as well as with the development of morphological and functional disorders leads to changes in speech articulation and aesthetics. Data on the prevalence and structure of dental arch defects determine the indications for treatment and the volume of treatment and preventive measures in the study region.

Key words: early removal of teeth, dento-maxillary anomalies.



ГЕНЕТИКА

УДК 575.17

ИЗУЧЕНИЕ ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ СРЕДИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

О.Н. Литовкина
Е.В. Некипелова
Е.Н. Крикун
И.С. Полякова
М.И. Чурносков

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: litovkina@bsu.edu.ru

В статье изложены данные о популяционно-генетических характеристиках генов вазоактивных гормонов среди больных хроническим гломерулонефритом и в контрольной группе. Представлены результаты оценки функции почек в дебюте хронического гломерулонефрита. Установлено, что аллель 311C PON2 и генотип 311SC PON2 являются протективными факторами развития нарушений функций почек при возникновении заболевания, а аллель А TNFR1 и генотип АА TNFR1 – факторами риска.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, гены вазоактивных гормонов, цитокины, сохранная и сниженная функция почек.

Введение. Хронический гломерулонефрит (ХГН) – это сборная группа заболеваний разных по происхождению и морфологическим проявлениям.

ХГН характеризуется генетически обусловленным иммуно-опосредованным воспалением почечных клубочков, которое может сопровождаться вовлечением в патологический процесс всех почечных структур [1], развитием почечной недостаточности, сморщиванием почки, развитием артериальной гипертензии, а также может приводить к смерти от хронической почечной недостаточности [2].

Быстрое развитие генетики и молекулярной биологии заложило основу для успешного изучения молекулярной генетики широко распространённых заболеваний. В настоящее время основной концепцией молекулярной генетики заболеваний является представление об ассоциации полиморфного маркера гена с предрасположенностью или устойчивостью развития патологии.

Данные крупнейших мета-анализов, проведенных по результатам исследований ассоциаций генетических маркеров с предрасположенностью к мультифакториальным заболеваниям, свидетельствуют о крайне низкой их воспроизводимости в различных популяциях мира [3].

Низкая продуктивность генетических исследований обусловлена не только сложностью межгенных взаимодействий, генетической гетерогенностью и выраженным клиническим полиморфизмом данного класса болезней, но и эволюционно сложившимися взаимодействиями генотип-среда, специфичными для каждой человеческой популяции.

Особое внимание уделяется изучению полиморфных маркеров генов-кандидатов [4], т.е. генов, продукты экспрессии которых могут участвовать в развитии и прогрессировании заболевания.



Таблица 1

Распределение генотипов, наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности, индекса фиксации полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов среди больных ХГН и в популяционном контроле

Локусы, показатели		Больные ХГН (n=238)	Контрольная группа (n=304)	
I/D ACE	ΣN	234	302	
	N _o (N _e)	II	44 (47,57)	72 (70,10)
		ID	123 (115,87)	147 (150,80)
		DD	67 (70,54)	83 (81,10)
	χ ² (HWE) (p)	0,87 (>0,05)	0,19 (>0,05)	
	H _o (H _e)	0,53 (0,50)	0,49 (0,50)	
	D (t)	+0,06 (0,92)	-0,03 (0,44)	
4a/4b eNOS	ΣN	234	300	
	N _o (N _e)	4a4a	12 (10,68)	14 (11,41)
		4a4b	76 (78,63)	89 (94,18)
		4b4b	146 (144,68)	197 (194,41)
	χ ² (HWE) (p)	0,26 (>0,05)	0,90 (>0,05)	
	H _o (H _e)	0,32 (0,34)	0,30 (0,31)	
	D (t)	-0,03 (0,30)	-0,06 (0,52)	
S311C PON2	ΣN	236	304	
	N _o (N _e)	311SS	13 (14,25)	21 (24,05)
		311SC	90 (87,49)	129 (122,91)
		311CC	133 (134,25)	154 (157,05)
	χ ² (HWE) (p)	0,19 (>0,05)	0,75 (>0,05)	
	H _o (H _e)	0,38 (0,37)	0,42 (0,40)	
	D (t)	+0,03 (0,28)	+0,05 (0,62)	
-6A/G AGT	ΣN	238	303	
	N _o (N _e)	-6AA	65 (64,09)	92 (82,91)
		-6AG	117 (118,83)	133 (151,18)
		-6GG	56 (55,09)	78 (68,91)
	χ ² (HWE) (p)	0,06 (>0,05)	4,38 (>0,05)	
	H _o (H _e)	0,49 (0,59)	0,44 (0,50)	
	D (t)	-0,01 (0,24)	-0,12 (2,10)	
G460W ADD1	ΣN	236	304	
	N _o (N _e)	460WW	14 (6,28)	10 (6,96)
		460GW	49 (64,44)	72 (78,08)
		460GG	173 (165,28)	222 (218,96)
	χ ² (HWE) (p)	13,55 (>0,05)	1,84 (>0,05)	
	H _o (H _e)	0,27 (0,24)	0,24 (0,26)	
	D (t)	-0,24 (1,87)	-0,08 (0,63)	
+46G/A ADRB2	ΣN	236	303	
	N _o (N _e)	+46GG	89 (94,07)	114 (109,32)
		+46GA	120 (109,86)	136 (145,36)
		+46AA	27 (32,07)	53 (48,32)
	χ ² (HWE) (p)	2,01 (>0,05)	1,26 (>0,05)	
	H _o (H _e)	0,51 (0,47)	0,45 (0,48)	
	D (t)	+0,09 (1,24)	-0,04 (1,04)	
K198N ET1	ΣN	235	302	
	N _o (N _e)	198KK	163 (161,81)	202 (200,38)
		198KN	64 (66,38)	88 (91,23)
		198NN	8 (6,81)	12 (10,38)
	χ ² (HWE) (p)	0,30 (>0,05)	0,38 (>0,05)	
	H _o (H _e)	0,27 (0,28)	0,29 (0,30)	
	D (t)	-0,04 (0,27)	-0,04 (0,33)	
+6986 G/A CYP3A5	ΣN	235	304	
	N _o (N _e)	+6986GG	199 (200,31)	270 (269,07)
		+6986GA	35 (32,38)	32 (33,87)
		+6986AA	0 (1,31)	2 (1,07)
	χ ² (HWE) (p)	1,53 (>0,05)	0,93 (>0,05)	
	H _o (H _e)	0,15 (0,14)	0,11 (0,11)	
	D (t)	+0,08 (0,36)	-0,08 (0,25)	



Исследования, посвященные молекулярно-генетическим аспектам хронического гломерулонефрита в России малочисленны, тогда как зарубежные работы достаточно детально описывают роль полиморфизмов генов-кандидатов в возникновении и течении данного заболевания. Однако переносить результаты зарубежных исследователей на население России можно лишь в ориентировочном плане, так как русский этнос имеет свою своеобразную структуру генофонда и в том числе по «кандидатным» генам мультифакториальных заболеваний, которая отличается от генетических характеристик других народов [5].

В нефрологии в качестве кандидатных генов рассматривают гены, кодирующие компоненты гормональных систем, например вазоактивные гормоны, которые регулируют гемодинамические процессы, а также процессы синтеза и деградации межклеточного матрикса, влияют на скорость развития гломерулосклероза.

Цель исследования – провести популяционно-генетический анализ распределения полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов и цитокинов среди больных ХГН и в популяционном контроле.

Выборка больных (238 человек) формировалась на базе отделения нефрологии Белгородской областной клинической больницы, группа контроля составила 304 индивидуума, являющихся уроженцами Центрального Черноземья. Материалом для исследования послужила ДНК, выделенная из цельной венозной крови стандартными методами.

Генотипирование ДНК-маркеров производили следующими методами: анализ полиморфизма длин амплифицируемых фрагментов (ПДАФ), анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ), анализ дискриминации аллелей методом Tag Man зондов. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов «STATISTICA for Windows 6.0» и «Microsoft Excel 2007».

В работе были исследованы полиморфизмы восьми генов вазоактивных гормонов: ангиотензин-превращающего фермента (I/D ACE), эндотелиальной синтазы окиси азота (4a/4b eNOS), параоксоназы-2 (S311C PON2), ангиотензиногена (-6A/G AGT), α -аддуктина (G460W ADD1), β 2-адренорецептора (+46G/A ADRB2), эндотелина-1 (K198N ET-1), цитохрома 3A5 (+6986G/A CYP3A5) и четырёх генов цитокинов: фактора некроза опухоли α (TNF α -308), лимфотоксина α (L α -250), рецептора фактора некроза опухоли 1 типа (TNFR1-36), трансформирующего фактора роста β 1 (TGF β 1-869).

Исследование частот генотипов изучаемых полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов, результаты которого представлены в таблице 1, показало, что практически для всех изученных локусов в группе больных ХГН и в популяционной выборке эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Среди больных ХГН по локусу G460W ADD1 выявлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга за счет снижения наблюдаемой гетерозиготности по сравнению с ожидаемой ($\chi^2 = 13,55$, $p < 0,001$, $D = -0,24$).

При сравнении частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов в контрольной группе и среди больных ХГН статистически достоверных различий выявлено не было. Результаты проведенного сравнительного анализа представлены в табл. 2. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что полиморфизм генов вазоактивных гормонов ACE, eNOS, PON2, AGT, ADD1, ADRB2, ET-1, CYP3A5 не ассоциирован с развитием ХГН. Это согласуется с литературными данными о том, что гены вазоактивных гормонов не являются этиологическими факторами ХГН, но играют определенную роль в патогенезе хронического гломерулонефрита [6, 7, 8].

Выявлены различия в распространённости генотипа 311SC PON2 между больными со сниженной функцией почек и контрольной группой: среди больных концентрация данного маркера была более чем в 1,7 раза ниже, чем в контрольной группе ($\chi^2 = 6,12$, $p = 0,01$, $p_{\text{кор}} = 0,03$, $OR = 0,42$, $95\%CI 0,21-0,85$).



Таблица 2

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов у больных ХГН и в контрольной группе

Локусы	Аллели, ге- нотипы	Больные ХГН (n=238)	Контрольная груп- па (n=304)	OR (95% CI); χ^2 (p)
		%	%	
1	2	3	4	5
I/D ACE	I	45,09	48,18	0,88 (0,69-1,13); $\chi^2=0,89$; p=0,35
	D	54,91	51,82	
	II	18,80	23,84	0,74 (0,48-1,15); $\chi^2=1,69$; p=0,19
	ID	52,56	46,68	1,17 (0,82-1,67); $\chi^2=0,65$; p=0,42
	DD	28,64	27,48	1,06 (0,71-1,58); $\chi^2=0,04$; p=0,84
4a/4b eNOS	4a	21,37	19,50	1,12 (0,82-1,53); $\chi^2=0,46$; p=0,50
	4b	78,63	80,50	
	4a4a	5,13	4,67	1,10 (0,47-2,59); $\chi^2=0,01$; p=0,97
	4a4b	32,48	29,67	1,14 (0,78-1,68); $\chi^2=0,36$; p=0,55
	4b4b	62,39	65,66	0,87 (0,60-1,26); $\chi^2=0,48$; p=0,49
S311C PON2	311C	24,58	28,12	0,83 (0,63-1,11); $\chi^2=1,54$; p=0,22
	311S	75,42	71,88	
	311CC	5,51	6,91	0,79 (0,36-1,69); $\chi^2=0,24$; p=0,63
	311SC	38,14	42,43	0,84 (0,58-1,20); $\chi^2=0,85$; p=0,36
	311SS	56,35	50,66	1,26 (0,88-1,80); $\chi^2=1,51$; p=0,22
-6A/G AGT	-6A	51,89	52,31	1,01 (0,79-1,30); $\chi^2=0,01$; p=0,94
	-6G	48,11	47,69	
	-6AA	27,31	30,36	0,86 (0,58-1,28); $\chi^2=0,46$; p=0,50
	-6AG	49,16	43,89	1,24 (0,87-1,76); $\chi^2=1,28$; p=0,26
	-6GG	23,53	25,75	0,89 (0,59-1,34); $\chi^2=0,24$; p=0,62
G460W ADD1	460W	16,31	15,13	1,09 (0,78-1,54); $\chi^2=0,20$; p=0,66
	460G	83,69	84,87	
	460WW	5,93	3,29	1,85 (0,76-4,59); $\chi^2=0,61$; p=0,21
	460GW	20,76	23,68	0,84 (0,55-1,30); $\chi^2=0,50$; p=0,48
	460GG	73,31	73,03	1,01 (0,68-1,52); $\chi^2=0,01$; p=1,01



Окончание табл. 2

1	2	3	4	5
-46G/A ADRB2	+46G	63,14	60,07	1,14 (0,88-1,47); $\chi^2=0,93$; $p=0,34$
	+46A	36,86	39,93	
	+46GG	37,71	37,62	1,00 (0,70-1,45); $\chi^2=0,01$; $p=1,01$
	+46GA	50,85	44,88	1,27 (0,89-1,81); $\chi^2=1,66$; $p=0,20$
	+46AA	11,44	17,50	0,61 (0,36-1,03); $\chi^2=3,38$; $p=0,07$
K198N ET1	198K	82,98	81,46	0,90 (0,65-1,25); $\chi^2=0,32$; $p=0,57$
	198N	17,02	18,54	
	198KK	69,36	66,89	1,12 (0,76-1,64); $\chi^2=0,27$; $p=0,61$
	198KN	27,23	29,14	0,91 (0,61-1,35); $\chi^2=0,15$; $p=0,70$
	198 NN	3,41	3,97	0,85 (0,31-2,28); $\chi^2=0,01$; $p=0,91$
+6986G/A CYP3A5	+6986G	92,52	94,08	0,78 (0,47-1,29); $\chi^2=0,80$; $p=0,37$
	+6986A	0,07	5,92	
	+6986GG	85,04	88,81	0,72 (0,42-1,22); $\chi^2=1,36$; $p=0,24$
	+6986GA	14,96	10,53	1,50 (0,87-2,58); $\chi^2=1,99$; $p=0,16$
	+6986AA	0	0,66	0,01 (0,57-5,27); $\chi^2=0,28$; $p=0,60$

Обнаружена более высокая частота аллеля 311S в группе больных со сниженной функцией почек (84,55%), по сравнению как с группой пациентов с сохранной функцией почек (72,17%, $\chi^2=5,48$, $p=0,02$) так и с контролем (71,88%, $\chi^2=7,10$, $p=0,009$, OR=2,14, 95%CI 1,20-3,84). Распределение аллеля 311S PON2 в группах больных ХГН с сохранной и сниженной функцией почек в дебюте заболевания и в контроле представлено на рис. 1.

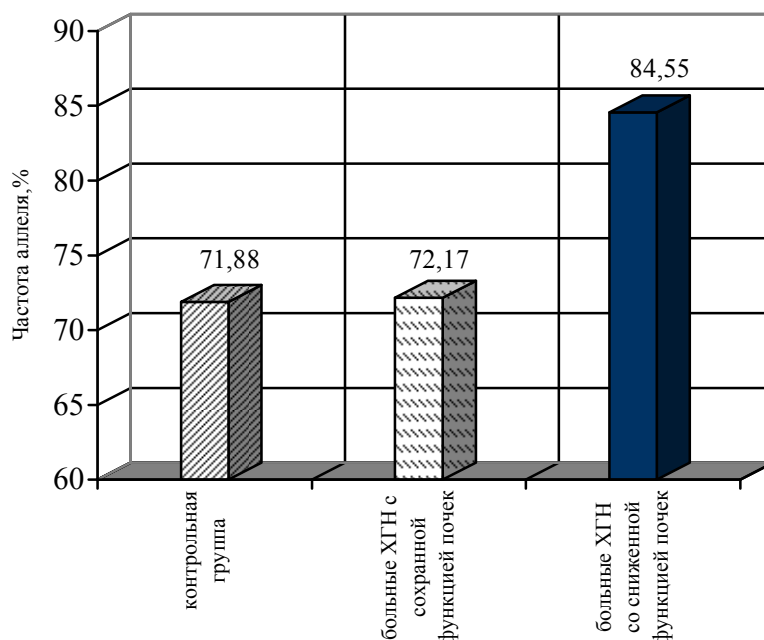


Рис. 1. Распределение аллеля 311S PON2 в группах больных ХГН с сохранной и сниженной функцией почек в дебюте заболевания и в контроле

Установлено увеличение частоты провоспалительных аллеля А (67,39%) и генотипа АА (47,83%) гена TNFR1 у больных ХГН со сниженной функцией почек на момент первого обследования, как в сравнении с контрольной группой (45,52% и 22,46% соот-

ветственно), так и с группой больных с сохранной функцией почек (52,57% и 33,71% соответственно) в дебюте заболевания ($p < 0,01$; $OR = 2,38$ и $3,09$). По полиморфным маркерам генов $TNF\alpha$ -308, Lta -250, $TGF\beta$ 1-869 статистически значимых различий между рассматриваемыми группами больных и контрольной группой не получено. На рис. 2 представлено распределение аллеля А TNFR1 в группах больных ХГН в зависимости от функции почек в дебюте заболевания и в контроле.

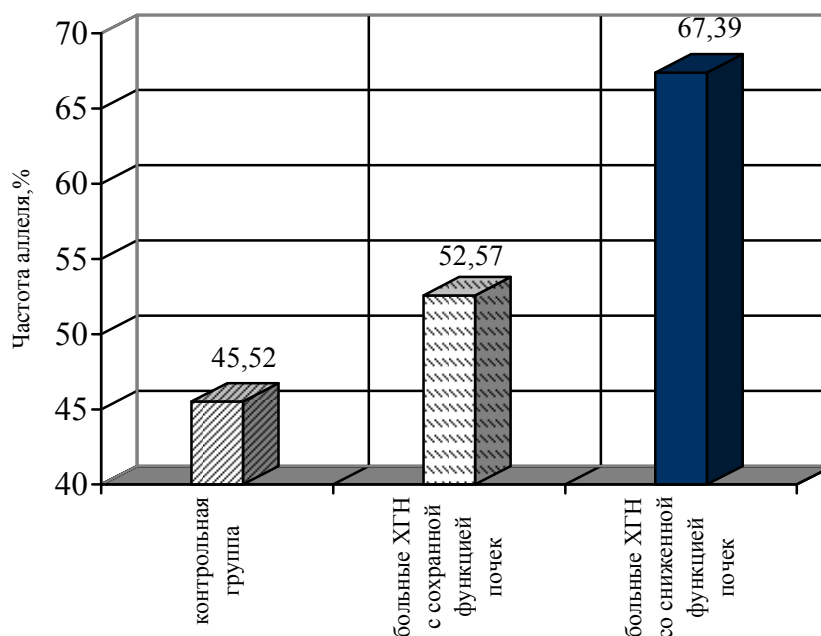


Рис. 2. Распределение аллеля А TNFR1 в группах больных ХГН с сохранной и сниженной функцией почек в дебюте заболевания и в контроле

Нами была проведена оценка функции почек в дебюте хронического гломерулонефрита, для этого были сформированы две группы: первую группу составили пациенты с сохранной функцией ($n = 107$ человек), вторую – больные со сниженной функцией почек ($n = 55$ человек). При изучении распределения полиморфных генетических маркеров среди больных ХГН с сохранной и сниженной функцией почек, а также в контрольной группе выявлены статистически достоверные различия только в частотах генотипов и аллелей по локусу S311С параоксоназы-2. Установлено, что среди больных ХГН со сниженной функцией почек, концентрация генотипа 311SS составила 72,72% и была наибольшей по сравнению как с контролем, где данный показатель составил 50,66% ($\chi^2 = 8,27$, $p = 0,005$, с учётом поправки Бонферрони $p_{\text{cor}} = 0,015$, $OR = 2,60$, 95%CI 1,32-5,15), так и с пациентами с ХГН с сохранной функцией почек (52,83%, $\chi^2 = 5,16$, $p = 0,02$, $p_{\text{cor}} = 0,06$).

Резюмируя полученные результаты, следует отметить:

1. Полиморфизм генов вазоактивных гормонов не ассоциирован с развитием хронического гломерулонефрита, что полностью согласуется с современными представлениями о функциональной роли данных вазоактивных гормонов.

2. Генетические маркеры 311S и 311SS PON2, А и АА TNFR1 являются факторами риска снижения почечной функции у больных ХГН в дебюте заболевания. Аллель 311С PON2 и генотип 311SC PON2 можно считать протективными факторами развития нарушений функций почек при возникновении заболевания ($OR = 0,47$ и $0,42$), а аллель А TNFR1 и генотип АА TNFR1 – факторами риска ($OR = 2,38$ и $3,09$).

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013гг (Государственный контракт №ПЗ84).



Литература

1. Аксенович, Т.И. Картирование генов, детерминирующих распространенные болезни человека / Т.И. Аксенович // Медицинская генетика. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 11-15.
2. Балановская, Е.В. Русский генофонд на Русской равнине/Е.В. Балановская, О.П. Балановский – М.: Луч, 2007. – 416 с.
3. Ермоленко, В.М. Значение малобелковой диеты в замедлении прогрессирования хронической почечной недостаточности: обзор литературы / В.М. Ермоленко, Т.А. Козлова, Н.А. Михайлова // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 310-321.
4. Значение полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов в оценке клинических особенностей хронического гломерулонефрита/Е.С Камышева [и др.] / Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77, № 6. – С. 16-20.
5. Шулутко, Б.И. Хронический пиелонефрит – он есть или его нет? / Б.И. Шулутко, С.В. Макаренко // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 113-119.
6. Buraczynska, M. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in end-stage renal disease / M. Buraczynska, P. Ksiazek, A. Drop et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2006. – № 21 (4). – P. 979-983.
7. Hirschhorn, J. A comprehensive review of genetic association studies/J. Hirschhorn, K. Lohmueller, E. Byrne et al. // Genet. Med. – 2002. – Vol. 4, № 2. – P. 45-61.
8. Stratta, P. Interaction between gene polymorphisms of nitric oxide synthase and renin-angiotensin system in the progression of membranous glomerulonephritis/P. Stratta, F. Bermond, S. Guarrera et al. // Nephrol. Dial Transplant. – 2004. – Vol. 19. – P. 587-595.

STUDY OF POPULATION GENETIC-CHARACTERISTICS OF CANDIDATE GENES AMONG PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

O.N. Litovkina
E.V. Nekipelova
E.N. Krikun
I.S. Polyakova
M.I. Churnosov

*Belgorod
State University*

e-mail: litovkina@bsu.edu.ru

The article presents data of population- genetic characteristics of vasoactive hormones genes in patients with chronic glomerulonephritis and in the control group. Presents the results of evaluation of renal function at the onset of chronic glomerulonephritis. It was established that the allele 311C PON2 and genotype 311SC PON2 are protective factors in the development of renal dysfunction in case of disease, and allele A TNFR1 and genotype AA TNFR1 are the risk factors.

Key words: chronic glomerulonephritis, the genes of vasoactive hormones, cytokines, saved and decreased kidney function.

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА В ХАРАКТЕРЕ АССОЦИАЦИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ВАЗОАКТИВНЫХ ГОРМОНОВ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН В КОНЦЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Е.А. РЕШЕТНИКОВ
Л.Ю. АКУЛОВА
И.С. ДОБРОДОМОВА
С.П. ПАХОМОВ
И.Н. СОРОКИНА
И.С. ПОЛЯКОВА
И.В. БАТЛУЦКАЯ
М.И. ЧУРНОСОВ

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: reshetnikov@bsu.edu.ru

В статье изложены результаты исследований влияния индекса массы тела на характер ассоциаций полиморфизмов генов вазоактивных гормонов с показателями артериального давления у женщин в конце беременности. Выявлено, что у женщин с пониженным ИМТ молекулярно-генетические маркеры 198KK ET-1, 198KN ET-1 и -1903AA CMA взаимосвязаны с более выраженной динамикой артериального давления (АД) при возникновении беременности. У женщин с нормальным ИМТ генотипы 198KK и 198KN ET-1 являются маркерами повышенного уровня АД к концу гестации и более выраженной динамики АД при возникновении беременности. У индивидуумов с повышенным ИМТ маркерами наиболее высокого уровня артериального давления к концу беременности являются генотипы AA eNOS, 311CC PON2, AA GNB3 (rs2301339), а маркерами более выраженного изменения АД при возникновении беременности – AA GNB3 (rs2301339), -1903AA CMA, -344CC CYP11B2.

Ключевые слова: индекс массы тела, артериальная гипертензия беременных, гены вазоактивных гормонов.

Особым этапом в жизни женщин репродуктивного возраста является беременность, характеризующаяся выраженными гормональными, метаболическими и гемодинамическими изменениями. Даже у практически здоровых женщин беременность становится «стресс-тестом» для сердечно-сосудистой системы [1].

Нарушения в функционировании сердечно-сосудистой системы у беременных могут приводить к снижению компенсаторных функций плода, развитию хронической внутриутробной гипоксии и плацентарной недостаточности [2, 3, 4, 5]. Одним из опасных проявлений нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы при беременности является артериальная гипертензия, распространенность которой в разных регионах России колеблется от 5 до 30% [5, 6].

К настоящему времени накоплены данные о влиянии различных генетических полиморфизмов на изменения функционирования сердечно-сосудистой системы у беременных [7,8]. Однако результаты исследований по поиску ассоциаций генетических маркеров с предрасположенностью к развитию патологических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы у беременных часто дают разные результаты в различных популяциях мира [9, 10, 11]. Клинико-генетические работы, посвященные молекулярно-генетическим аспектам изменений в функционировании сердечно-сосудистой системы при беременности, в России проведены лишь в отдельных популяциях, они достаточно фрагментарны и посвящены в основном рассмотрению роли генетических полиморфизмов ренин-ангиотензиновой системы в развитии гипертонии при преэклампсии [12, 13]. Роль полиморфных маркеров других генов вазоактивных гормонов в изменении характера функционирования сердечно-сосудистой системы у женщин при развитии беременности в нашей стране изучена крайне слабо [14].

Цель исследования: изучить влияние индекса массы тела на характер ассоциаций генетических полиморфизмов вазоактивных гормонов с показателями артериального давления у женщин в конце беременности.

Проведен анализ результатов обследования 591 беременной (срок беременности 37-40 недель). Средний возраст обследуемых женщин составил $27,98 \pm 5,29$ лет (варьировал от 20 до 43 лет). В выборку включались индивидуумы русской национальности,



являющиеся уроженками Центрально-черноземного региона России и не имеющие родства между собой.

Клинико-лабораторное и инструментальное обследование женщин проводилось на базе Перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святого Иоасафа.

Всем обследуемым женщинам осуществлялось измерение артериального давления (систолического и диастолического) с расчетом среднего и пульсового АД. Данные об АД до беременности получены из амбулаторных карт пациенток. Среди обследуемых женщин до беременности 417 индивидуумов имели нормотензию, 113 – гипотензию и 61 – гипертензию. Для оценки изменения уровня АД при возникновении беременности рассчитывались показатели изменения систолического (Δ САД), диастолического (Δ ДАД), пульсового (Δ ПД) и среднего (Δ АД_{ср}) артериального давления.

Всем женщинам проведено типирование десяти молекулярно-генетических маркеров вазоактивных гормонов: диаллельные локусы генов цитохрома 3A5 (+6986G/A CYP3A5), эндотелина 1 (K198N ET-1), параоксоназы 2 (S311C PON2), β_3 -субъединицы гуанин связывающего белка (G/A GNB3 (rs2301339)), эндотелиальной NO-синтазы (4a/4b eNOS), альдостеронсинтазы (-344C/T CYP11B2), химазы (-1903G/A CMA), предсердного натрийуретического пептида (+1837G/A ANP), β_2 -адренорецептора (+46G/A ADRB2), α -аддуцина (G460W ADD1).

Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8-9 мл, взятая из локтевой вены пробанда. Забор венозной крови производили в пробирки с консервантом, содержащим 0,5М раствор ЭДТА (рН=8.0).

Выделение геномной ДНК из периферической крови проведено методом фенольно-хлороформной экстракции. Анализ всех локусов осуществлялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК. Генотипирование ДНК-маркеров производилось методами анализа полиморфизма длин амплифицируемых фрагментов (4a/4b eNOS) и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (+1837G/A ANP, S311C PON2, -344C/T CYP11B2, -1903G/A CMA) продуктов ПЦР-амплификации специфических участков генома с использованием соответствующих ферментов рестрикции. Визуализация фореграмм осуществлялась в темном боксе с трансиллюминатором. Генотипирование локусов K198N ET-1, +6986G/A CYP3A5, G/A (rs2301339) GNB3, G460W ADD1, +46G/A ADRB2 осуществлялось методом детекции TagMan зондов по данным величин RFU (уровень относительной флуоресценции) каждого зонда на амплификаторе IQ5 с детектирующей системой в режиме реального времени. Для дискриминации аллелей использовалась программа «Bio-Rad IQ5-Standard Edition».

Формирование базы данных и статистические расчеты осуществлялись с использованием программы «STATISTICA 6.0» и «Microsoft Excel 2007». Вследствие того, что распределение показателей АД в изучаемой выборке не соответствовало закону нормального распределения (для оценки характера распределения использовали критерий Шапиро-Уилка, [15]), описание показателей артериального давления осуществляли с применением медианы (Me) и интервального размаха (Q25-Q75). Для сравнения индивидуумов с разными генотипами по этим показателям использовали непараметрический метод – критерий Манна-Уитни. При проведении анализа в данном разделе работы группу гетерозигот объединяли с той группой гомозигот, у которой отсутствовали отличия значений медиан и интерквартильных интервалов от гетерозиготных носителей или они были минимальные. При данном подходе к анализу материала мы, во-первых, увеличивая объем одной из сравниваемых групп, снижали вероятность ошибки второго рода, т.е. ошибки, связанной с получением ложноположительных результатов (при небольшом объеме выборок). Во-вторых, изначально нивелируя проблему множественных сравнений, снижаем вероятность ошибки первого рода, т.е. ошибки, связанной с получением ложноположительных результатов. В случае сравнения трех групп беременных также для снижения вероятности ошибки первого рода нами была использована поправка Бонферрони (p_{cor}) к уровню значимости p , рассчитанному с помощью критерия Манна-Уитни.

В связи с тем, что индекс массы тела (ИМТ) является одним из важных факторов, определяющих уровень артериального давления в организме [16, 17], мы провели



анализ взаимосвязей полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов с показателями артериального давления у женщин в конце беременности в зависимости от ИМТ. Индекс массы тела рассчитывался по формуле ИМТ=МАССА ТЕЛА, кг/(РОСТ)², м [18]. Анализ значений ИМТ осуществлялся в соответствии с Семеновым С.П. [19].

В результате анализа ассоциаций полиморфизма 4a/4b гена эндотелиальной NO-синтазы с уровнем артериального давления у женщин в конце беременности и его динамикой при возникновении беременности в группах индивидуумов с разным индексом массы тела (сниженный, нормальный и повышенный) установлено, что статистически значимые ассоциации обнаружены среди женщин с повышенным индексом массы тела. В группе индивидуумов, имеющих сниженный и нормальный индекс массы тела, достоверных взаимосвязей VNTR-полиморфизма eNOS с показателями АД у беременных не установлено.

В группе женщин с повышенным индексом массы тела, имеющих генотип AA, на 37-40 неделях беременности регистрируются большие показатели систолического АД (медиана 150,0 мм.рт.ст., интерквартильный размах 140,0-180,0 мм.рт.ст.) по сравнению с носителями генотипа BB (медиана 140,0 мм.рт.ст., интерквартильный размах 130,0-150,0 мм.рт.ст., p=0,009, с учетом поправки Бонферрони p_{cor}=0,027) и диастолического АД (медиана 100,0 мм.рт.ст., интерквартильный размах 100,0-110,0 мм.рт.ст.) по сравнению с носителями генотипа BB и AB (медиана по 90,0 мм.рт.ст., интерквартильный размах 80,0-100,0 мм.рт.ст., p=0,002, p_{cor}=0,006 и p=0,001, p_{cor}=0,003, соответственно). Также в данной группе женщин среди индивидуумов с генотипом AA медиана среднего АД составила 116,7 мм.рт.ст. (интерквартильный размах 113,3-133,3 мм.рт.ст.), что достоверно выше аналогичных показателей у носителей генотипов BB (медиана 106,7 мм.рт.ст., интерквартильный размах 100,0-116,7 мм.рт.ст., p=0,003, p_{cor}=0,009) и AB (медиана 106,7 мм.рт.ст., интерквартильный размах 96,7-116,7 мм.рт.ст. p=0,005, p_{cor}=0,015).

При анализе взаимосвязей полиморфизма K198N гена ET-1 с показателями АД в зависимости от ИМТ установлено наличие ассоциаций у женщин со сниженным и нормальным индексом массы тела (табл. 1). У индивидуумов, имеющих повышенный индекс массы тела, подобных взаимосвязей выявлено не было. Для женщин с пониженным индексом массы тела, имеющих генотип NN, на 37-40 неделе беременности характерно отсутствие динамики изменения показателей систолического, диастолического и среднего артериального давления (медиана 0,0 мм.рт.ст.) по сравнению с носителями генотипов KK и KN (20,0 мм.рт.ст., p=0,03, 10,0 мм.рт.ст., p=0,05, 13,3 мм.рт.ст., p=0,03, соответственно), имеющими также пониженный ИМТ.

Таблица 1

Значимые ассоциации K198N полиморфизма гена ET-1 с показателями артериального давления у женщин в конце беременности со сниженным и нормальным индексом массы тела (Me, Q25-Q75)

ИМТ	Показатели	Генотипы		p
		KK+KN	NN	
Сниженный	N	53	2	
	ΔАД ср., м.рт.ст.	13,3 (8,3-20,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,03
	ΔСАД, мм.рт.ст.	20,0 (10,0-30,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,03
	ΔДАД, мм.рт.ст.	10,0 (5,0-20,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,05
Нормальный	N	303	11	
	САД, мм.рт.ст.	130,0 (110,0-140,0)	115,0 (110,0-120,0)	0,03
	ДАД, мм.рт.ст.	80,0 (70,0-90,0)	70,0 (70,0-80,0)	0,05
	АД ср., мм.рт.ст.	96,7 (85,0-106,7)	86,7 (83,3-93,3)	0,03
	ΔСАД, мм.рт.ст.	20,0 (5,0-30,0)	5,0 (5,0-20,0)	0,05



Среди женщин с нормальным индексом массы тела, имеющих генотип NN, отмечается меньшее значение показателей систолического и диастолического артериального давления в конце беременности по сравнению с индивидуумами имеющими аллель 198K ($p=0,03$ и $p=0,05$, соответственно).

Индивидуумы, гомозиготные по аллелю 198N, характеризуются меньшими значениями среднего артериального давления (медиана 86,7 мм.рт.ст.) на сроке беременности 37-40 недель по сравнению с носителями генотипов KK и KN (96,7 мм.рт.ст., $p=0,03$). Также у беременных с нормальным ИМТ, имеющих генотип NN, медиана изменения диастолического артериального давления при возникновении беременности составляет 5,0 мм.рт.ст., что достоверно меньше аналогичного показателя в группе женщин, имеющих аллель 198K (20,0 мм.рт.ст., $p=0,05$).

Анализ взаимосвязей S311C полиморфизма гена параоксоназы 2 с показателями АД у женщин в конце беременности в зависимости от ИМТ показал, что данные ассоциации характерны только для женщин с повышенным ИМТ, у индивидуумов с пониженным и нормальным ИМТ подобных взаимосвязей не выявлено.

Так, женщины, имеющие генотип CC, отличаются повышенными значениями систолического артериального давления (медиана 150,0 мм.рт.ст., интерквартильный размах 145,0-160,0 мм.рт.ст.) по сравнению с беременными, имеющими аллель 311S (медиана 140,0 мм.рт.ст., интерквартильный размах 130,0-150,0 мм.рт.ст., $p=0,04$). Также в группе беременных с повышенным ИМТ, имеющих генотип CC, медиана среднего артериального давления составляет 115,8 мм.рт.ст. (интерквартильный размах 107,5-115,8 мм.рт.ст.), что достоверно больше аналогичных значений среди женщинами с генотипом SS и SC (106,7 мм.рт.ст. (98,3-116,7 мм.рт.ст.), $p=0,04$).

При изучении ассоциаций G/A (rs2301339) полиморфизма гена β_3 -субъединицы гуанин связывающего белка с показателями АД у беременных в зависимости от ИМТ значимые отличия получены только в группе женщин с повышенным ИМТ.

Индивидуумы из этой группы, имеющие генотип AA характеризуются повышенным уровнем диастолического артериального давления (медиана 100,0 мм.рт.ст., интерквартильный размах 90,0-100,0 мм.рт.ст.) и большей его динамикой при возникновении беременности (медиана 20,0 мм.рт.ст., интерквартильный размах 10,0-30,0 мм.рт.ст.) по сравнению с носителями генотипов GG и GA (90,0 мм.рт.ст. (80,0-100,0 мм.рт.ст.), $p=0,004$ и 10,0 мм.рт.ст. (10,0-20,0 мм.рт.ст.), $p=0,002$, соответственно). Также женщины, гомозиготные по аллелю A, имеют более высокие значения среднего артериального давления (медиана 113,3 мм.рт.ст., интерквартильный размах 106,7-120,0 мм.рт.ст.) по сравнению с носителями аллеля G (106,7 мм.рт.ст. (98,3-116,7 мм.рт.ст.), $p=0,02$).

Проведенный анализ взаимосвязей -344C/T полиморфизма гена альдостеронсинтазы с показателями артериального давления у женщин в конце беременности и его динамикой при возникновении беременности показал, что значимые ассоциации наблюдаются среди женщин с повышенным ИМТ. Среди женщин с повышенным ИМТ, имеющих генотип CC, медианы изменения систолического (30,0 мм.рт.ст., интерквартильный размах 20,0-40,0 мм.рт.ст.), среднего (21,7 мм.рт.ст., интерквартильный размах 15,0-30,0 мм.рт.ст.) и диастолического (20,0 мм.рт.ст., интерквартильный размах 10,0-30,0 мм.рт.ст.) артериального давления к концу беременности больше аналогичных значений по сравнению с индивидуумами с генотипами TT (20,0 мм.рт.ст. (10,0-30,0 мм.рт.ст.), $p=0,007$, $p_{\text{cor}}=0,021$; 16,7 мм.рт.ст. (5,0-23,3 мм.рт.ст.), $p=0,01$, $p_{\text{cor}}=0,03$; 10 мм.рт.ст. (5,0-20,0 мм.рт.ст.), $p=0,02$, $p_{\text{cor}}=0,06$, соответственно) и TC (20,0 мм.рт.ст. (10,0-30,0 мм.рт.ст.) $p=0,01$, $p_{\text{cor}}=0,03$; 16,7 мм.рт.ст. (5,0-23,3 мм.рт.ст.) $p=0,01$, $p_{\text{cor}}=0,03$; 10 мм.рт.ст. (5,0-20,0 мм.рт.ст.), $p=0,01$, $p_{\text{cor}}=0,03$, соответственно).

При анализе взаимосвязей -1903G/A полиморфизма гена химазы с показателями АД у беременных в зависимости от ИМТ установлено наличие значимых ассоциаций у женщин со сниженным и повышенным индексом массы тела (табл. 3).

Так, у женщин с пониженным ИМТ, имеющих генотип AA, наблюдаются более выраженные изменения диастолического и среднего артериального давления к концу беременности по сравнению с носителями генотипов GG и GA ($p=0,007$ и $p=0,01$, соответственно). Такая же тенденция наблюдается и в группе беременных с повышенным ИМТ: женщины с генотипом AA характеризуются большей динамикой систолического ($p=0,01$), диастолического ($p=0,03$) и среднего ($p=0,02$) артериального давления при возникновении беременности.

Таблица 2

Значимые ассоциации -1903G/A полиморфизма гена химазы с показателями артериального давления у женщин в конце беременности в зависимости от индекса массы тела (Me, Q25-Q75)

ИМТ	Показатели	Генотипы		p
		GG+GA	AA	
Сниженный	N	37	14	
	ΔАД ср., м.рт.ст.	11,75 (5,0-16,7)	20,8 (10,0-33,3)	0,01
	ΔДАД, мм.рт.ст.	10,0 (0,0-10,0)	20,0 (10,0-30,0)	0,007
Повышенный	N	142	68	
	ΔАД ср., м.рт.ст.	16,7 (5,0-23,3)	20,0 (13,3-28,3)	0,02
	ΔСАД, мм.рт.ст.	20,0 (10,0-30,0)	30,0 (20,0-37,5)	0,01
	ΔДАД, мм.рт.ст.	10,0 (5,0-20,0)	20,0 (10,0-25,0)	0,03

Таким образом, в результате проведенного исследования установлены генетические детерминанты уровня артериального давления у женщин с разным индексом массы тела на сроках беременности 37-40 недель и его динамики при возникновении беременности. Шесть из десяти изученных полиморфизмов взаимосвязаны с показателями артериального давления у женщин в конце беременности и их изменениями при возникновении беременности. Это полиморфизмы 4a/4b eNOS, K198N ET-1, S311C PON2, G/A GNB3 (rs2301339), -344C/T CYP11B2, -1903G/A CMA. Следует отметить, что, во-первых, у женщин со сниженным ИМТ значимые ассоциации с изменением артериального давления к концу беременности обнаружены для полиморфизмов K198N ET-1 и -1903G/A CMA. Маркерами более выраженной динамики АД являются генотипы 198KK и 198KN гена эндотелина 1 и -1903AA гена химазы. Во-вторых, у женщин с нормальным ИМТ с уровнем АД взаимосвязан только один полиморфизм K198N гена эндотелина 1. Маркером повышенного артериального давления у женщин (систолического, диастолического, среднего) на сроках беременности 37-40 недель и более выраженной динамики систолического АД при возникновении беременности являются генотипы 198KK и 198KN. В-третьих, у индивидуумов с повышенным ИМТ установлены наиболее многочисленные ассоциации генетических полиморфизмов с уровнем АД у беременных (4a/4b eNOS, S311C PON2, G/A GNB3, -344C/T CYP11B2, -1903G/A CMA). Маркерами наиболее высокого уровня артериального давления у женщин в конце беременности являются генотипы AA VNTR eNOS, 311CC PON2, AA GNB3 (rs2301339), а маркерами более выраженного изменения АД при возникновении беременности – AA GNB3 (rs2301339), -1903AA CMA, -344CC CYP11B2.



Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг (государственный контракт №02.740.11.0496).

Литература

1. Сокольникова, И.В. Параметры внутрисердечной и центральной гемодинамики в первом, втором, третьем триместрах физиологической беременности / И.В. Сокольникова, В.П. Хохлов // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 19-21.
2. Сидорова, И.С. Этиопатогенетические основы ведения беременных с фетоплацентарной недостаточностью / И.С. Сидорова, И.О. Макаров // Гинекология. – 2006. – Т. 8, №5-6. – С. 28-32.
3. Логутова, Л.С. Современные подходы в комплексной терапии беременных с гестозом тяжелой степени / Л.С. Логутова, Н.Х. Хапий, Ж.Ю. Пырсыкова // Трудный пациент. – 2008. – № 1. – С. 32-37.
4. Мурашко, Л.Е. Принцип выбора гипотензивной терапии при гестозе / Л.Е. Мурашко, Ф.С. Бадоева, М.С. Губарева / Медицинский вестник. – 2008. – № 34 (461). – С. 20-22.
5. Ткачева, О.Н. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии у беременных / О.Н. Ткачева, А.В. Барабашкина. – М: ПАГРИ, 2006. – 140 с.
6. Макаров, О.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз? / О.В. Макаров, Н.Н. Николаев, Е.В. Волкова. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – 176 с.
7. Association of CYP3A5 polymorphisms with hypertension and antihypertensive response to verapamil / T.Y. Langaee [et al.] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2007. – №81. – P. 386-391.
8. Association of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with pregnancy-induced hypertension / R. Kaur [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2005. – V.84, № 10. – P. 929-933.
9. Factor V Leiden is associated with preeclampsia but not with fetal growth restriction: a genetic association study and meta-analysis / T. Dudding [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2008. – vol. 6, №11 – P. 1869-1875.
10. Sandrim, V.C. eNOS haplotypes associated with gestational hypertension or preeclampsia / V.C. Sandrim, A.C. Palei, R.C. Cavalli // Pharmacogenomics. – 2008. – vol. 9, №10. – P. 1467-1473.
11. The angiotensinogen gene M235T polymorphism and development of preeclampsia/eclampsia: a meta-analysis and meta-regression of observational studies / M.H. Zafarmand [et al.] // Journal of Hypertension. – 2008. – vol. 26, №9 – P. 1726-34.
12. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов, ответственных за функционирование факторов эндотелиальной системы в связи с осложненным протеканием беременности / Спиридонова М.Г. [и др.] // Медицинская генетика. – 2007. – т. 6, №7 (61). – С. 38-42.
13. Демин, Г.С. Анализ ассоциации полиморфизма генов «сосудистой системы» и «эндотелиальной дисфункции» с развитием преэклампсии : автореф. дис. ... канд. биол. наук. – СПб., 2008. – 25 с.
14. Перевезенцев, О.А. Генетическая гетерогенность наследственной предрасположенности к гипертонической болезни : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 24 с.
15. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312с.
16. Белоусов, Ю.Б. Артериальная гипертензия и ожирение: принципы рациональной терапии / Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич// Consilium medicum. – 2003. – Т.5, №9. – С. 528-534.
17. Мухина, М. М. Новая методика снижения избыточной массы тела и коррекции фигуры / М.М. Мухина, Н.В. Чадаев // Традиционная медицина. – 2004. - №1(2). – С. 47-53.
18. Гормональная рилизинг-система НоваРинг у женщин с сахарным диабетом I типа в позднем репродуктивном периоде / О. Р. Григорян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2006. - №3. – С. 18-21.
19. Семенов, С.П. Индекс массы тела (ИМТ) [Электронный ресурс] // Медицинские Центры Международной медицинской ассоциации "ВИТА": [сайт]. – URL: http://www.mcvita.ru/know/table_massa.html. (дата обращения: 24.11.2009)



STUDYING THE ROLE OF BODY MASS INDEX IN THE NATURE OF ASSOCIATION OF GENETIC POLYMORPHISMS OF VASOACTIVE HORMONES IN BLOOD PRESSURE IN WOMEN IN LATE PREGNANCY

**E.A. Reshetnikov
M.I. CHURNOSOV
L.Y. AKULOVA
I.S. DOBRODOMOVA
S.P. PAHOMOV
I.N. SOROKINA
Y.V. KOLESNIKOV**

Belgorod State University

*e-mail:
reshetnikov@bsu.edu.ru*

The article presents the results of studies on the effect of body mass index on the nature of association of polymorphisms of genes of vasoactive hormones in blood pressure in women in late pregnancy. Revealed that women with low BMI molecular genetic markers 198KK ET-1, 198KN ET-1 and -1903AA CMA correlated with more pronounced dynamics of blood pressure (BP) in the event of pregnancy. In women with normal BMI 198KK genotype and 198KN ET-1 are markers of increased BP levels by the end of gestation and the more pronounced the dynamics of blood pressure in the event of pregnancy. In individuals with increased BMI markers highest blood pressure levels by the end of pregnancy are the genotypes AA eNOS, 311CC PON2, AA GNB3 (rs2301339), and markers of a more pronounced changes in blood pressure in the event of pregnancy – AA GNB3 (rs2301339), -1903AA CMA, -344CC CYP11B2.

Key words: body mass index, hypertension during pregnancy, the genes of vasoactive hormones.



УДК 618.3: 616 – 097.1

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ НАЛИЧИИ СХОДНЫХ HLA-АЛЛЕЛЕЙ В СУПРУЖЕСКОЙ ПАРЕ

А.А. Полякова¹
А.П. Милованов²

¹⁾ Курский
государственный
медицинский
университет

²⁾ Научно-исследовательский
институт морфологии
человека РАМН,
Москва

e-mail: vovanya-pl@yandex.ru

В статье изложены основные клинические и патоморфологические закономерности изменений эндометрия и ворсин хориона при неразвивающейся беременности в первом триместре, обусловленной наличием сходных HLA – аллелей. Обнаружена активация макрофагов и больших гранулярных лимфоцитов в зонах дегенерации децидуальных клеток эпителиоидного типа в париетальном эндометрии и маточно-плацентарной области. Впервые при изучении кюретажного материала после неразвивающейся беременности у 24 женщин, совместимых с супругом по HLA – аллелям, выделены новые дополнительные совместимые пары антигенов HLA – комплекса, не описанные ранее в литературе. Полученные результаты могут быть использованы при диагностике и лечении тяжелых вариантов привычного невынашивания беременности у HLA – совместимых пар.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, HLA – совместимость супругов, децидуализация эндометрия, кюретажный материал.

В течение последних лет в практическом акушерстве одно из первых мест занимает проблема привычного раннего невынашивания беременности. Несостоявшийся аборт (missed abortion) или неразвивающаяся беременность (НБ) играет ведущую роль в ранних потерях, этиология и патогенез которой до конца не изучены. Важным остается спор акушеров и иммунологов о роли совместимости супругов по HLA – антигенам в патогенезе НБ при отсутствии патоморфологических исследований, подтверждающих ту или иную точку зрения [1, 3, 6, 7, 9].

Целью исследования стал клинический и патоморфологический анализ неразвивающейся беременности, обусловленной наличием совместимых HLA – аллелей в супружеской паре.

Материалы и методы. Исследованный материал включал две группы женщин. В первую группу сравнения отобраны 21 здоровая женщина, пожелавшая прервать физиологическую беременность в первом триместре на сроке 7-8 недель (группа медицинских аборт). Вторую группу исследования составили 24 женщины с привычным ранним невынашиванием беременности, имеющие совместимость с супругом по HLA – аллелям I и II класса.

В клиническом отношении все женщины были тщательно обследованы. Проведен сбор и анализ анамнестических данных, общий осмотр, гинекологическое бимануальное исследование, УЗИ, кариотипирование супругов, гемостазиологическое, гормональное, микробиологическое исследования для исключения других эндокринных и иммунных причин НБ. HLA типирование антигенов I класса осуществлялось стандартным лимфотоксическим тестом, разработанного П. Терасаки, на лимфоцитах периферической крови с использованием комплементарной цитотоксичности. Определение антигенов HLA II класса (DQ α , DQ β , DR) производилось методом полимеразной цепной реакции [8, 10, 11].

Кюретажный материал из полости матки всех женщин фиксировался в забуференном растворе формалина, затем проводился по стандартной схеме до парафиновых блоков, из которых готовились срезы толщиной 5-7 микрон. Анализ микропрепаратов начинали с помощью обзорной окраски гематоксилином и эозином с выделением трех обязательных компонентов: париетального эндометрия, т.е. фрагментов эндометрия

вне плацентарной площадки и хориального мешка; плацентарной площадки или маточно-плацентарной области (МПО); различных уровней ветвления ворсин хориона ранней плаценты.

Для объективизации морфологических данных использована полуколичественная бальная оценка по возрастающей степени выраженности патологии (0-3 баллов) компонентов париетального эндометрия, МПО, ворсин. Полуколичественные данные подвергались статистической обработке с определением критерия достоверности Манна-Уитни.

В качестве критерия оценки степени выраженности патоморфологических изменений и определения качественного состава HLA – аллелей при НБ, все 24 случая с HLA совместимостью подвергнуты суммированию баллов всех морфологических признаков со следующей градацией: до общего количества 20 баллов – умеренно выраженные нарушения (так называемые «легкие» варианты) – 12 человек; более 20 баллов до 37 баллов – выраженные патоморфологические изменения («тяжелые» варианты, 12 человек).

Для оценки и типирования иммунокомпетентных клеток (ИКК) использовано иммуногистохимическое исследование по общепринятой схеме с использованием панели антител: рецепторы к прогестерону («Dako», клон PgR 636, разведение 1: 50), CD4 («Cell Marque», клон SP35, разведение 1:100) – маркер Т-хелперов, CD57 («Dako», клон TBO1, RTU) – маркер NK клеток, CD68 («Dako», клон PG-M1, RTU) – маркер моноцитов-макрофагов, Granzyme B («Novocastra Laboratories», клон 11F1, разведение 1:50) – маркер больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ) [5, 12, 14].

При физиологической беременности клинический анализ выявил следующие особенности. Средний возраст женщин составил $28,3 \pm 1,4$ года. Из соматических заболеваний преобладали хронический гастрит 19% (4 случая), хронический пиелонефрит 9,5% (2 случая), аппендэктомия в анамнезе у 5 пациенток. У одной женщины выявлен компенсированный врожденный порок сердца. В 24% случаев отмечается отягощенный аллергологический анамнез в виде крапивницы на пищевые и лекарственные аллергены.

Средний возраст наступления менархе составил $13,7 \pm 0,3$ года. У всех пациенток менструальный цикл был регулярным, длительностью $28,3 \pm 0,6$ дней. Половая жизнь в среднем с $18 \pm 0,7$ лет. В анамнезе у 6 женщин (28,6%) имело место две беременности, у 5 (23,8%) – 3 беременности, в единичных случаях данная беременность была 7 или 8 по счету. Две пациентки были первобеременными в возрасте 18 и 21 год. Остальные пациентки (по две женщины в каждой группе) отмечали ранее 1, 4, 5 беременностей соответственно. У 62% женщин в анамнезе имело место прерывание беременности по желанию пациентки. В одном случае отмечена трубная беременность, в 2 случаях имели место искусственные роды на сроке 29 недель беременности по медицинским показаниям.

При анализе морфологических данных в кюретажном материале после медицинских абортов выявлялись отдельные структурные нарушения, практически нулевых значений не регистрировалось, но большинство из них достигало всего лишь 0,5 и редко превышало 1 балл. Общая картина соскобов из полости матки в группе сравнения соответствовала 7-8 неделям беременности. Париетальный эндометрий представлен плотно расположенными децидуальными клетками преимущественно эпителиоидного типа, среди которых располагались сжатые просветы небольших желез с достаточным количеством секрета. На поверхности МПО определялся выраженный слой фибриноида Рора, от которого среди децидуальных клеток распространялся интерстициальный цитотрофобласт. Конечным результатом цитотрофобластической инвазии явилась полная гестационная перестройка маточно-плацентарных артерий с расширением их просвета и замещением стенки фибриноидом. В изученном материале выявлялись преимущественно большие васкулярные ворсины с двухслойным эпителием, хорошо развитой стромой.

Иммуноморфологическая визуализация клеток местного иммунитета определила отсутствие Т-хелперов и незначительное распространение натуральных киллеров во всех отделах эндометрия. Обнаружена четкая иммуноэкспрессия антител против



рецептора к прогестерону в ядрах децидуальных клеток эпителиоидного типа. Постоянными представителями иммунокомпетентных клеток в париетальном эндометрии и МПО были макрофаги (маркер CD 68) и БГЛ (маркер гранзим В). При относительно равномерном распределении этих клеток в матриксе отмечалась их концентрация около эндометриальных желез. В ворсинах хориона CD68 подтверждал наличие достаточного количества плацентарных макрофагов.

Клинико-морфологический анализ неразвивающейся беременности, обусловленной НЛА – совместимостью супругов, начинали с группы женщин (12 человек), у которых выявлены умеренные патоморфологические изменения («легкие» варианты). Качественный состав совместимых антигенов в данных супружеских парах представлен следующим аллелям HLA: DQ α 0102/DQ β 0602-8, DQ α 0501/DQ β 0301, A2/DQ β 0201, A2/DQ α 0102/DQ β 0602-8, B35/DR4/DQ α 0301/DQ β 0302/DQ β 0308, A2/DQ α 0501/DQ β 0301, A2/DQ α 0201/DQ β 0602-8, DR4/DQ α 0103/DQ β 0602-8, A10/B10/Bw6. Средний возраст женщин составил 30,5 \pm 1,5 года. Увеличение щитовидной железы без нарушения функции выявлены у одной женщины. Преобладали заболевания дыхательной системы (тонзиллит, фарингит) – 4 случая (33,3%), язва двенадцатиперстной кишки в анамнезе регистрировалась по одному случаю. Среди гинекологических заболеваний на первом месте были хронический эндометрит – 5 женщин (41,7%), миома матки и эндометриоз – по 3 случая (25%). Синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, гиперпролактинемия, гипоплазия матки выявлены по одному случаю каждой патологии. Средний возраст наступления менархе составил 13,5 \pm 0,26 лет, длительность менструального цикла – 29 \pm 0,7 дня. В 50% случаев данная неудачная беременность была третьей по счету. Четвертая неразвивающаяся беременность зарегистрирована у двух пациенток. У одной семейной пары данная потеря беременности была второй по счету. 2 женщины были первобеременными (16,7%). Три пациентки состояли во втором браке. В предыдущих браках все пациентки имели физиологические беременности.

При морфологическом исследовании по сравнению с группой медицинских абортотом выявлены достоверные патоморфологические изменения: десквамация люминального эпителия, отставание децидуализации париетального эндометрия и МПО в виде преобладания децидуальных клеток промежуточного типа, расширение просвета желез с уменьшением секрета, слабая цитотрофобластическая инвазия с отставанием гестационной перестройки спиральных артерий, замедление развития ворсин хориона в виде отсутствия их васкуляризации, истончения эпителия и отека стромы. Особое внимание было обращено на участки гибели децидуальных клеток и формированию зон отека различной протяженности в данных областях. У 5 из 12 пациенток отмечены локальные очаги поражения децидуальных клеток и окружающего их отека, при условии достаточно большого объема сохранных децидуальных клеток эпителиоидного типа. В этих небольших очагах постоянно выявлялись ИКК, которые верифицированы как макрофаги и БГЛ. Отмечалась иммунонегативная реакция с Т-хелперами и естественными киллерами во всех отделах эндометрия. Реакция с прогестероном оценивалась как удовлетворительная.

В группу выраженных морфологических изменений («тяжелых аллелей») вошли 12 женщин, совместимых с супругом по следующим аллелям: A1/Bw4, Bw6/DQ α 0501, A1/DQ α 0102, DQ α 0501/DQ β 0301, B16/DQ α 0501, A2/B15, A2/DQ β 0602-8, B5/Bw4/Bw6/DQ α 0501, DR4/DQ α 0301/DQ β 0302, A19/B30/B31/B13. Средний возраст женщин составил 31,1 \pm 1,1 лет. Из соматических заболеваний превалировали компенсированные заболевания щитовидной железы – 4 женщины (33,3%), хронический пиелонефрит без проявлений почечной недостаточности – 2 случая (16,7%). В одном случае женщина болела скомпенсированным медикаментозно сахарным диабетом первого типа. При анализе гинекологической заболеваемости обращали внимание воспалительные заболевания органов малого таза: хронические эндометриты в анамнезе диагностированы в трех случаях (25%), у одной пациентки отмечался хронический сальпингоофорит. Из других гинекологических заболеваний чаще всего диагностирована миома матки – 33,3% (4 случая) в сочетании с эндометриозом. В единичных

случаях выявлены гиперандрогения, гиперпролактинемия. Средний возраст наступления менархе во второй группе составил $13 \pm 0,3$ года, длительность менструального цикла составила $28,3 \pm 0,5$ дня. У 7 женщин данная неразвивающаяся беременность была третьей по счету, две женщины имели по одной неразвивающейся беременности в анамнезе, четвертая НБ диагностирована у двух женщин, у одной пациентки данная потеря беременности была 7-ой по счету. 3 женщины состояли во втором браке. От предыдущих браков у всех были прерывания беременности по желанию женщин (медицинские аборты), в одном случае от предыдущего брака был здоровый ребенок.

Анализ качественного состава аллелей HLA – комплекса в исследованных супружеских парах позволил выявить новые аллели HLA, приводящие к неразвивающейся беременности, которые не упоминались ранее отечественными и зарубежными авторами [2, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 13]. DQ α 0103 зарегистрирован у 4 семейных пар, имеющих три и более совместимых аллелей HLA комплекса. DQ β 0302 отмечен у 6 пар пациентов (25%), DRB1 0401 (DR4) – у 4 супружеских пар. Bw6, B30 регистрировались у трех пар супругов, B31 – у двух супружеских пар, B10 – у четырёх пар с тяжелыми морфологическими вариантами. B27, B22 выявлены у четырех мужчин в семейных парах с выраженной патологией эндометрия у жен.

При морфологическом исследовании кюретажного материала в группе тяжелых морфологических изменений наряду с патологией эндометрия и ворсин плаценты, сходных с группой «легких» вариантов, удалось выявить постепенное структурное повреждение децидуальных клеток до их цитолиза и формирования разнокалиберных отечных зон преимущественно в МПО, что может быть обусловлено наличием новых выявленных аллелей HLA. В данных микропрепаратах иммунокомпетентные клетки концентрировались вокруг отдельных децидуальных клеток эпителиоидного типа, окружали их и вызывали разнокалиберную вакуольную дистрофию цитоплазмы с кариорексисом и кариолизисом. Конечным этапом структурной дегградации децидуальных клеток была их полная гибель с формированием многочисленных полостей. Важно отметить, что при иммуногистохимическом исследовании выявлена четкая экспрессия маркеров БГЛ и макрофагов в зонах цитолиза децидуальных клеток.

Следовательно, впервые изученные соскобы из полости матки после НБ, обусловленной наличием совместимых пар аллелей I и II класса гистосовместимости, позволили выявить комплекс патоморфологических изменений эндометрия и ворсин хориона по сравнению с физиологическим течением беременности. Выявленные клинические и патоморфологические признаки позволили предположить, что неразвивающаяся беременность при наличии совместимых HLA – аллелей у супругов носит самостоятельный характер, и может быть выделена среди других причин раннего невынашивания беременности. Имеющаяся соматическая и гинекологическая патология является сопутствующим заболеванием и лишь утяжеляет данную форму невынашивания. Выраженность морфологических изменений в эндометрии и ворсинах плаценты зависит от конкретных типов сходных HLA – аллелей. Выявленные антигены первого и второго класса HLA – комплекса, в том числе известные ранее, сочетаются с дегенерацией децидуальных клеток и максимальной активизацией макрофагов и больших гранулярных лимфоцитов.

Полученные данные позволят акушерам-гинекологам проводить целенаправленную предгравидарную подготовку женщин с привычным невынашиванием беременности и сохраняющую терапию последующих беременностей.

Литература

1. Аржанова, О.Н. Этиопатогенез невынашивания беременности / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева // Журнал акушерства и Женских болезней. – 2004. – Т. LIII, №1. – С. 37-41.
2. Доброхотова, Ю.Э. Неразвивающаяся беременность / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобав, Р.И. Озерова – М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – 144 с.
3. Петросян, Л.А. Прогностически неблагоприятные факторы HLA – системы у супружеских пар с привычными ранними потерями беременности / Л.А. Петросян, Л.З. Файзуллин, В.Н. Карнаухов // Акушерство и гинекология. – 2009. – №5. – С. 5-8.



4. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е.Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова – М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 200 с.
5. Сельков, С.А. Роль маточно-плацентарных макрофагов в репродуктивной патологии / С.А. Сельков, О.В. Павлов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, №1. – С. 122-130.
6. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности: руководство для практических врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 536 с.
7. Сидорова, И.С. Неразвивающаяся беременность / И.С. Сидорова, Н.А. Шешукова // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 13-15.
8. Тетруашвили, Н.К. Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при привычном выкидыше / Н.К.Тетруашвили // Иммунология. – 2008. – № 2. – С. 124-129.
9. Allison, J.L. Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes / J.L. Allison, D.J. Schust // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2009. – № 16(6). – P.446-50.
10. Aoki K. HLA-DR compatibility in couples with recurrent spontaneous abortions / K. Aoki // J. Reprod. – 2007. – № 3. – P. 455 – 63.
11. Beydoun, H. Association of human leucocyte antigen sharing with recurrent spontaneous abortions / H. Beydoun, AF. Saftlas // Tissue Antigens. – 2005.- №65(2). – P. 123-135.
12. Dosiou, C. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. / C. Dosiou, L.C. Giudice // Endocr Rev. – 2005. – №1. – P.44-62.
13. Komlos, T. Klein, M. Korostishevsky // Int. J. Immunogenet. – 2007. – №4. – P.241-246.
14. Zabińska-Popiela, M. Comparative analysis of CD56 lymphocytes and CD69 antigen expression in endometrium during decidualization / M. Zabińska-Popiela L. Wicherek, K. Gałazka. // Przegl Lek. – 2006. – №4. – P. 176 –178.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS OF NON-PROGRESSIVE PREGNANCY IN THE PRESENCE OF SIMILAR HLA – ALLELES IN A MARRIED COUPLE.

A.A. Polyakova¹
A.P. Milovanov²

¹⁾ *Kursk State
Medical University*

²⁾ *Research Institute of Human
Morphology of the Russian
Academy of Medical Sciences,
Moscow*

e-mail: vovanya-pl@yandex.ru

The article deals with the principal clinical and pathomorphological regularities of endometrium and chorionic villi changes in the first trimester non-progressive pregnancy due to the presence of similar HLA-alleles. The activation of macrophages and large granular lymphocytes has been revealed in the zone of degeneration of epithelioid type decidual cells in the parietal endometrium and uteroplacental area. For the first time, new accessory compatible pairs of HLA-complex antigens not described in the literature before have been discovered while studying the curette materials after the non-progressive pregnancy in 24 women, compatible with their husbands in HLA-alleles. The obtained findings can be used when diagnosing and treating the serious variants of habitual noncarrying of pregnancy in HLA-compatible pairs.

Key words: non-progressive pregnancy, HLA – compatibility of a married couple, decidualization of endometrium, curette materials.

ФАРМАЦИЯ

УДК 615.322: 582.998.1: 543.061

ИЗУЧЕНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛИСТЬЕВ СЛИВЫ КОЛЮЧЕЙ (*PRUNUS SPINOSA* L.) МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

И.А. Сафонова
В.Я. Яцюк

Курский
государственный
медицинский
университет

e-mail: Isafon@yandex.ru

Методом ВЭЖХ проведен качественный анализ фенольных соединений листьев сливы колючей (*Prunus spinosa* L.). В спиртовом извлечении, полученном методом мацерации, найдено 70 веществ. 20 из них идентифицированы: среди них фенолкарбоновые кислоты, производное оксистерильбена, кумарины, флавоны, флавонолы, флавононы, изофлавоноиды и их производные. 17 соединений в данных объектах исследования идентифицированы впервые.

Ключевые слова: фенольные соединения, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, слива колючая, розоцветные, ВЭЖХ.

В настоящее время одной из актуальных проблем современной медицины является расширение ассортимента отечественных фармацевтических препаратов из лекарственного растительного сырья, преимущество которых состоит в мягкости действия, малой токсичности и аллергенности, широком спектре терапевтического действия. Одним из способов решения этой проблемы является изучение и внедрение в медицинскую практику растений, используемых в народной медицине. К обширной группе растений, представляющих пищевую и лекарственную ценность относится терн, или слива колючая (*Prunus spinosa* L.) семейства Rosaceae. Растение широко распространено в Европейской части, на Кавказе, в Средней Азии как декоративное, так и в дикорастущем виде. Это отличное кормовое растение для скота, медонос и перганос. Зрелые плоды применяют для изготовления варенья, джемов, маринадов, компотов, кваса. Незрелые маринованные плоды сливы колючей – это заменитель маслин во Франции. Высушенные и поджаренные плоды, сухие листья издавна использовались как чайные суррогаты [3, 4].

Все органы растения широко используются в народной медицине. Сок плодов обладает антибактериальными и антифаговыми свойствами, его применяют при кровотечениях из носа, для полоскания горла и рта, при воспалениях десен и нёба. Настой плодов проявляет протистоцидную активность в отношении лямблий. Сухие плоды, корни, отвар коры, настои и отвары ветвей, листьев и цветков используются как слабительное при хронических запорах, жидкий экстракт сухих плодов – как закрепляющее средство при хронических диареях различной этиологии. Настои и отвары листьев и цветков, ветвей оказывают диуретическое действие при нефритах и цистуретритах. Корни рекомендуются при желудочно-кишечных заболеваниях, их отвар – при зубной боли. Отвар коры стволов обладает жаропонижающим действием, его назначают при малярии. Наружно – при белях, рожистом воспалении, гнойничковых заболеваниях кожи применяют отвар коры, настои листьев и цветов. Цветки используются как отхаркивающее средство, при аденоме простаты, при желудочных коликах, болезнях печени, невралгиях, при нарушениях обме-



на веществ, метеоризме, тошноте, одышке, как потогонное. В гомеопатии цветки используются при коликах, головной боли, циститах, метеоризме, экссудативном плеврите, асците, дисменорее и белях. Флавоноидные комплексы листьев и цветков проявляют миотропную, спазмолитическую активность, оказывают противовоспалительное действие и понижают проницаемость сосудов [2, 3, 4].

Из данных литературы известно, что в растении содержится целый комплекс биологически активных веществ. Наиболее изучены плоды, в которых установлено наличие углеводов, пектина, тритерпеноидов; стероидов: ситостерина, витаминов (С, Е, каротина), кумаринов (умбеллиферона, скополетина), дубильных веществ (в том числе катехинов), флавоноидов (рутина, авикулярина, кверцитрина, изокверцитрина); антоцианов (гликозидов цианидина и пеонидина), высших алифатических углеводов. В семенах содержится стероиды и жирное масло, компонентами которого являются пальмитиновая, стеариновая, пальмитолеиновая, олеиновая, линолевая, элеостеариновая кислоты. В плодах и семенах определено наличие синильной кислоты. В корнях содержится кумарин эскулетин, в древесине – лейкоантоцианидины [4].

В листьях и цветках содержатся флавоноиды (кемпферол, кверцетин, их моно- и дигликозиды), тритерпены и стеролы. [4, 6, 7, 8] Также в листьях найдены витамины С,Е, фенолкарбоновые кислоты (в гидролизате феруловая и кофейная), антоцианы (производные цианидина). [4]

Многие из этих соединений интересны с фармакологической и терапевтической точек зрения, что требует более детального их изучения современными методами. Для изучения различных групп фенольных соединений, выделяемых из растений, широко применяется метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), который отличается высокой чувствительностью и точностью и позволяет достоверно судить о составе изучаемой группы биологически активных веществ. В связи с этим, целью нашей работы было исследование фенольных соединений сливы колючей методом ВЭЖХ.

Материалы и методы исследования. В качестве объектов исследования были использованы листья сливы колючей, собранные в фазу цветения – начала плодоношения на территории Курской области в 2008 году. Изучение фенольных соединений листьев сливы колючей проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы «Waters» с последующей компьютерной обработкой результатов исследования с помощью программы Мультихром для «Windows».

Для разделения компонентов была использована колонка INERTSILODS-2.5 μm 150x4,6 мм; метод – градиентного элюирования. В качестве подвижной фазы – система растворителей ацетонитрил – вода- кислота ортофосфорная. Градиент линейный: от 8% до 40% ацетонитрила в 0,1% растворе кислоты ортофосфорной. Скорость подвижной фазы 1 мл/мин. Объем вводимой пробы – 10 мкл. Детектирование проводилось с помощью УФ-детектора при длине волны 254 нм. Продолжительность анализа 64 мин.

При приготовлении извлечения воздушно-сухое сырье измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 1мм. В колбу объемом 250 мл помещали 3,0 г измельченного сырья и прибавляли 50 мл 70% спирта этилового. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 мин от момента закипания спиртоводной смеси. Извлечение после охлаждения фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем 70% спиртом этиловым до метки.

Параллельно готовили серию 0,05% растворов стандартных образцов (PCO) в спирте этиловом. Время удерживания определяли для каждого вещества в отдельности и на модельных смесях. По 10 мкл исследуемого раствора и PCO вводили в хроматограф и хроматографировали по выше приведенной методике.

Результаты исследования и их обсуждение. Данные, полученные при помощи ВЭЖХ, свидетельствуют о том, что в листьях сливы колючей содержится богатый набор фенольных соединений: производные бензо- γ -пирана (флаваноны, флавоны, флавонолы, изофлавоноиды, их О-моногликозиды, О-биозиды и метилиро-

ванные производные), бензо- α -пирона (кумарины), производное оксистерильбена, а также фенолкарбоновые кислоты. Всего в составе проанализированного извлечения определено 70 соединений (рисунок).

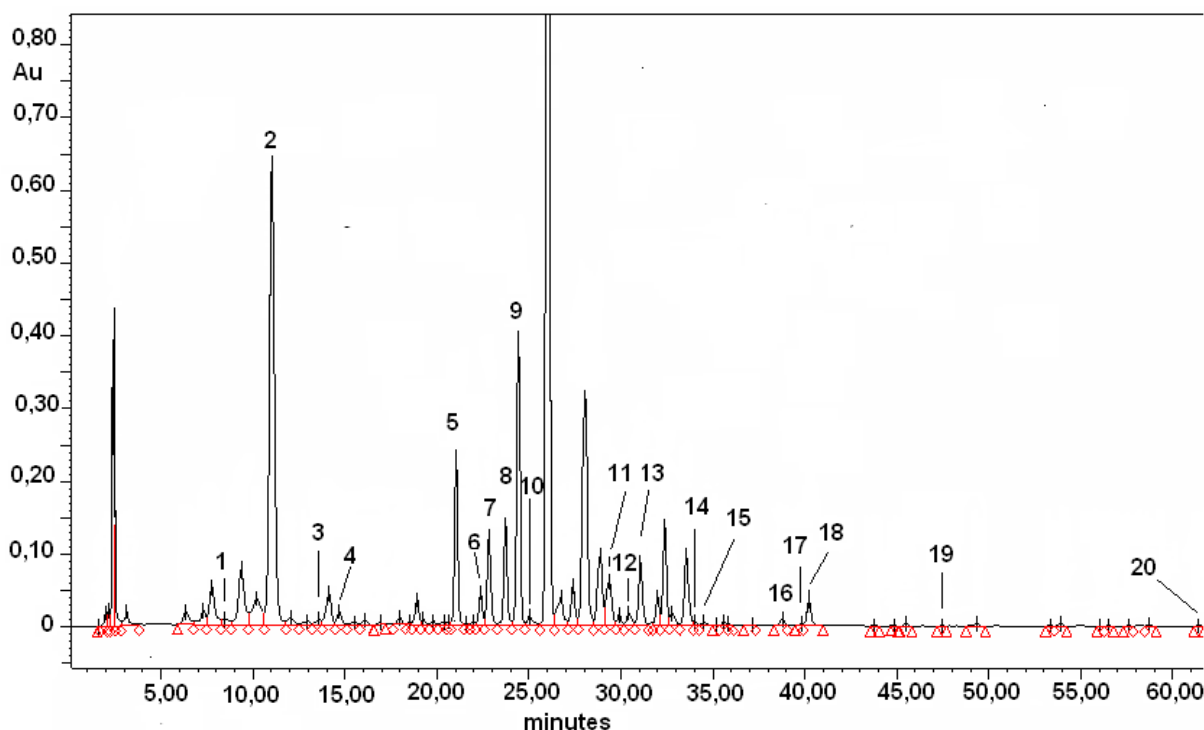


Рис. Хроматограмма фенольных соединений листьев сливы колючей

По времени удерживания РСО, отдельных компонентов модельных смесей РСО и исследуемых растворов установлено, что качественный состав фенольных соединений извлечения представлен фенолкарбоновыми кислотами (хлорогеновой (2), кофейной (3), розмариновой (15) и салициловой (14)), кумаринами (эскулином (1), герниарином (18), эскулетинном (22)), флавонами и их производными (лютеолином (19), апигенином (22), витексина-О-рамнозидом (6), цинарозидом (10), байкалином (17)), флавонолами и их производными (кверцетинном (20), 3,4-изорамнетина диглюкозидом (4), робинином (4), рутином (8), гиперозидом (9), изофлавоноидом (софорикозидом (13)), флаваноном (нарингенином (7)), производным оксистерильбена (резвератролом (16)).

Количественное соотношение веществ полифенольной природы в изучаемом извлечении установлено методом внутренней нормализации [5]. По данным ВЭЖХ все вещества, содержащиеся в извлечении, можно разделить на 3 подгруппы в зависимости от относительного содержания каждого. 1 группа – вещества, площадь индивидуального пика которых составляет более 1% от суммарной площади всех пиков, 2 группа – 0,5-1,0%, 3 группа – менее 0,5%. В первую группу входят 19 веществ. Их суммарная доля среди всех детектированных веществ составляет 90,39 %. 7 из них идентифицировано. Во вторую группу входят 5 веществ, 2 из них идентифицированы. В 3 группе – 48 веществ, 11 из них идентифицированы. В таблице 1 приведены данные о всех веществах 1 группы и идентифицированных веществах 2 и 3 групп.

Доля идентифицированных соединений составляет 35,24% от всех детектированных. Из идентифицированных флавоноидов преобладает гликозид кверцетина – гиперозид, из фенолкарбоновых кислот – хлорогеновая кислота.

Фенолкарбоновые кислоты (хлорогеновая, салициловая, розмариновая), кумарины (герниарин, эскулин), производное оксистерильбена (резвератрол), флавоны и их производные (витексин-О-рамнозид, цинарозид, байкалин), флавонолы и их производные (3,4-изорамнетина диглюкозид, робинин) изофлавоноид (софорикозид), фла-



ванон (нарингенин) в данном растении идентифицированы впервые. Гиперозид впервые определен в листьях.

На основании полученных результатов можно сделать выводы, что листья сливы колючей являются перспективным объектом исследований по поиску биологически активных веществ фенольного характера с целью создания новых лекарственных препаратов и БАД.

Таблица

Результаты исследования фенольных соединений в листьях сливы колючей методом ВЭЖХ

№	Название	Время удерживания, мин	Относительное содержание, %
1	Неидентифиц.	2,471	4,47
2	Неидентифиц.	7,761	1,37
3	Эскулин (1)*	8,435	0,28
4	Неидентифиц.	9,366	2,23
5	Неидентифиц.	10,204	1,52
6	Хлорогеновая кислота (2)	11,019	14,80
7	Кофейная кислота (3)	13,581	0,19
8	Неидентифиц.	14,134	1,07
9	3,4-изорамнетина диглюкозид (4)	14,688	0,39
10	Робинин (5)	21,040	3,42
11	Витексин-О-рамнозид (6)	22,369	0,71
12	Нарингенин (7)	22,818	2,12
13	Рутин (8)	23,722	2,19
14	Гиперозид (9)	24,423	6,16
15	Цинарозид (10)	25,023	0,30
16	Неидентифиц.	25,991	31,68
17	Неидентифиц.	26,739	1,11
18	Неидентифиц.	27,388	1,02
19	Неидентифиц.	28,065	7,57
20	Неидентифиц.	28,879	2,26
21	Софорикозид (11)	29,347	1,58
22	Салициловая кислота (12)	30,427	0,39
23	Розмариновая кислота (13)	31,060	1,59
24	Неидентифиц.	32,386	2,30
25	Неидентифиц.	33,546	1,93
26	Резвератрол (14)	34,013	0,08
27	Байкалин (15)	34,513	0,10
28	Герниарин (16)	38,778	0,18
29	Лютеолин (17)	39,813	0,05
30	Кверцетин (18)	40,215	0,68
31	Апигенин (19)	47,433	0,01
32	Эскулетин (20)	61,405	0,02

Примечание. * – (1) – цифры обозначают номер пика на хроматограмме.



Литература

1. Изучение фенольного состава подземных органов сабельника болотного [Текст] / О.Л. Жукова [и др.] // Вестник Московского Университета. Сер.2.Химия. – 2006. – Т.47, №5. – С.342–346.
2. Йорданов, Д. Фитотерапия [Текст] / Д. Йорданов, П. Наколов, А. Бойчинов – 2–е изд. – София, 1970. – 342 с.
3. Лекарственные растения: Терн [Электронный ресурс] / Справочно-информационный Интернет-портал «Медицина. Харьков», 2008.
Web: <http://www.medicina.kharkov.ua/herbal/tern.html> –Загл. с экрана.
4. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Hydrangeaceae – Haloragaceae [Текст]. – Л.: Наука, 1987. – 326 с.
5. Стыскин, Е.Л. Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография [Текст] / Е.Л.Стыскин, Л.Б.Ициксон, Е.В.Брауде. – Москва,1986. –204 с.
6. Olszewska, M. Flavonoids from the flowers of *Prunus spinosa* L. [Text]/ M. Olszewska, M. Wolbis // Acta poloniae pharmaceutica. –2001. –Vol.58, №5. – P.367–372.
7. Olszewska, M. Further flavonoids from the flowers of *Prunus spinosa* L. [Text]/M. Olszewska, M. Wolbis // Acta polonia pharmaceutica. –2002. – Vol.59, №2. – P.133–137
8. Wolbis, M. Triterpenes and sterols in the flowers and leaves of *Prunus spinosa* L. (*Rosaceae*) [Text] / M. Wolbis, M. Olszewska, W. J. Wesolowski // Acta poloniae pharmaceutica. – 2001. – Vol.58, №6. – P.459–462.

STUDYING OF PHENOLIC COMPOUNDS OF PRUNUS SPINOSA L. LEAVES BY HIGHLY PROGRESSIVE LIQUID CHROMATOGRAPHY-METHOD

I.A. Safonova
V.Y. Yatzuk

Kursk State
Medical University

e-mail: Isafon@yandex.ru

The qualitative analysis of phenolic compounds of *Prunus spinosa* leaves was made with the HPLC method. 70 compounds are found in the alcohol extract, received by maceration. 20 of them are identified: among them there are phenolcarboxylic acids, oxystilbene derivative, coumarines, flavones, flavonoles, isoflavones, flavanones and their derivatives. 17 compounds in this investigation objects have been identified for the first time.

Keywords: phenolic compounds, flavonoides, phenolcarboxylic acids, *Prunus spinosa*, Rosaceae, HPLC.



РАЗРАБОТКА ДЕТСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ МИКРОКАПСУЛ С МЕТРОНИДАЗОЛОМ

**Н.В. Автина¹, Д.И. Писарев¹
И.В. Спичак¹, Т.А. Панкрушева²
О.С. Воронкова¹**

¹⁾ *Белгородский государственный университет*

²⁾ *Курский государственный медицинский университет*

e-mail: avtina@bsu.edu.ru

В статье изложен анализ фармацевтического рынка антипротозойных лекарственных средств России, разработка и стандартизация лекарственной формы антипротозойного действия на основе микрокапсул с метронидазолом. В результате проведенных научно-экспериментальных исследований разработан состав и оптимальная технология поликомпонентного сиропа на основе фруктозы с включением микрокапсул метронидазола и жидкого экстракта.

Ключевые слова: сироп, микрокапсулы, метронидазол, детская лекарственная форма, технология, фармацевтический анализ, протозойные заболевания.

Протозойные заболевания широко распространены в современном мире. В настоящее время существует достаточное количество антипротозойных препаратов и соответствующих схем лечения. Однако, несмотря на распространенность указанных заболеваний в детском возрасте, доля лекарственных форм для детей на фармацевтическом рынке России очень мала. Таким образом, актуальным в настоящее время является разработка детских лекарственных форм антипротозойного действия.

Целью работы является разработка оригинальной детской лекарственной формы на основе микрокапсул с метронидазолом. Для достижения поставленной цели разработана концепция исследования, включающая шесть этапов: маркетинговый анализ фармацевтического рынка антипротозойных лекарственных средств; разработка и обоснование состава поликомпонентной лекарственной формы; подбор оптимальной технологии микрокапсул с метронидазолом; стандартизация лекарственного растительного сырья (цветков пижмы и корневищ девясила); разработка технологии получения жидкого экстракта на основе лекарственного растительного сырья; стандартизация жидкого экстракта; оценка качества поликомпонентного сиропа по критериям нормативной документации (НД).

На начальном этапе исследования осуществлен маркетинговый анализ фармацевтического рынка антипротозойных лекарственных средств (ЛС) Российской Федерации.

На основе официальных источников информации о ЛС сформирован информационный массив, включающий 444 препарата для лечения протозойных заболеваний, применяемых на Российском рынке, которые насчитывают 56 торговых названий и содержат 14 действующих веществ.

В ходе анализа структуры ассортимента антипротозойных средств по группам АТХ-классификации выявлено, что ее формируют 4 фармакотерапевтические группы. Свыше 89,2% по количеству торговых наименований и 97,74% по количеству препаратов антипротозойных средств относится к группе J – противомикробные препараты.

В структуре противомикробных препаратов преобладают средства для системного применения – 42,0% по количеству торговых наименований и 42,17% по количеству лекарственных препаратов; сульфаниламиды – 22% и 35,25% соответственно. Кроме того, ассортимент формируют пенициллины (20% торговых названий и 11,29% наименований препаратов), макролиды (10% и 6,91%), противогрибковые антибиотики (6% и 4,38% соответственно).

Сегментационный анализ вышеуказанных препаратов по производственному признаку свидетельствует, что 54,95% ассортимента представляют препараты отечественного производства.

Анализ ЛС зарубежного производства показал, что всего зарегистрированы предложения 17 стран. Среди них первый рейтинг принадлежит Нидерландам – 52%, второй – Индии (13,5%), далее следуют Польша (8,5%), Китай (6,5%), Франция (4,5%) и т.д. В число отечественных фармацевтических фирм, зарегистрировавших свои препараты, входят Синтез АКО (17,62% ЛС), Обновление ПФК (9,02%), Биохимик (9,43%) и другие.

При изучении структуры ассортимента по видам лекарственных форм установлено, что доминирующее количество антипротозойных ЛС выпускается в твердой лекарственной форме – 86,71%. Меньшую долю занимают жидкие формы и мягкие формы – 6,98% и 6,31% соответственно.

Среди твердых лекарственных форм преобладают таблетки (85,24%), остальные приходятся на субстанции (5,42%), лиофилизированные порошки (9,04%), капсулы (0,30%). Среди жидких лекарственных форм преобладают растворы для инфузий – 47,06%. В ассортименте встречаются также растворы для инъекций – 20,59%, сиропы – 5,88%, суспензии – 14,71% и растворы-концентраты – 11,76%. Среди мягких лекарственных форм преобладают суппозитории – 34,62%. В ассортименте присутствуют: мази – 23,08%, крема – 30,77%, гели – 11,54%.

На основе проведенного исследования разработан макроконтур фармацевтического рынка антипротозойных лекарственных средств, который представлен противомикробными препаратами – 97,74%, а именно для системного применения – 42,17%, к которым относится используемое МНН – метронидазол – 41,22%; производятся отечественными производителями – 54,95%, из которых большая доля приходится на Синтез АКО – 17,62%. Большинство антипротозойных средств – монокомпонентные препараты – 94,14%, в основном представленные в виде твердых лекарственных форм – 86,71%, среди которых первое место занимают таблетки – 85,24%. Индекс обновления ассортимента составил 13,8%.

В результате маркетингового анализа рынка антипротозойных ЛС выявлен недостаток отечественных поликомпонентных препаратов, а также детских лекарственных форм вышеуказанных ЛС.

На следующем этапе исследования нами разработаны состав и технология поликомпонентной лекарственной формы антипротозойного действия, а именно сиропа с включением микрокапсул и жидкого экстракта.

При разработке детского сиропа первоначально необходимо было разработать состав и технологию микрокапсул с метронидазолом. Включение метронидазола в микрокапсулы позволило осуществить маскировку неприятного горького вкуса лекарственного средства, а также пролонгирование фармакологического действия.

Изготовление микрокапсул проводили физическим методом – как наиболее оптимальным. Подбор метода осуществлялся на основе физико-химических свойств метронидазола [2, 3, 5].

Для получения микрокапсул методом диспергирования в несмешивающихся жидкостях необходимо наличие двух фаз – гидрофильной и гидрофобной. Для предотвращения постепенного растворения микрокапсул и равномерного распределения их в сиропе оболочка микрокапсул должна быть гидрофобной. При подборе состава расплава – будущей оболочки микрокапсул изучены следующие ингредиенты: воск пчелиный и масло какао в различных соотношениях между собой. В качестве дисперсионной среды, т.е. диспергируемой жидкости изучены: вода очищенная, масло подсолнечное, глицерин, вазелиновое масло, раствор натрий – карбоксиметилцеллюлозы (Na-KMЦ).

В результате проведенного эксперимента по выбору технологии и состава гидрофобных микрокапсул были получены результаты, из которых выбран оптимальный состав из семи изученных модельных образцов микрокапсул, представляющий собой сочетание воска пчелиного и масло какао в соотношении 3:2, где дисперсионной средой является 2% раствор Na-KMЦ.

В модельный образец гидрофобных составов оболочек микрокапсул вводили метронидазол в различных соотношениях от 1:1 до 1:3. По результатам включения ле-



картвенного средства в микрокапсулы, подтвержденные химическим анализом, оптимальным явилось соотношение действующего вещества и расплава 1:3. На основании проведенных исследований экспериментально обоснован состав микрокапсул с метронидазолом, состоящий из воска пчелиного, масла какао и метронидазола.

Технология микрокапсул заключается в следующем: горячий расплав воско-масло какао с распределенным в нем действующим веществом диспергируется в подогретом 2%-м растворе Na-КМЦ с помощью мешалки, которая вращается со скоростью 503 оборота в минуту. В результате охлаждения раствора полимера и расплава мельчайшие частицы метронидазола покрываются оболочкой гидрофобного расплава. Полученные таким образом микрокапсулы отделяются от раствора Na-КМЦ многократным промыванием водой очищенной и подвергаются сушке при комнатной температуре. Т.о., на основании проведенных исследований разработана оптимальная технологическая схема изготовления микрокапсул.

Полученные микрокапсулы подвергались оценке качества по показателям: органолептический контроль, время распадаемости. По внешнему виду микрокапсулы представляют собой мелкие частицы желтого цвета, неправильной формы, с приятным шоколадным запахом, размером от 0,5 до 1,5мм, без вкуса, с временем распадаемости не более 20 минут.

С целью усиления фармакологического действия лекарственной формы в ее состав было решено ввести экстракт из лекарственного растительного сырья (ЛРС), представляющего собой сбор из цветков пижмы и корневищ девясила. При разработке технологии экстракта подобран метод, позволяющий получить наиболее полный выход экстрактивных веществ. Экстрагирование сбора проводили по принципу противотока с законченным циклом в батарее из 3 перколяторов. Разработана технологическая схема получения жидкого экстракта.

Известно, что максимальный выход экстрактивных веществ из ЛРС зависит от правильного выбора экстрагента. Выбор экстрагента для получения суммарного препарата осуществлялся путём сравнения экстрагирующих свойств спирто-водных смесей разных концентраций (96%, 70%, 40%). О выходе действующих веществ судили по УФ-спектрам поглощения спиртовых извлечений: по собственному поглощению (фенолкарбоновые кислоты) и по реакции взаимодействия с алюминия хлоридом (флавоноиды). В результате проведенных исследований оптимальным экстрагентом выбран 40% спирт этиловый.

После изготовления экстракта был проведена его оценка качества по методикам, рекомендованным ГФ XI. По внешнему виду полученный экстракт представлял желто-бурую прозрачную жидкость ароматного запаха, горького вкуса.

Следующим этапом при разработке состава препарата антипротозойного действия было изготовление сахарного сиропа. Известно, что сахарный сироп изготавливается на основе сахара-рафинада. Нами предложено модифицировать состав путем замены на фруктозу, исходя из преимуществ перед сахарозой: уменьшение сахарной нагрузки на организм, так как фруктоза не требует выработки инсулина, что позволяет принимать его детям, страдающим сахарным диабетом; а также при применении таких сиропов уменьшается вероятность развития у детей кариеса.

Сироп изготавливался по стандартной схеме, в соответствии с общепринятой технологией, т.е. 64 ч. фруктозы, 36 ч. воды очищенной, так как именно такая концентрация сахара позволяет обеспечить бактериостатическую концентрацию. Приготовленный сироп представляет собой вязкую желтоватую жидкость сладкого вкуса, плотность сиропа составила 1,274 г/мл.

После изготовления сиропа на фруктозе в его состав вводили полученные ранее микрокапсулы из расчета высшей разовой дозировки метронидазола для лечения протозойных заболеваний у детей.

Т.о., на основании проведенных исследований разработан технологический процесс изготовления поликомпонентной лекарственной формы антипротозойного действия, который заключается в следующем: изготовление сиропа на фруктозе, введение при перемешивании микрокапсул с метронидазолом и добавление жидкого экстракта.

Приготовленный сироп представляет собой жидкость желто-коричневого цвета, ароматного запаха, вязкой консистенции с распределенными в нем светло-желтыми микрокапсулами неправильной формы, плотностью 1,274 г/мл.

Известно, что при разработке лекарственной формы существует необходимость стандартизации на каждом этапе технологического процесса, в том числе и проведение химического анализа. Поэтому, на последнем этапе проведен химический анализ исходных веществ, промежуточных и готового продукта по показателям: качественное и количественное содержание.

Первоначально осуществляли стандартизацию исходных веществ. Для подтверждения подлинности субстанции использовался метод УФ-спектроскопии, качественный анализ на основании химических реакций.

Для количественного определения вещества в субстанции использован метод УФ-спектрофотометрии по собственному поглощению препарата 0,002% раствора метронидазола в кислоте хлористоводородной. Расчёт содержания вещества в субстанции проводили относительно раствора рабочего стандартного образца, который готовили в условиях аналогичных исследуемому веществу. Количественное содержание метронидазола в субстанции составило 100.1 ± 2.4 %, что свидетельствует о соответствии субстанции требованиям НД.

Лекарственное растительное сырье пижмы необходимо для разработки жидкого экстракта, вводимого в конечную лекарственную форму – сироп. Стандартизацию цветков пижмы проводили по содержанию действующих компонентов – фенолкарбоновых кислот.

Установление подлинности препарата проводили на основании качественных реакций, метода тонкослойной хроматографии с детекцией в УФ-свете.

Количественное содержание фенолкарбоновых кислот в сборе ЛРС составило $1,2 \pm 0,78$ %, что свидетельствует о соответствии сырья требованиям НД.

Количественный анализ проводился по содержанию в экстракте фенолкарбоновых кислот. Результаты УФ-спектрофотометрии представлены на рис. 1. Количественное содержание фенолкарбоновых кислот в экстракте составило $1,1 \pm 0,8$ %, что свидетельствует о правильном выборе технологии экстракции.

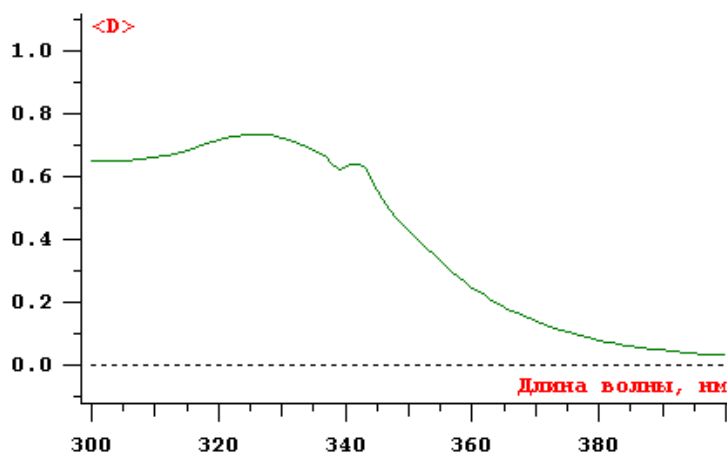


Рис. 1. УФ-спектр фенолкарбоновых кислот жидкого экстракта

Конечным химическим анализом является анализ разработанной лекарственной формы.

После изготовления, микрокапсулы с метронидазолом, предназначенные для включения в сироп были подвергнуты химическому анализу для оценки степени включения действующего вещества в состав лекарственной формы. УФ-спектр метронидазола в микрокапсулах представлен на рис. 2.

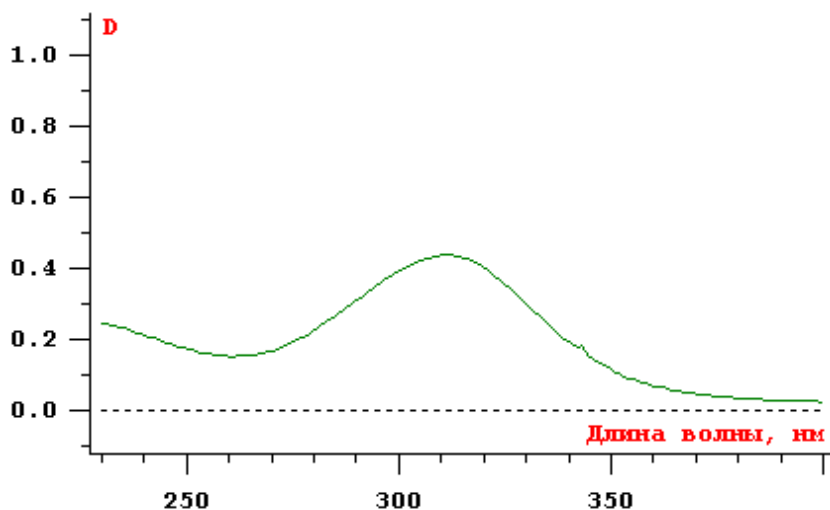


Рис. 2. УФ-спектр метронидазола в микрокапсулах

Количественное содержание метронидазола в микрокапсулах составило $98,7 \pm 1,04\%$, что свидетельствует о полном включении субстанции метронидазола в микрокапсулы.

В результате количественного определения фенолкарбоновых кислот в сиропе методом УФ-спектрофотометрии был получен график, представленный на рис. 3.

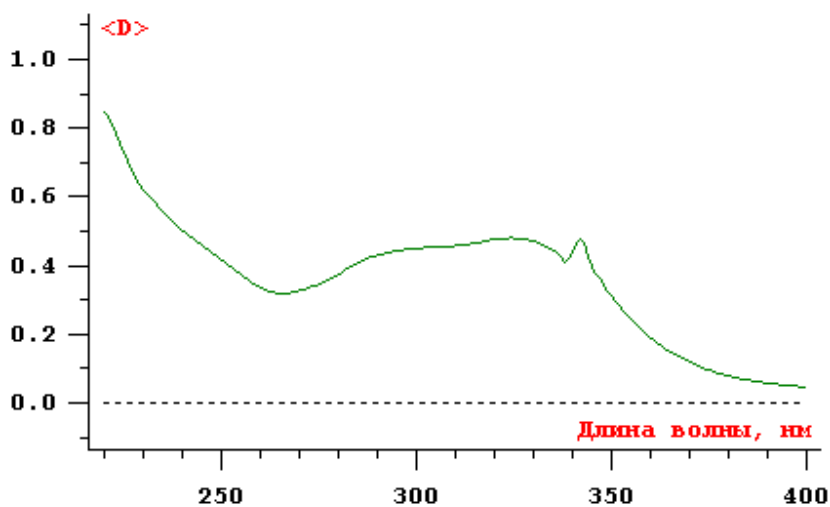


Рис. 3. УФ-спектр фенолкарбоновых кислот в сиропе

Количественное содержание фенолкарбоновых кислот в сиропе составило $0,1 \pm 0,0063\%$, что свидетельствует о правильно подобранном технологическом процессе изготовления лекарственной формы.

Т.о., на основании проведенных научно-экспериментальных исследований разработан состав, технология и проведена оценка качества детской лекарственной формы антипротозойного действия, представляющей собой сироп на основе фруктозы с микрокапсулами метронидазола.

Выводы

1. Проведен ассортиментный анализ фармацевтического рынка антипротозойных лекарственных средств РФ, для чего сформирован информационный массив, включающий 444 препарата, которые насчитывают 56 торговых названий и содержат 14 действующих веществ. Разработан макроконтур фармацевтического рынка антипротозойных лекарственных средств, который представлен противомикробными препаратами – $97,74\%$, а именно противомикробными для системного применения – $42,17\%$, к

которым относится используемое МНН – метронидазол – 41,22%; производятся отечественными производителями – 54,95%, из которых большая доля приходится на Синтез АКО – 17,62%. Большинство антипротозойных средств – монокомпонентные препараты – 94,14%, в основном представленные в виде твердых лекарственных форм – 86,71% среди которых первое место занимают таблетки – 85,24%. Индекс обновления составил 13,8%.

2. Проведено количественное определение метронидазола в субстанции УФ-спектрофотометрическим методом при длине волны 312 нм в среде 96% этилового спирта. Результаты стандартизации – $99,8\% \pm 1,8\%$ свидетельствуют о соответствии субстанции требованиям нормативной документации.

3. Разработан состав сбора, включающий в себя цветки пижмы и корневища с корнями девясила, применяемый в качестве полупродукта для изготовления жидкого экстракта. Лекарственное растительное сырье для изготовления сбора используется в соотношении 1:1. Проведена стандартизация сбора по количественному содержанию фенолкарбоновых кислот, которое составило $1,088\% \pm 0,78\%$.

3. Разработана технология получения гидрофобных микрокапсул с метронидазолом методом диспергирования в несмешивающихся жидкостях. Горячий гидрофобный расплав с распределенным в нем действующим веществом диспергируется в дисперсионной среде с помощью мешалки со скоростью 503 оборота в минуту. В результате охлаждения мельчайшие частицы распределенного в расплаве метронидазола покрываются гидрофобной оболочкой. Получившиеся капсулы отделяются от раствора дисперсионной среды многократным промыванием водой и последующей сушке.

4. В качестве гидрофобной оболочки микрокапсул экспериментально обоснован и подобран оптимальный состав, из семи изученных модельных образцов. Ингредиенты расплава подбирались в различных соотношениях между собой. Оптимальным является состав, представляющий собой расплав масло какао-воск в соотношении 2:3. Кроме того, на основании экспериментальных исследований из пяти изученных образцов дисперсионных сред отобрана оптимальная среда для формирования микрокапсул – 2% раствор натрия-карбоксиметилцеллюлозы.

5. Экспериментально определено оптимальное соотношение между метронидазолом и гидрофобным расплавом, которое составило 1:3. Проведена оценка включения метронидазола в микрокапсулы методом УФ-спектрофотометрии. Установлено, что метронидазол в результате технологического процесса практически полностью включается в состав микрокапсул и составляет $98\% \pm 1,2\%$.

6. Разработан состав и подобрана оптимальная технология жидкого экстракта из фитокомплекса пижма-девясил. В качестве оптимального экстрагента экспериментально подобран спирт этиловый 40%. Проведена оценка качества экстракта по следующим показателям: описание, подлинность, концентрация спирта, содержание действующих веществ.

7. Разработан состав и оптимальная технология поликомпонентного сиропа на основе фруктозы с включением микрокапсул метронидазола и жидкого экстракта. Предложена его технологическая схема, состоящая из следующих технологических стадий: изготовление микрокапсул с метронидазолом; изготовление жидкого экстракта; изготовление сиропа; введение микрокапсул и жидкого экстракта в сироп. Проведена стандартизация лекарственной формы по содержанию действующих веществ.

Литература

1. Дремова, Н.Б. Концепции маркетинговых исследований по анализу и прогнозированию рынка лекарственных средств / Н.Б. Дремова, Е.В. Лазарева // Фармация. – 1996. – №1. – С. 27-29.
2. Микрокапсулы. Микрокапсулирование. Применение микрокапсул. Технология микрокапсулирования // www.protabletki.ru/rus/tehn/page20.html.
3. Микрокапсулы, способ изготовления и их применение // www.ntpo.com/patents_medicine/medicine_6/medicine_374.shtml.
4. Падейская, Е.Н. 5-Нитроимидазолы – антимикробные препараты для лечения анаэробных и протозойных инфекций / Е.Н. Падейская // CONSILIUM medicum. – 2004. – № 6. – С. 1-16.
5. Солодовник, В.Д. Микрокапсулирование / В.Д. Солодовник. – М., 1980. – 120 с.



DEVELOPMENT OF CHILDREN'S MEDICAL FORM BASED ON METRONIDAZOL MICROCAPSULES

**N.V. Avtina¹, D.I. Pisarev¹
I.V. Spichak¹, T.A. Pankrusheva²
O.S. Voronkova¹**

¹*Belgorod State University*

²*Kursk State Medical University*

e-mail: avtina@bsu.edu.ru

The article describes the analysis of the pharmaceutical market of antiprotozoal medicines in Russia, development and standardization of dosage form of antiprotozoal drugs on the basis of microcapsules with metronidazol. As a result of scientific and experimental research has developed a structure and optimal technology of polycomponent fructose syrup by the inclusion of metronidazole microcapsules and liquid extract..

Key words: syrup, microcapsules, metronidazole, children's dosage form, technology, pharmaceutical analysis, protozoan diseases.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК В ВИДЕ КОРРИГИРОВАННЫХ СИРОПОВ

А.В. Пантюхин
С.В. Райкова
А.А. Архангельская

*Саратовский
государственный
медицинский
университет
им. В.И. Разумовского*

e-mail: pav74@yandex.ru

Актуальность разработки биологически активных добавок (БАД) к пище связана с недостатком в питании человека различных компонентов. Для устранения недостатка предложена удобная форма использования БАД к пище в виде современной и комфортной форме – корригированный сироп. Сироп изготовлен на основе экстрактов из растительного сырья – плоды шиповника, гибискус Сабдарифа, зеленый чай, лимонник китайский. С помощью физико-химических методов объяснен процесс солюбилизации молекул плохо или малорастворимых в воде лекарственных веществ. С помощью биологического скрининга на парameциях установлено взаимное усиление действия на живой организм компонентов сиропа. Сироп лимонника с зеленым чаем и шиповником перспективен к использованию как БАД к пище, а также в качестве дополнительного источника аскорбиновой кислоты, витаминов, флавоноидных соединений для профилактики респираторных и вирусных инфекций, адаптации к неблагоприятным условиям.

Ключевые слова: сироп, функциональные напитки, шиповник, гибискус, зеленый чай, экстракция, поверхностное натяжение.

Актуальность разработки биологически активных добавок (БАД) к пище связана с недостатком в питании различных компонентов, необходимых для организма. БАДы предназначены для устранения недостатков в питании, а также могут использоваться как для профилактики и лечения многих хронических заболеваний. Среди БАД к пище, имеющих целевое назначение преобладают средства адаптогенного действия, роль которых в медицине и других областях человеческой деятельности значительна: они стимулируют защитные силы организма, повышая его работоспособность и сопротивляемость к неблагоприятным внешним факторам [7, 8] Интерес к БАДам связан еще с современными представлениями о болезни, как об истощении биоэнергетических резервов организма, сопровождающемся нарушением адаптации биосистемы. Одним из вариантов восстановления энергетических ресурсов можно считать потребление вместо простой воды или чая, напитков способствующих восстановлению микроэлементарного состава, витаминов, биологически активных веществ. Достаточно удобные в использовании в виде БАД – сиропы и корригированные напитки [1, 6].

Functional drinks (функциональные напитки), Vital drinks (живительные напитки), Wellness drinks (напитки здоровья) и напитки с дополнительной пользой сегодня у всех на устах и пользуются у покупателей все возрастающим спросом. Функциональные свойства растений или функциональных ингредиентов могут быть антиокислительными, успокаивающими, иммуностимулирующими, повышающими жизненный тонус и возбуждающими. При этом, конечно, ни в коем случае не должны страдать органолептические качества. Ибо функциональные напитки – прежде всего продукты питания, а не лекарства. В термине Functional drinks (функциональные напитки) в принципе нет ничего нового. Эта эра началась уже несколько десятилетий назад, например, целевым обогащением витаминами или минеральными веществами.

Многие из таких напитков содержат большое количество синтетических корригентов вкуса, цвета и запаха, что в значительной степени снижает их эффективность. Для приготовления напитков предложена удобная и рациональная форма использования БАД к пище в виде современной и комфортной форме – корригированный сироп, который можно использовать как добавку напиткам. Поэтому основной целью настоящей работы является поиск и исследование натуральных корригентов и ПАВ для сиропов [4, 5, 6].



В исследовании использовались: растительное сырье – плоды шиповника, каркаде (Гибискус Сабдарифа), зеленый чай и корригент кислого вкуса – кислоту янтарную, вместо традиционной кислоты лимонной. Плоды шиповника ценны витаминами: Р (рутин), В₁, В₂, К, каротин; а также флавоноловыми гликозидами, дубильными веществами – до 4,5 %, пектинами – 3,7 %, органическими кислотами; ликопин, рубиксантин, эфирное масло. Содержание аскорбиновой кислоты в плодах шиповника колеблется от 0,1 до 2%. Сироп на основе шиповника применяется для профилактики гиповитаминозов, при недостатке аппетита, при застойных явлениях в желчном пузыре. Зелёный чай – вид чая, подвергающийся минимальной ферментации (окислению). В зеленом чае содержатся от 12 до 19% дубильных веществ (таннидов), примерно 1,5–3,5% кофеина, теofilлин, полифенольные соединения – катехины (20-24%), а также флавоноиды. После сбора листья чая сразу же засушивают, благодаря чему листья чая сохраняют все полезные свойства. Зеленый чай способствует улучшению работы желчного пузыря, печени, 12 – перстной кишки, поджелудочной железы. В результате регулярного употребления нормализуется жизнедеятельность кишечной микрофлоры. Зеленый чай обладает и другими качествами, он бодрит, избавляет от сонливости, повышает внимательность, улучшает память, нормализует обмен веществ, улучшает работу сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, нормализует функцию надпочечников. В состав зеленого чая входят катехины, которые обладают Р – витаминной активностью: в результате повышается прочность капилляров, уменьшается проницаемость стенок кровеносных сосудов, лучше усваивается аскорбиновая кислота. Гибискус Сабдарифа или известный как цветочный чай каркаде интересен химическим составом и органолептическими свойствами: большое содержание фенольных соединений, среди которых наибольшее значение имеют антоцианы 4,0–4,5% и флавоноиды, которые придает напиткам темно-красный цвет. Свежеприготовленный жидкий экстракт из чашелистиков Гибискуса обладает антибактериальной активностью в отношении бацилл, задерживает рост всех штаммов стафилококка, вызывает гибель энтеробактерий. Антоцианы снижают скорость образования жировых отложений и способствуют укреплению стенок кровеносных сосудов и увеличению их проницаемости. При этом установлено, что потребление настоя Гибискуса в горячем виде повышает кровяное давление, а в холодном виде – способствует его понижению. Очищающий эффект чая Гибискуса имеет для организма человека большое значение. Содержащиеся в Гибискусе флавоноиды усиливают действие антоцианов и стимулируют выработку желчи, а присутствующая гидроксиминоновая кислота выступает в роли регулятора обмена веществ. Гибискус является уникальным в своем роде источником гидроксиминоновой кислоты растительного происхождения, а высокое содержание в нем витамина С способствует уменьшению холестерина в крови. Хорошо сбалансированный вкус и аромат настоев Гибискуса объясняется оптимальным соотношением органических кислот, содержание которых около 15%, таких как яблочная, винная лимонная.

Янтарная кислота важнейший участник цикла трикарбоновых кислот, или цикла Кребса. Добавление сукцината извне активизирует цикл Кребса в соответствии с принципом Ле-Шателье, что позволяет ускорить процесс вывода недоокисленных продуктов обмена.

В качестве адаптогена использовался лимонник китайский – растение из рода Лимонник (*Schisandra*) семейства Лимонниковые (*Schisandraceae*). В плодах содержатся органические кислоты (8,5–20%) – главным образом лимонная, яблочная, винная; витамины – аскорбиновая кислота, тиамин, рибофлавин. В семенах обнаружены тонизирующие вещества (около 0,012 % схизандрин и схизандрол), жирное масло (до 34 %), эфирное масло, которое высоко ценится в парфюмерии за тонкий пряно-лимонный аромат. В медицине используется как лекарственное средство, оказывающее адаптогенное, общетонизирующее и психостимулирующее действие. Тонизирующее действие плодов определяет схизандрин, повышающий возбудимость центральной нервной системы и стимулирующий работу сердца и дыхательного аппарата. Повышает артериальное давление, усиливает процессы возбуждения в структурах головного мозга и рефлекторную деятельность, повышает работоспособность и уменьшает утомление при физических и умственных нагрузках.

Методы исследования. Количественное определение кислоты аскорбиновой проводилось титрованием раствором 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия с добавлением кислоты серной, суммы органических кислот титрованием раствором натрия гидроксида, суммы флавоноидов проводилось спектрофотометрически с раствором алюминия хлорида при длине волны 410 нм [9, 10]. Определение содержания схиандринина в БАД, содержащих лимонник китайский согласно Руководство Р 4.1.1672-03, глава 3 «Минорные биологически активные компоненты БАД», методом ВЭЖХ. Биологическое действие фитопрепарата испытывали на культуре *Paramecium caudatum*, выращенной на среде Л.К. Лозина-Лозинского. Наблюдения за микроорганизмами проводились микроскопически, методом визуальных наблюдений с помощью микроскопа "Биолам С – 11" с увеличением 8x15.

Микробиологическую чистоту препарата исследовали согласно ГФ XI, в. 2, с. 193; Изм. № 1 для категории 2 (в 1 г (мл) препарата допускается не более 100 бактерий грибов суммарно. Определение проводились в асептических условиях, применяя приведенные методы и питательные среды для контроля всех видов нестерильных лекарственных средств, а также сырья, используемого в их производстве.

От пробной серии препарата отбирали среднюю пробу, объемом 1 мл, проводили исследование методом прямого посева в чашки Петри на следующие среды: среда Сабуро, желточно-солевой агар, мясо-пептонный агар и среда Эндо.

Результаты и их обсуждение. Настои из растений обладают сбалансированным вкусом и ароматом. Правильный выбор экстрагента и способа экстракции имеет большое значение для фармакологической эффективности, так как отдельные компоненты могут изменять биодоступность действующих веществ, а иногда привести к снижению или полной потере терапевтического действия [2, 3]. Для этого в качестве экстрагентов при получении комплексного извлечения из шиповника и каркаде исследовались вода очищенная, этиловый спирт и спиртоводные растворы, сырье измельчали до частиц, проходящих через сито 5 мм. Экстракцию проводили способом бисмацерации. в результате исследования установлено, что с увеличением концентрации этанола увеличивается содержание флавоноидов, а содержание органических кислот снижается, кроме того, использование этилового спирта значительно увеличивает стоимость готового продукта и ограничивает использование. Для увеличения выхода фенольных соединений при экстракции водой очищенной повышали температуру, время нагревания 30 минут способом бисмацерации. График зависимости степени экстрагирования фенольных соединений и суммы органических кислот в зависимости от температуры экстракции представлен на рис. 1, из которого следует, что с увеличением температуры степень экстракции фенольных соединений и органических кислот возрастает, причем степень экстракции фенольных соединений (ФС) и органических кислот (ОК) при температуре экстракции 95°C наибольшая и приближается друг к другу.

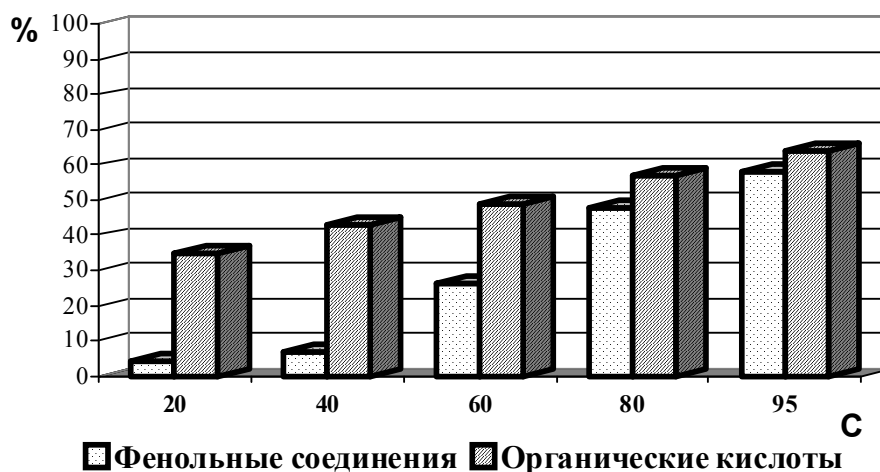


Рис. 1. График зависимости степени экстракции от температуры



На рис. 2 прослеживается зависимость: с увеличением дисперсности и времени экстракции увеличивается выход основных действующих веществ, но при степени измельчения менее 0,25 мм и фракции 0,25–0,5 мм увеличение времени экстракции с 30 до 45 минут практически не влияет на выход действующих веществ. Таким образом, оптимальным вариантом экстрагирования является: измельчение сырья до 0,25-0,5 мм и время экстракции 30 минут. При уменьшении времени экстракции до 15 минут выделение экстрактивных значительно уменьшается, особенно проявляется такая зависимость с укрупнением экстрагируемого сырья. Увеличение степени измельчения сырья способствует появлению механических включений, которые сложно удалить и соответственно снижают качество готового продукта.

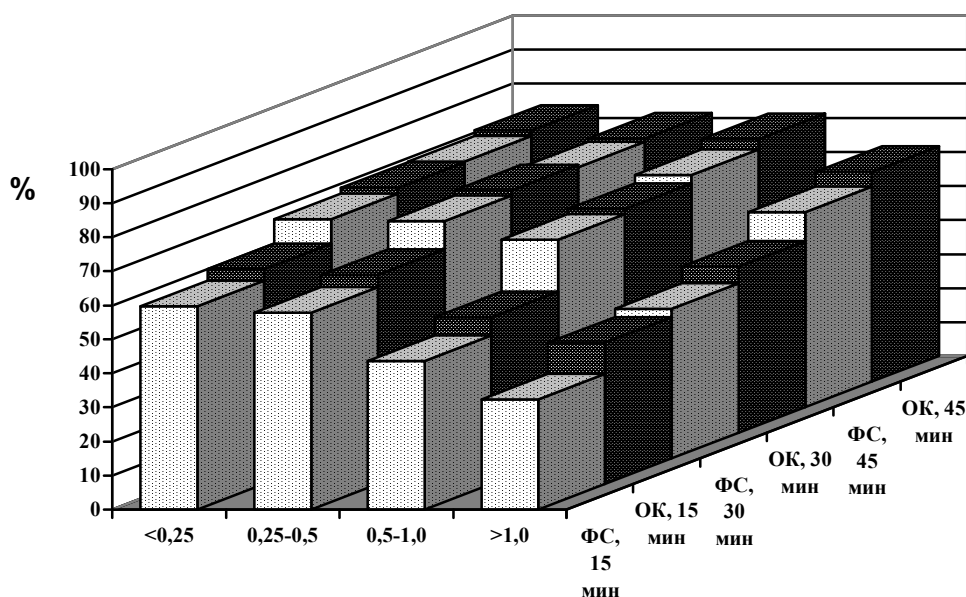


Рис. 2. График зависимости степени экстракции от времени и степени мелкости сырья

Дальнейшие исследования касались изучения оптимального измельчения растительного сырья и времени экстрагирования. Растительное сырье измельчали на аппарате «Измельчитель тканей». Измельченное сырье разделяли на фракции: менее 0,25 мм, 0,25 – 0,5 мм, 0,5 – 1,0 мм, и более 1,0 мм. Результаты исследования представлены на рис. 2.

После экстракции извлечения объединяли, фильтровали через бязь и в горячем виде к извлечению добавляли необходимое количество сахара и варили по стандартной схеме сироп. В итоге приготовленный сироп представляет собой вязкую, прозрачную жидкость темно – красного цвета, с характерным ароматом и кисло – сладким вкусом. Экстрагирование водой позволяет получить комплекс биологических активных веществ среди которых присутствуют вещества ограничено растворимые в воде и различные ПАВ: аминокислоты, полипептиды, полисахариды и т.д. которые их стабилизируют. Кроме того, сироп шиповника и каркаде обладает естественными корректирующими свойствами, т.к. гибискус и шиповник являются прекрасными комплексными природными корригентами.

Наиболее простой способ создания наноструктур в водных извлечениях, получаемых горячей водой это включение молекул плохо и малорастворимых в воде в мицеллы, образованные поверхностно активными веществами (ПАВ). Схематично процесс растворения в воде нерастворимых веществ «солюбилизация» с помощью ПАВ изображен на рис. 3.



Рис. 3. Схема образования солюбилизированных молекул

Механизм образования солюбилизированных частиц основывается на способности молекул ПАВ принимать наиболее выгодное энергетическое состояние – мицелл (рис. 3 А) в концентрации выше критической концентрации мицеллообразования. В мицеллах молекулы ПАВ соединяются двух с другом липофильной частью, гидрофильная часть остается в водном растворе. Процесс солюбилизации основан на включении в мицеллу молекул плохо или малорастворимых в воде лекарственных веществ из лекарственного растительного сырья (рис. 3 Б).

Образование таких систем можно доказать с помощью исследования поверхностного натяжения водных экстрактов из растений, сиропа сахарного в сравнении с поверхностным натяжением водных растворов спирта этилового, 1,2 – пропиленгликоля, полиэтиленоксида 400.

Поверхностное натяжение измерялось по методу капиллярного поднятия рис 4, 5. Из рис. 4 видно, что поверхностное натяжение водных извлечений из растений, и сахарного сиропа соответствует 20% концентрации спирта этилового.

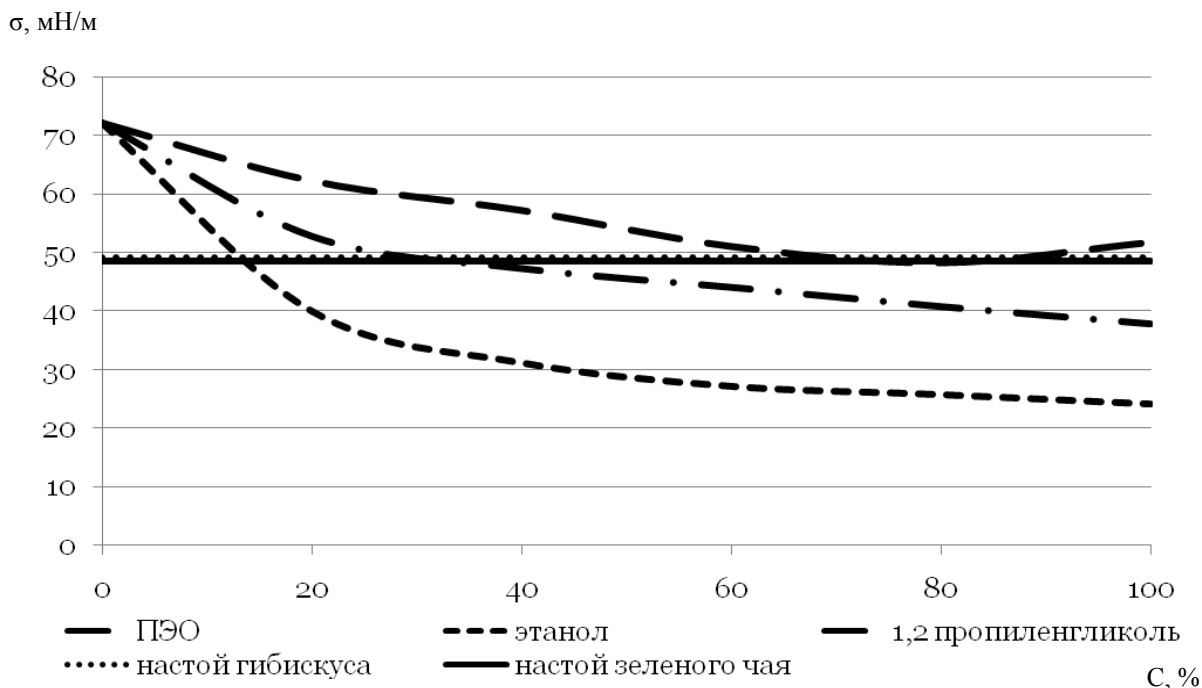


Рис. 4. График зависимости поверхностного натяжения растворителей от концентрации в сравнении с поверхностным натяжением водных экстрактов растений и сиропа сахарного



Особый интерес представляет зависимость поверхностного натяжения в водных извлечениях в зависимости от температуры. С этой целью измерялось поверхностное натяжение некоторых водных извлечений сиропов на их основе в зависимости от температур.

Из рис. 5 видно, что наименьшее поверхностное натяжение наблюдается при температуре 80 °С, причем не только у настоев соблюдается такая динамика, но и у сиропов. Значение поверхностного натяжения σ для водных извлечений и сиропов на их основе при температуре 80 °С соответствует σ примерно 30-40% концентрации этилового спирта. Таким образом препараты на основе водных извлечений из лекарственного растительного сырья должны содержать и сохранять стабильность различных веществ, которые мало растворимы в воде.

На основе этого механизма разработаны сиропы адаптогенного действия со спиртовыми экстрактами, содержащими различные группы мало растворимых в воде веществ: флавоноиды, флаволигнаны и гликозиды.

В сироп вводились настойки и экстракты, полученные промышленным способом: настойка лимонника, содержащая вещества растворимы в растворах этилового спирта и мало растворимы в воде. Используя особые технологические приемы в основу для сиропов вводилась настойка лимонника, полученный сироп получил название «сироп Лимонника».

Проведенные исследования по стандартизации полученных сиропов подтвердили качественно и количественно наличие и сохранность в течение не менее 1 года характерных действующих веществ: схизандрина и схизандрол, а также органические кислоты и аскорбиновую кислоту.

Еще вариантом основы для сиропов исследовался сироп на основе комплексного извлечения из шиповника и зеленого чая.

σ , мН/м

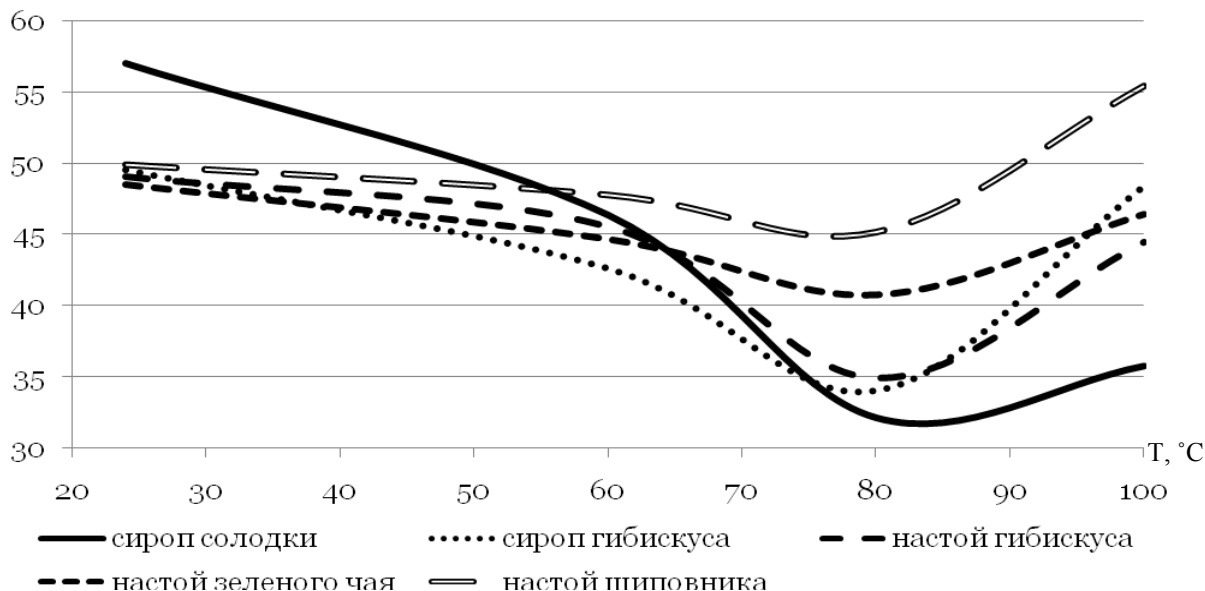


Рис. 5. График зависимости поверхностного натяжения водных извлечений и сиропов от температуры

В.Ю. Балабьяном (1998 г.) разработана система скрининга лекарственных веществ антиоксидантного и мембранстабилизирующего действия. Предложена шкала ориентировочной оценки биологической активности веществ и соединений, согласно которой пороговые концентрации от $1,0 \times 10^{-1}$ г/мл соответствует малоактивным БАВ (экстракт шиповника), а от $1,0 \times 10^{-4}$ до $1,0 \times 10^{-2}$ г/мл (настойка лимонника и экстракт зеленого чая) соответствует среднеактивным объектам.



Экстракт шиповника в соответствии с предложенными методами оценки токсичности имеет самый низкий коэффициент её нарастания – 2, что свидетельствует об узком интервале между терапевтическими и токсическими концентрациями.

Таблица 1

Результаты проявления токсичности растительных экстрактов в опытах на парамециях (острый опыт)

Объекты исследования (экстракты)	Концентрация веществ, вызывающая морфологические и функциональные изменения парамеций, г/мл				Коэффициент нарастания токсичности
	пороговая	остановочная	изменяющая форму	лизирующая	
Шиповник	1,0x10 ⁻¹	1,5x10 ⁻¹	2,0x10 ⁻¹	3,0x10 ⁻¹	2
Зеленый чай	2,0x10 ⁻³	3,0x10 ⁻³	5,0x10 ⁻³	1,0x10 ⁻²	3
Лимонник китайский	2,5x10 ⁻³	2,0x10 ⁻³	5,0x10 ⁻³	1,0x10 ⁻²	4

Парамеции выдерживали в растворах растительных препаратов. Концентрацию фитопрепаратов брали в 2 раза ниже пороговой величины. В процессе наблюдения за культурой клеток фиксировали число особей в одной капле и средний (преобладающий) размер клеток. Для подсчёта числа инфузорий использовали гемоцитометрический способ (камера Горяева). Различие в концентрации живых парамеций в опытной и контрольной пробах, а также в их размере являлось критерием токсичности или экологически благоприятной среды для одноклеточного организма.

Анализ данных, приведённых в табл. 2, показал, что перечисленные экстракты в экологическом отношении благоприятны для парамеций, они стимулируют в сравнении с контролем темп размножения, особенно шиповник и роста лимонник. В виде сиропа, приготовленного на основе экстрактов шиповника, зеленого чая с добавлением настойки лимонника наблюдается синергизм.

Таблица 2

Результаты определения влияния растительных экстрактов на размножение и темпа роста парамеций

Объект исследования	Исходное количество парамеций в 0,05 мл	Количество парамеций спустя 3 суток	Размер парамеций и форма (мкм)	Характер движения
Контроль	5-10	30-40	90-100 удлинённые	Активны
Экстракт шиповника	5-10	> 200	50-80 овальные	Очень активны
Экстракт зеленого чая	5-10	> 50	90-200 эллипсоидные	Активны
Настойка лимонника	5-10	> 100	100-200 эллипсоидные	Активны
Сироп лимонника	5-10	> 200	100-200 эллипсоидные	Активны

Изменение в толерантности инфузорий к клеточным ядам наблюдали, начиная с 24 часов от начала эксперимента. Разница между действующими концентрациями пероксида водорода и спирта этилового на фоне предварительного введения исследуемого вещества и концентрациями в контроле составляет величину, которая служит ориентировочным количественным критерием, характеризующим выраженность антиоксидантного и мембранстабилизирующего эффектов исследуемого вещества. Результаты исследований биологической эффективности сиропа лимонника на основе экстрактов шиповника с зеленым чаем приведены на рис. 6 в виде диаграмм.



Сироп лимонника обладает выраженным защитным эффектом в отношении действия токсикантов. Толерантность к этанолу возрастет на фоне действия сиропа с 6% (контроль) до 14%. Толерантность к пероксиду водорода повышается на 1 порядок. Защитный эффект развивается постепенно, достигая максимальной величины на 4 сутки, этот эффект сохраняется до 9 дней и затем снижается.

Принимая максимальную величину активности за 100% фиксировали изменение толерантности парameций от времени экспозиций. Результаты приведены в виде кривых, представленных на рис. 7 по остановочной концентрации.

Максимальный защитный эффект сиропа лимонника от действия токсикантов на парameций развивается на 3-4 день, при дальнейшем увеличении времени эксперимента наблюдается постоянство эффекта- плато и к 9-10 дню эффект резко снижается. Таким образом, установлено оптимальное время экспозиции для фитоадаптогенов: 3-4 дня. Согласно теории адаптации, именно в этот период происходит процесс "срочной адаптации" микроорганизмов к изменившимся условиям, к 4 дню в клетках происходят количественные изменения (ферментов, энергоресурсов) – наступает период формирования долговременной адаптации, то есть повышение неспецифической резистентности организмов к повреждающим агентам.



Рис. 6. Действие токсикантов на культуру парameций

Для исследования микробиологической чистоты готовили разведения сиропа в соответствующей питательной среде в разведении 1:10. Приготовленные разведения образцов использовали для определения общего числа бактерий и грибов в 1 г (мл) лекарственного средства и установления отсутствия бактерий семейств Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus.

Испытание проводилось в чашках Петри диаметром 100 мм. Методом прямого посева на питательные среды наносились образцы препарата, после застывания среды чашки Петри инкубировались в течение 5 суток при температуре 37 градусов С. Далее через 5 суток подсчитывалось общее число колоний и были получены следующие результаты:

- в 1 мл препарата для перорального применения (сироп) менее 10 бактерий и полностью отсутствуют грибы;
- бактерии семейств Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus отсутствуют.

Из анализа приведенных данных можно сделать вывод о пригодности сиропа на основе растительных компонентов к применению по показателю «Микробиологическая чистота».

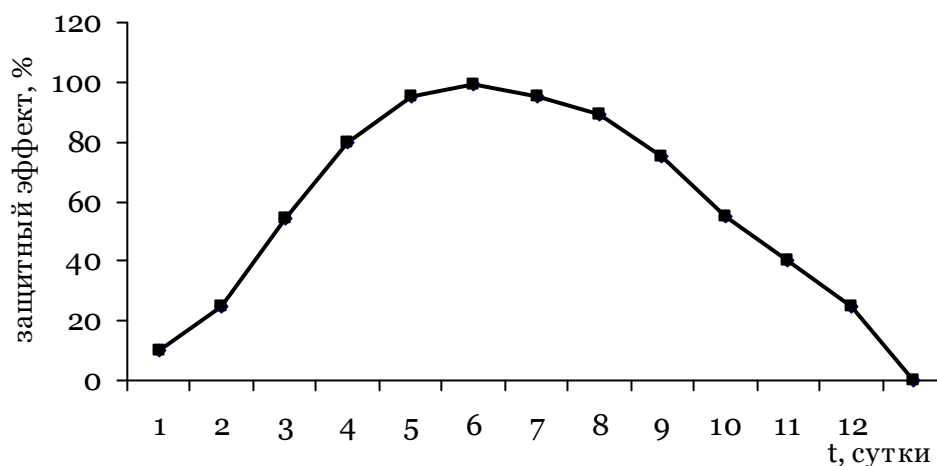


Рис. 7. Защитное действие настойки лимонника

Заключение. На основании проведенных исследований установлены оптимальные условия экстракции горячей водой, позволяющие извлечь наиболее полный комплекс биологически активных веществ. Обоснованы теоретические основы экстракции мало и нерастворимых соединений из лекарственного растительного сырья водой. На основе полученного извлечения разработан сироп, и показана возможность использования его в качестве основы для БАД к пище и вкусу – ароматической добавки к различным типам минеральных вод. Объяснен с точки зрения коллоидной химии механизм солюбилизации и экстракции биологически активных соединений водой мало и нерастворимых в ней. Сироп лимонника с зеленым чаем и шиповником перспективен к использованию как БАД к пище, а также в качестве дополнительного источника аскорбиновой кислоты, витаминов, флавоноидных соединений для профилактики респираторных и вирусных инфекций, особенно в осенне-зимний период, в случае нарушения обмена веществ и ослабления функционального состояния иммунной системы.

Литература

1. Комаров, В.И. Пищевые добавки и их использование в продуктах питания за рубежом / В.И. Комаров, А.И. Гурьянов //Пищевая промышленность. – 1998. – №8. – С. 24-26.
2. Никифорова, Е. Б. Возможность получения водозэкстрагируемого препарата из кукурузных рылец по совмещенной с производством жидкого экстракта технологической схеме: / Е.Б. Никифорова, А.М. Сампиев //VIII Междунар. съезд «Фитофарм-2004». Матер. – Миккели, Финляндия, 2004. – С. 673-675.
3. Никифорова, Е. Б. Исследование аминокислотного состава водорастворимых комплексов цветков календулы и кукурузных рылец. /Е.Б. Никифорова, М.М. Дзаурова, М.Р. Хочава, А.М. Сампиев //IX Международный съезд «Фитофарм-2005». Матер. СПб, 2005. – С. 764-766.
4. Пантюхин, А.В. Использование суммарных фитопрепаратов из растений семейства аралиевых для профилактики экологически обусловленных заболеваний Профессия и здоровье: Материалы Всерос. конгресса (1; 19-21 ноября 2002; Москва). – М.: «Златограф», 2002. – С. 587-588.
5. Перспективы использования фитотерапии в санаторно-курортной практике / И.Н. Андреева, З.Д. Хаджиева, А.В. Пантюхин под ред. Э.Ф. Степановой. – Пятигорск: ПятГФА, 2003. – 134 с.



6. Разработка и фармакотехнологические исследования сиропа композитного состава с экстрактом родиолы розовой. / Степанова Э.Ф и др. // Междунар. специализир. выставка Аптека 2005 (12; 25 – 28 окт. 2005; Москва): Материалы науч. программы. – М., 2005. – С 99-100.

7. Решетько, О.В. Регуляторный статус и проблема безопасности средств растительного происхождения / О.В. Решетько, К.А. Луцевич, А.М.Семибратова, Н.В. Гошкова // Ремедиум. – 2010. – №5. – С.30-33.

8. Решетько, О.В. Фармакоэпидемиологическая оценка безопасности фитопрепаратов и пути минимизации риска их лекарственных взаимодействий / О.В. Решетько, К.А. Луцевич, И.Г. Рыженкова Н.В. Горшкова // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – Т.18 (5). – С. 74-80.

9. Сампиев, А.М. Количественное определение флавоноидов, изофлавоноидов и фенолкарбоновых кислот в траве стальника полевого / А. М. Сампиев, Н. А. Давитавян // Хим-фарм. журнал. – 2009. – Т. 43, №7. – С. 25-31.

10. Сампиев, А.М., Исследование по выбору экстрагент для получения экстракта донника лекарственного / А.М. Сампиев, Е.В. Пантюхина // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2006. – № 2. – С. 361-363.

THEORETICAL ASPECTS OF BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES DEVELOPMENT IN FORM OF CORRECTED SYRUPS

The urgency of development of biologically active additives (BAA) for nutrition is connected to a deficiency of various components in nutrition of people. For correction of deficiency the convenient form of BAA usage for nutrition – corrected syrup was offered. The syrup was made from extracts of vegetative raw materials – hips, *Sabdarif's hibiscus*, green tea, *Schisandra Chinese*. As a result of research optimum parameters of retraction from raw materials were established, the technology of a syrup is developed. Using physical and chemical methods of research the mechanism soluble particles formation was substantiated, process of dissolution of molecules, slightly soluble in water, of medicines from medicinal vegetative raw materials is explained. Research confirm safety of syrup at least during 1 year. By means of biological screening on *Parameciums* mutual intensification of action of syrup components on alive organism was established. The syrup of *Schisandra* with green tea and a hips is perspective to use as BAA for nutrition, as well as additional source of ascorbic acid, vitamins, flavonoids for prevention of respiratory virus infections and as an adaptogen.

Key words: syrup, functional drinks, dog rose, Hibiscus, green tea, surface intention.

A.V. Pantyuhin

S.V. Raikova

A.A. Arkhangelskaya

*Saratov State
Medical University
named by V.I. Razumovsky*

e-mail: pav74@yandex.ru



УДК 615.322'838.03(048.85)

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЛАСТЫРНОЙ МАССЫ С МЕКСИДОЛОМ

С.О. Лосенкова¹
М.А. Огай²
А.В. Пантюхин³

¹⁾ Смоленская государственная медицинская академия

²⁾ Воронежский государственный медицинский университет

³⁾ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

e-mail: pav74@yandex.ru

Проведены реологические исследования трансдермальной терапевтической системы (ТТС) в виде пластыря на ротационном вискозиметре «Реотест–2». Пластырная масса ведет себя как ньютоновская жидкость, при снижении величины напряжения сдвига структура основы начинает восстанавливаться и «нисходящая» кривая течения как бы повторяет «восходящую» кривую, что свидетельствует о практически мгновенном восстановлении системы в прежнее состояние. ТТС ведет себя как псевдопластическая структура. Для разработанного состава эффект снижения вязкости под влиянием сдвига является обратимым – она восстанавливает высокую вязкость при снижении скорости сдвига: по-видимому цепные молекулы возвращаются к своему начальному состоянию. Полученные результаты позволяют доказать, что пластырная масса с мексидолом по своим структурно-механическим свойствам соответствует требованиям к пластырям.

Ключевые слова: реология, вязкость, трансдермальная терапевтическая система.

Современная технология лекарственных форм требует значительного внимания не только к качеству лекарственной формы, но и внешнему виду, удобству в применении и органолептическим свойствам. Разработка лекарственных форм требует выяснения различных свойств лекарственных препаратов, вспомогательных веществ и самой формы. В основе находятся их физико-химические свойства: растворимость, температура плавления, гидрофильно-липофильные свойства, вязкость, реологические характеристики и т.п. Все показатели должны быть учтены при выборе лекарственной формы и вспомогательных веществ [3, 6].

Вязкость является одним из основных реологических свойств веществ. Являясь физической величиной, которая поддается количественному определению, вязкость представляет собой свойство жидкостей оказывать сопротивление действию внешней силы, вызывающей ее течение. Вопросы контроля вязкости имеют большое значение для современных технологических производств. По вязкости судят о качестве готового продукта, о тех физико-химических изменениях в материале, которые происходят во время технологического процесса [5, 7].

Таблица

Реологические показатели ТТС с мексидолом

Показатели, при увеличении скорости сдвига			Показатели при уменьшении скорости сдвига		
D – градиент скорости сдвига, 1 с ⁻¹	τ –напряжение сдвига, Па	η – динамическая вязкость, Па*с	D – градиент скорости сдвига, 1 с ⁻¹	τ –напряжение сдвига, Па	η – динамическая вязкость, Па*с
9,00	53,38,	5,93	9,00	50,24	5,58
16,20	92,63	5,72	16,20	91,06	5,62
27,00	147,58	5,46	27,00	136,59	5,06
48,60	235,50	4,85	48,60	-	-

Реологические характеристики пластырных масс свидетельствуют достаточно высокой вязкости исследуемого образца. В нормальных условиях значение динамической 4-6 Па*с вязкости соответствует плотной по консистенции массе.

Реологические показатели разработанного пластыря с мексидолом проводили на ротационном вискозиметре «Реотест–2» и представлены в таблице. Измерение проводилось при последовательном увеличении и уменьшении скорости сдвига ($\dot{\gamma}$, c^{-1}) [1, 2, 4]. На основании полученных данных рассчитывали напряжение сдвига (τ , Па), динамическую вязкость (η , Па·с). По полученным данным построены кривые течения (рис. 1) и вязкости (рис. 1) и (рис. 2).

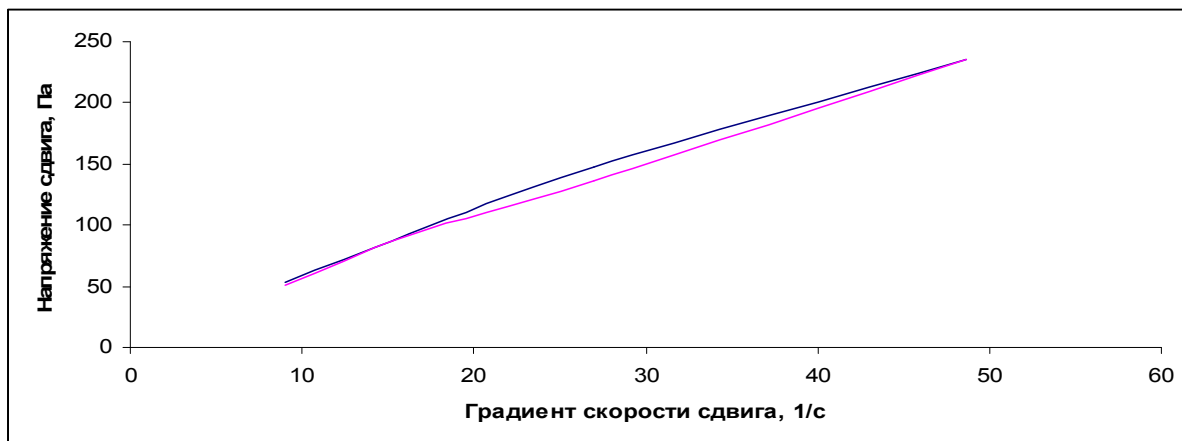


Рис. 1. Кривая течения пластырной массы с мексидолом

Как видно из данных рис. 1 течение исследуемой системы начинается не мгновенно, а при напряжении сдвига 53,38 Па, что свидетельствует о наличии структуры в системе. При высоких значениях градиента скорости сдвига структура разрушается и система начинает течь, что характеризуется линейной зависимостью между скоростью сдвига и напряжением сдвига. Течение пластыря начинается после некоторого приложенного напряжения, необходимого для разрыва элементов структуры. В период вновь убывающего напряжения вязкость исследуемой системы восстанавливается, «восходящая» (нижняя) и «нисходящая» (верхняя) кривые имеют схожий характер. При малых напряжениях сдвига их структура разрушается незначительно, в этом случае скорость сдвига минимальна. С увеличением напряжения сдвига разрушение внутренней структуры начинает преобладать над восстановлением, и скорость сдвига начинает увеличиваться. При высоких значениях напряжения сдвига структура пластырной массы полностью разрушается и система начинает течь, что характеризуется линейной зависимостью между напряжением и скоростью сдвига. В этот момент наступает истинное пластичное течение. При высоких скоростях сдвига «нисходящая» кривая течения совпадает с «восходящей» кривой. Участок совпадения «восходящей» и «нисходящей» кривой соответствует моменту полного разрушения структуры, в этот момент пластырная масса ведет себя как ньютоновская жидкость.

При снижении величины напряжения сдвига структура основы начинает восстанавливаться, и «нисходящая» кривая течения как бы повторяет, «восходящую» кривую, что свидетельствует о практически мгновенном восстановлении системы в прежнее состояние.

На рис. 2 представлена кривая зависимость динамической вязкости от градиента скорости сдвига. ТГС ведет себя как псевдопластическая структура – вязкость снижается при возрастании скорости сдвига. Для разработанного состава эффект снижения вязкости под влиянием сдвига является обратимым – она восстанавливает высокую вязкость при снижении скорости сдвига: по-видимому цепные молекулы возвращаются к своему начальному состоянию.

Из данных рис. 2 видно, что динамическая вязкость пластырной массы находится в интервале от 2,0 до 40,0 Па·с, что является оптимальным показателем для пластырной массы.

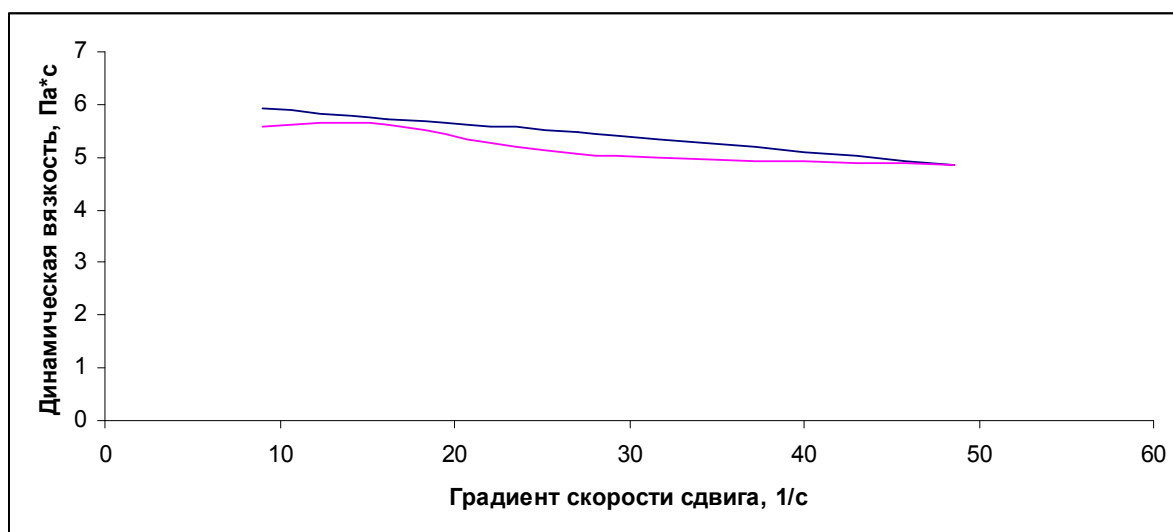


Рис. 2. Кривая вязкости пластырной массы с мексидолом

Полученные результаты позволяют доказать, что пластырная масса с мексидолом по своим структурно-механическим свойствам соответствует требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам. Полученные нами данные согласуются с данными литературы.

Литература

1. Кривошеев, С.А. Апликационные лекарственные формы / С.А. Кривошеев, И.А. Десяткина, Н.Б. Демина; под. ред. В.А. Быков // Пластыри: учеб. пособие. – М.: МАКС Пресс, 2005.- 104с.
2. Лосенкова, С.О. Особенности методики биофармацевтического исследования трансдермального пластыря с мексидолом / С.О. Лосенкова, Э.Ф. Степанова, В.Е. Новиков // Вестник Воронежского государственного университета. – 2009. – № 1. – С. 113-116. – Серия: Химия. Биология. Фармация.
3. Малкин, А.Я. Реология, концепции, методы, приложения. / А.Я. Малкин, А.И. Исаев – СПб: Профессия. 2007. – 560 с.
4. Пантюхин, А.В. Разработка и изучение стабильности фармацевтических эмульсий на примере эмульсии винилина / А.В. Пантюхин, А.Ю. Петров // Вестник новых медицинских технологий. – 2005. – Т. XII. – № 3-4. – С. 102.
5. Пантюхин, А.В. Разработка оптимальной технологии и исследование процесса микрокапсулирования гидрофобных веществ / А.В. Пантюхин // Вестник воронежского государственного университета, серия химия биология фармация. – 2006. – №2. – С. 338-340.
6. Пат. 1459215 Российская Федерация, МКИ Со8 L39 / 06, А61 К31 / 79 Состав полимерной диффузионной матрицы для трансдермального введения лекарственных веществ / Васильев А.Е и др. (РФ). – № 4189829/05; заявл. 20.12.86; опубл. 20.11.95, Бюл. № 52. – 18 с.
7. Шрамм Гебхард Основы практической реологии и реометрии / Гебхарт Шрам. – М., 2003. – 311 с.

RHEOLOGICAL RESEARCH OF EMPLASTIC MASS WITH MEXIDOL

S.O. Losenkova¹
M.A. Ogaj²
A.V. Pantyuhin³

¹Smolensk State Medical Academy

²Voronezh State Medical University

³Saratov State Medical University named by V.I.Razumovsky

e-mail: pav74@yandex.ru

Rheological research of transdermal therapeutic system (TTS) in the patch form on a rotatory viscosimeter of "Reotest-2" are carried out. The emplastic mass behaves as Newton a liquid, at depression of a strain of shift the basis structure starts to be restored, and "the descending" curve of a current as though repeats, "an ascending" curve that testifies to almost instant restoration of system in a former condition. Dependence of dynamic viscosity on a gradient of rate of shift. TTC behaves as pseudo-plastic structure. For the developed structure the effect of depression of viscosity under the influence of shift is reversible – it restores high viscosity at depression of rate of shift: Apparently chain molecules come back to the initial condition. The received results allow to prove, that the emplastic mass with mexidol on the structurally-mechanical properties corresponds to demands to emplastrums.

Key words: rheological, viscosity, transdermal therapeutic system.



ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АФОБАЗОЛА (ОБЗОР)

Ю.А. Полковникова
Э.Ф. Степанова

*Пятигорская
государственная
фармацевтическая
академия*

e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

Наибольший эффект при лечении тревожно-фобических расстройств наблюдается при использовании транквилизаторов, в частности селективного анксиолитика – афобазола. Статья посвящена рассмотрению разновидностей современных лекарственных форм с модифицированным высвобождением и возможности создания пролонгированных лекарственных форм афобазола.

Ключевые слова: транквилизаторы, афобазол.

Чувство тревоги знакомо каждому человеку. Ее физиологическое значение состоит в мобилизации организма для быстрого достижения адаптации [1].

Распространенность тревожных расстройств в популяции достигает 15%.

Эффективная терапия тревожных расстройств должна быть длительной. Важно не только уменьшить тревогу, но и повысить стрессоустойчивость и активизировать собственные противотревожные механизмы.

Важнейшее свойство используемых в этих случаях транквилизаторов — устранение беспокойства, чувства тревоги и страха, уменьшение внутреннего напряжения, повышенной раздражительности, бессонницы и других проявлений невротических, невротоподобных, психопатических и психопатоподобных состояний, вегетативных дисфункций. Поэтому главной мишенью применения транквилизаторов являются различные тревожно-фобические синдромы непсихотического уровня — как острые, так и хронические, развивающиеся в рамках так называемых пограничных состояний. В НИИ фармакологии РАМН Т. А. Ворониной и С. Б. Середениным разработана наиболее полная классификация транквилизаторов по механизму действия [3]. Данная классификация приведена в табл. 1.

Как видно из таблицы, в связи с влиянием на различные нейромедиаторные системы, вовлеченные в патогенез тревожных состояний, транквилизирующее действие присуще не только «классическим» анксиолитикам, но и средствам, относящимся к разным клинико-фармакологическим группам.

В. И. Бородин выделяет следующие основные побочные эффекты, встречающиеся при использовании транквилизаторов: гиперседация, миорелаксация, «поведенческая токсичность», «парадоксальные» реакции — усиление агрессивности и ажитации (возбужденное состояние), нарушения сна, психическая и физическая зависимость, возникающая при длительном применении (6–12 месяцев непрерывно) [2].

Эти проявления побочных эффектов наиболее характерны для бензодиазепинов.

В настоящее время благодаря многолетним разработкам российских фармакологов НИИ фармакологии РАМН им. В.В. Закусова в семействе специфических анксиолитиков появился препарат — селективный анксиолитик афобазол. Анксиолитический эффект этого лекарственного препарата является комплексным и проявляется в редукции психических и соматических (вегетативных) симптомов тревоги в сочетании с легким психостимулирующим [3].

Для продления действия и поддержания постоянной концентрации афобазола в крови необходимо принимать его многократно или увеличивать дозу. Для поддержания терапевтической концентрации ЛВ в крови интервалы между приемами лекарственного препарата периодического действия подбирают с учетом периода биологического полураспада так, чтобы вновь принятая доза начала действовать на фоне предыдущей.



Таблица

Классификация важнейших транквилизаторов

Представители	Механизм действия
Традиционные анксиолитики	
Производные бензодиазепина: с преобладанием собственно анксиолитического действия (хлордиазепоксид, диазепам, феназепам, оксазепам, лоразепам и др.) с преобладанием снотворного действия (нитразепам, флунитразепам) с преобладанием противосудорожного действия (клоназепам)	Прямые агонисты ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса (ГАМК — γ-аминомасляная кислота)
Препараты разного строения — мебикар, мепробамат, бенактизин,.	Препараты разного механизма действия
Новые анксиолитики	
Абекарнил, имидазопиридины (алпидем, золпидем), имидазобензодиазепины (имидазенил, бретазенил), дивалон, гизазепам	Частичные агонисты бензодиазепинового рецептора (БДР), вещества с различной тропностью к субъединицам БДР и ГАМКА-рецептора
Фрагменты эндозепинов (в частности DBI — Diazepam binding inhibitor, т. е. ингибитора связывания диазепама), производные β-карболина (амбокарб, карбацетам), никотинамид	Эндогенные регуляторы (модуляторы) ГАМКА-бензодиазепинового рецепторного комплекса
Фенибут, ГАМК (аминалон), баклофен	Агонисты ГАМКВ-рецепторного комплекса
Мексидол, афобазол, ладастен	Мембранные модуляторы ГАМКА-бензодиазепинового рецепторного комплекса
Антагонисты NMDA-рецепторов (кетамин, фенциклидин, циклазоцин))	Глутаматергические анксиолитики

Многokратный прием лекарственного препарата и периодические колебания концентрации биологически активного вещества в крови приводят к ряду нежелательных последствий: повышению его содержания в крови до токсического в начальный период введения, аллергических реакций и др.

Кроме того, многократный прием представляет определенные трудности для больного и медицинского персонала. Все это стало причиной интенсивных исследований в области создания лекарственных форм афобазола с модифицированным высвобождением (ЛФМВ) [4].

ЛФМВ — это современное поколение лекарственных препаратов, характеризующееся измененным механизмом и характером высвобождения ЛВ. Использование таких ЛФ представляет реальную возможность воздействовать на фармакокинетику ЛВ с целью изменения параметров эффективности и переносимости в соответствии с клиническими потребностями.

Для модификации высвобождения применяют методы:

- 1) физические (использование веществ, замедляющих всасывание, метаболизм и выведение ЛВ);
- 2) химические (получение труднорастворимых солей, замена одних функциональных групп на другие; введение новых химических группировок в состав молекулы исходного вещества);
- 3) технологические (покрытие специальными оболочками, использование в единой лекарственной форме компонентов с разной скоростью высвобождения, инкорпорирование в матрицу и т.д.) [5].

По технологии создания ЛФМВ выделяют два принципиально отличающихся вида:



1) резервуарные ЛФ, содержащие ядро из ЛВ и полимерную оболочку, обеспечивающую замедленное высвобождение. Резервуаром могут быть вся ЛФ, покрытая общей оболочкой, или микроформы (микрогранулы, микрокапсулы, пеллеты, покрытые отдельными оболочками), множество которых объединено в одну ЛФ;

2) матриксные ЛФ, имеющие вид таблетки, содержащей гидрофильную биополимерную матрицу, в которой распределено ЛВ и которая обеспечивает замедленное действие [6].

В зависимости от степени управления процессом высвобождения различают ЛФ с контролируемым высвобождением и пролонгированные (ретардные, от *retard* – замедляющий).

Лекарственные формы с контролируемым высвобождением (син.: лекарственные формы с управляемым высвобождением, лекарственные формы с программируемым высвобождением) – группа лекарственных форм с модифицированным высвобождением, характеризующихся удлинением времени поступления ЛВ в биофазу и его высвобождением, соответствующем реальной потребности организма. Высвобождение называют контролируемым, если соблюдаются следующие три условия: 1) известен вид математической зависимости количества высвободившегося ЛВ от параметров, влияющих на процесс высвобождения (отличие от пролонгированных лекарственных форм); 2) ЛВ высвобождается согласно фармакокинетически рациональной скорости или скоростной программе; 3) на скорость высвобождения не влияют или влияют незначительно физиологические условия (рН и ферментный состав желудочно-кишечных жидкостей и др.), так что она определяется свойствами самой системы и может быть теоретически предсказана с достаточной точностью. Если какое-либо из этих условий не выполняется, то лекарственную форму относят к пролонгированным формам [4]. Современная номенклатура форм с контролируемым высвобождением включает системы терапевтические, капсулы с контролируемым высвобождением, спансулы, таблетки с контролируемым высвобождением.

Лекарственные формы пролонгированные (от лат. *prolongare* – удлинять, *longus* – длинный, длительный) – лекарственные формы с модифицированным высвобождением, обеспечивающие увеличение продолжительности действия ЛВ путем замедления его высвобождения. Достоинства: 1) возможность уменьшения частоты приема; 2) возможность уменьшения курсовой дозы; 3) возможность устранения раздражающего действия ЛВ на желудочно-кишечный тракт; 4) возможность уменьшения частоты проявления побочных эффектов. [7].

В последние годы при решении проблем пролонгирования исследователи стали проявлять большой интерес к созданию капсулированных лекарственных форм, содержащих мельчайшие дозы лекарственных веществ в тонкой оболочке микрокапсул или гранул. Терапевтическая эффективность микрокапсул возрастает в связи с тем, что с помощью относительно несложных технологических приемов удается не только получать микрокапсулы с оболочкой равной толщины, но и регулировать толщину оболочки в зависимости от целей и стратегии медикаментозной терапии. Именно это обстоятельство привело к необычайно бурному росту производства микрокапсулированных лекарственных средств в последние годы. Поскольку еще ни одной лекарственной форме не удалось со столь большой степенью надежности придавать заранее заданные свойства. Весьма перспективной представляется технология получения гранул афобазола, окруженных полимерной матрицей, которая послойно растворяется, высвобождая очередную порцию ЛВ. Поэтому одним из перспективных направлений развития и совершенствования лекарственных форм афобазола является, прежде всего, эффективное пролонгирование, которое в свою очередь может быть обеспечено такими лекарственными формами, как спансулы, или капсулы пролонгированного действия.

Основными, определяющими перспективы использования этой лекарственной формы, особенностями являются такие показатели как эффективность и безопасность, комфортность при приеме, рациональная технология, удобство при хранении и транспортировке.



Поэтому, мы и остановили свой выбор на этой лекарственной форме, подтвердив его рядом предварительных фармакотехнологических исследований [8].

Литература

1. Аведисова, А.С. Новый анксиолитик афобазол при терапии ГТР (результаты сравнительного исследования с диазепамом) / А.С. Аведисова // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина Экстравыпуск. – 2006. – С.13-16.
2. Алексеев, К.В. Вспомогательные вещества в технологии таблеток с модифицированным высвобождением / К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, С.А. Сизяков // Фармация. – 2009. – №6. – С.49-54.
3. Воронина, Т. А. Перспективы поиска анксиолитиков / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин // Эксперим. и клин. фармакология. – 2002. – Т. 65, № 5. – С. 4-17.
4. Коржавых, Э. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и действием / Э. Коржавых, А. Румянцев // Российские аптеки. – 2003. – № 4. – С. 6.
5. Леонова, М.В. Пероральные лекарственные формы с модифицированным высвобождением / М.В. Леонова // Фарматека. – 2006. – №11. – С. 32-37.
6. Полковникова, Ю.А. Биофармацевтические исследования спансул афобазола in vitro / Ю.А. Полковникова, Э.Ф. Степанова, И.Я. Куль // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Медицина. Фармация. – 2010. – № 10. – С. 89-92.
7. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазол / Г.Г. Незнамов [и др.] // Эксперим. и клин фармакология. – 2001. – Т 64, №2. – С.9-15.
8. Степанова, Э.Ф. Разработка и исследование твердых лекарственных форм с повышенной биодоступностью / Э.Ф. Степанова, А.М. Шевченко // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – №1. – С.68-69.

POSSIBILITIES OF APPLICATION OF THE AFOBAZOLE PROLONGED DOSAGE FORMS

Y.A. Polkovnikova
E.F. Stepanova

*Pyatigorsk State
Pharmaceutical Academy*

e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

The greatest effect in the treatment of anxiety-phobic disorders observed in the use of anxiolytics, in particular, a selective anxiolytic – afobazole. The article deals with the varieties modern dosage forms with modified release and the possibility of formulation the afobazole prolonged dosage forms

Key words: anxiolytics, afobazole.



УДК 615.322:582.741: 581.48:542.61

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ЛЬНЯНОГО МАСЛА КАК ОСНОВЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РЯДА ЛЕКАРСТВЕННЫХ И ПАРАФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Н.Н. Степанова
Э.Ф. Степанова
Л.С. Ушакова
Л.П. Мыкоц
Л.И. Иванова

*Пятигорская
государственная
фармацевтическая
академия*

e-mail: nio@helios.ru

Изучен процесс двухфазной экстракции семян льна в системах, состоящих из водно-спиртовой фазы (ВСФ) и масла подсолнечного, а также влияние концентрации ВСФ и присутствия поверхностно-активных веществ (ПАВ) на степень извлечения липофильных и гидрофильных биологически активных веществ (БАВ). Установлено, что повышение концентрации ВСФ уменьшает степень извлечения полисахаридов, но способствует значительному увеличению выхода льняного масла. При использовании в качестве ВСФ 70% этанола достигается практически полное извлечение льняного масла. Показано, что присутствие как гидрофильных, так и гидрофобных ПАВ увеличивает выход полисахаридов соответственно на 13% и 37%.

Ключевые слова: двухфазная экстракция семян льна, поверхностно-активные вещества.

Введение. В настоящее время в медицинской практике важное место принадлежит лекарственным средствам растительного происхождения, преимущество которых заключается в широком спектре биологического действия, отсутствии побочных эффектов, что позволяет использовать их для профилактики и лечения многих заболеваний.

Большинство официальных фитопрепаратов содержат преимущественно водно-спирторастворимые биологически активные соединения. Не меньший интерес представляют липофильные вещества, однако анализ реестра зарегистрированных в России фитопрепаратов показал, что только 1% из них содержит липофильные комплексы [4].

Растительным объектом, который может служить источником для получения лекарственных препаратов и БАД к пище, содержащих липофильные комплексы, является лён посевной. Несмотря на значительную распространенность льна во многих регионах России, его ценные фармакотерапевтические свойства и опыт использования в народной медицине, отечественных лекарственных, парафармацевтических средств и БАД к пище на его базе создано очень мало.

Для получения природных комплексов биологически-активных веществ (БАВ) из семян льна мы использовали один из новых методов экстракции – экстракцию двухфазной системой экстрагентов. Этот способ позволяет в одной технологической операции извлекать из растительного сырья и гидрофильные, и липофильные БАВ, что обеспечивает расширение компонентного состава, большую степень извлечения липофильных БАВ и эффективность технологического процесса [3]. Кроме того, известно, что присутствие поверхностно-активных веществ (ПАВ) влияет на количественное и качественное соотношение извлекаемых веществ [7-9]. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение процесса двухфазной экстракции семян льна, как сырья, содержащего и липофильную фракцию – льняное масло, богатое полиненасыщенными жирными кислотами, и гидрофильную – полисахаридную композицию, а также исследование влияния ПАВ на степень извлечения липофильных и гидрофильных БАВ.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использовали семена льна, отвечающие требованиям ГФ XI [1]. В качестве экстрагента – двухфазные системы, состоящие из воды очищенной или водно-спиртовой фазы (20%, 40%, 70% этиловый спирт) и масла подсолнечного в соотношении 1:1.

В качестве ПАВ использовали твин-80 – эмульгатор 1-го рода (ГЛБ=14,5) и Т-2 – эмульгатор 2-го рода (ГЛБ=5,5).

Экстракцию сырья проводили при комнатной температуре в течение 12 часов с перемешиванием на магнитной мешалке. Соотношение сырье – водно-спиртовая фаза



(ВСФ) – масляная фаза (МФ) брали 1:10:10. Навеску измельченных до размера 0,1-0,3 мм семян льна (2 г) помещали в колбу с притертой пробкой и заливали экстрагентом.

По окончании процесса вытяжку отжимали, фазы разделяли на центрифуге в течение 20 минут при частоте вращения 3000 об/мин. Из ВСФ выделяли полисахариды осаждением 95% этиловым спиртом, смесь центрифугировали, полученный осадок высушивали при $t=40^{\circ}\text{C}$. Количественное определение полисахаридов проводили гравиметрическим методом [1]. Анализ МФ осуществлялся методом газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ) на газовом хроматографе Цвет-500 с пламенно-ионизационным детектором согласно методике, предложенной ФС-42-1730-95 «Масло облепиховое» [6].

Результаты и обсуждение. Результаты эксперимента показали, что количество полисахаридов (г), выделенных при проведении двухфазной экстракции, зависело от содержания этанола в ВСФ. С повышением концентрации ВСФ снижалось количество выделенных полисахаридов и составляло 0,419г при использовании в качестве ВСФ воды очищенной, 0,268 г – 20% спирта этилового, 0,130 г – 40% этанола. Использование 70% этанола не позволяет выделить полисахариды.

Из приведенных данных следует, что выход полисахаридов уменьшается при увеличении концентрации ВСФ последовательно в 1,6 и 2,1 раза.

Представленные результаты согласуются с полученными ранее данными для степени набухания (α) семян льна [5]. Так, при набухании в воде степень набухания составляла 1,15, в 20% этаноле – 0,45, в 40% – 0,17, в 70% – 0,07.

Процесс набухания изучался также под влиянием введенных в эмульсии ПАВ (твин-80 и Т-2). Результаты показали, что в присутствии гидрофильного эмульгатора (твин-80) $\alpha=1,31$, в присутствии гидрофобного (Т-2) – $\alpha=1,57$. Следовательно, присутствие ПАВ способствует выходу полисахаридов, увеличивая его соответственно на 13% и 37%.

Известно, что используемый для выделения полисахаридов метод Н.К. Кочеткова и М. Sinnera предлагает соотношение сырье – водная фаза равное 1:15, а для проведения двухфазной экстракции оптимальным является соотношение 1:10:10 [2, 9]. Поэтому был проведен эксперимент по изучению влияния соотношения фаз на выход полисахаридов. Оказалось, что выход полисахаридов от массы сухого сырья составляет в 1-ом случае (соотношение 1:15) в среднем 6,3%, во 2-ом (1:10) – 5,6%. Можно видеть, что результаты сопоставимы. Так как для осаждения полисахаридов используется 95% спирт этиловый, мы остановились на соотношении фаз 1:10, что сократит расход спирта.

Проведя двухфазную экстракцию, кроме количественного содержания полисахаридов мы изучали выход льняного масла в липофильную фазу эмульсий.

В исследуемых образцах определяли количественный состав жирных кислот. Определение было основано на разделении метиловых эфиров жирных кислот с помощью ГЖХ. В результате проведенного анализа в подсолнечном масле идентифицированы и определены жирные кислоты: пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, линолевая; в льняном масле – пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, линолевая и линоленовая (табл. 1).

Таблица 1

Жирнокислотный состав подсолнечного и льняного масел

Наименование кислоты	Жирнокислотный состав масла, % к сумме	
	Подсолнечное масло	Льняное масло
пальмитиновая	19,77	7,25
стеариновая	4,68	3,00
олеиновая	28,39	20,09
линолевая	47,26	16,64
линоленовая	-	51,73

Газо-жидкостные хроматограммы подсолнечного и льняного масел представлены на рис. 1 и 2 соответственно.

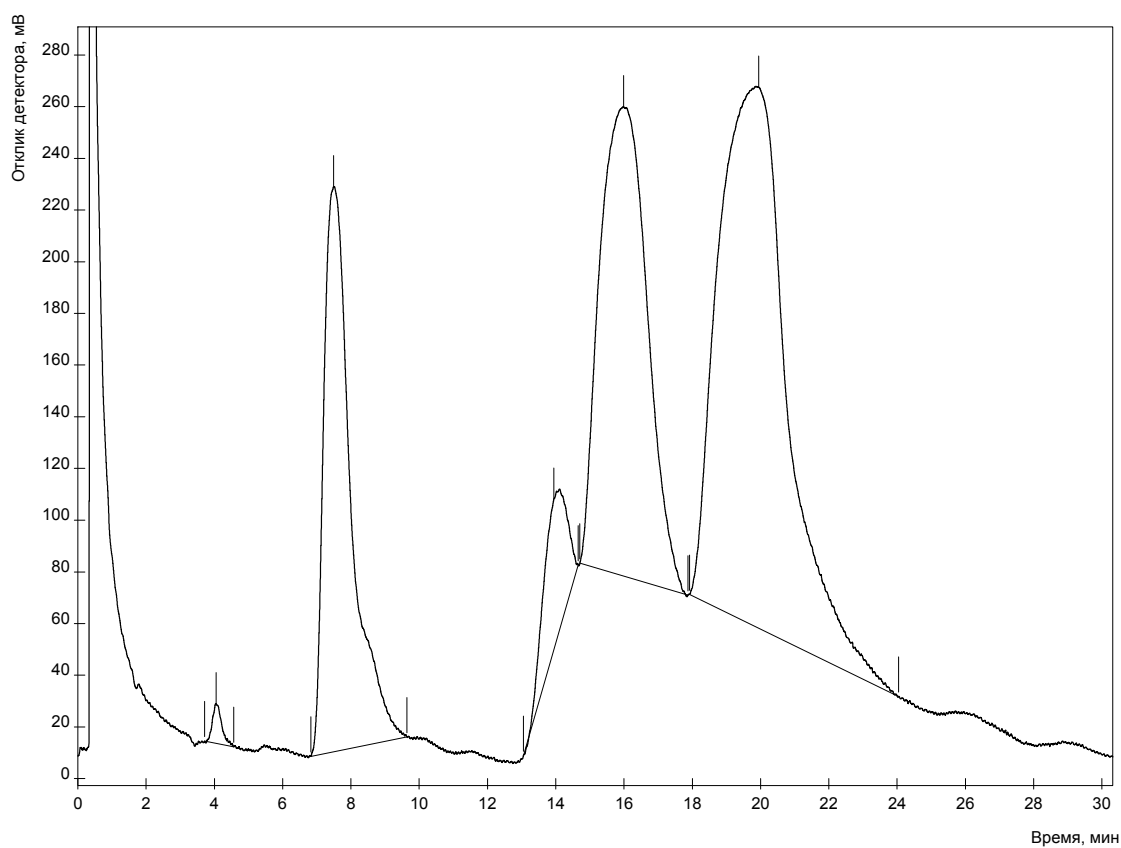


Рис. 1. ГЖХ подсолнечного масла

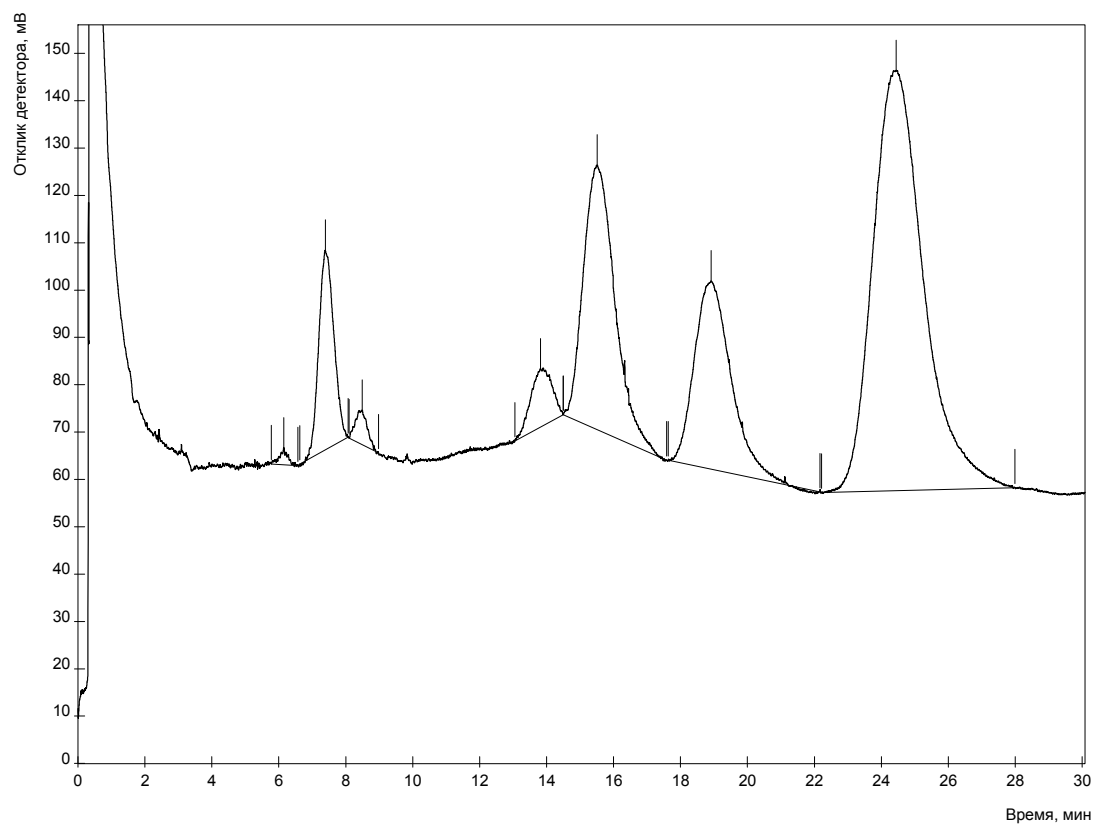


Рис. 2. ГЖХ льняного масла

Учитывая то, что льняное масло отличается от подсолнечного наличием линоленовой кислоты, по ее концентрации можно судить о степени извлечения льняного масла в процессе двухфазной экстракции.

При проведении двухфазной экстракции мы изучали влияние концентрации ВСФ на выход льняного масла. Жирнокислотный состав полученных МФ представлен в табл. 2.

Таблица 2

Жирнокислотный состав МФ в зависимости от концентрации ВСФ

Наименование кислоты	Жирнокислотный состав МФ, % к сумме			
	H ₂ O	20% спирт	40% спирт	70% спирт
пальмитиновая	21,08	9,09	12,20	12,50
стеариновая	1,32	2,28	2,45	2,29
олеиновая	27,18	31,9	31,12	30,84
линолевая	49,06	54,77	51,65	51,63
линоленовая	-	1,97	2,32	2,74

Из приведенных данных видно, что содержание линоленовой кислоты в МФ возрастает с увеличением концентрации ВСФ. При этом степень извлечения льняного масла из семян льна составила при использовании в качестве ВСФ 20% этанола – 71,64%, 40% этанола – 84,36%. При использовании 70% этанола достигается практически полное извлечение льняного масла – 99,39%.

В качестве примера на рис. 3 приведена ГЖХ МФ с наибольшим выходом льняного масла.

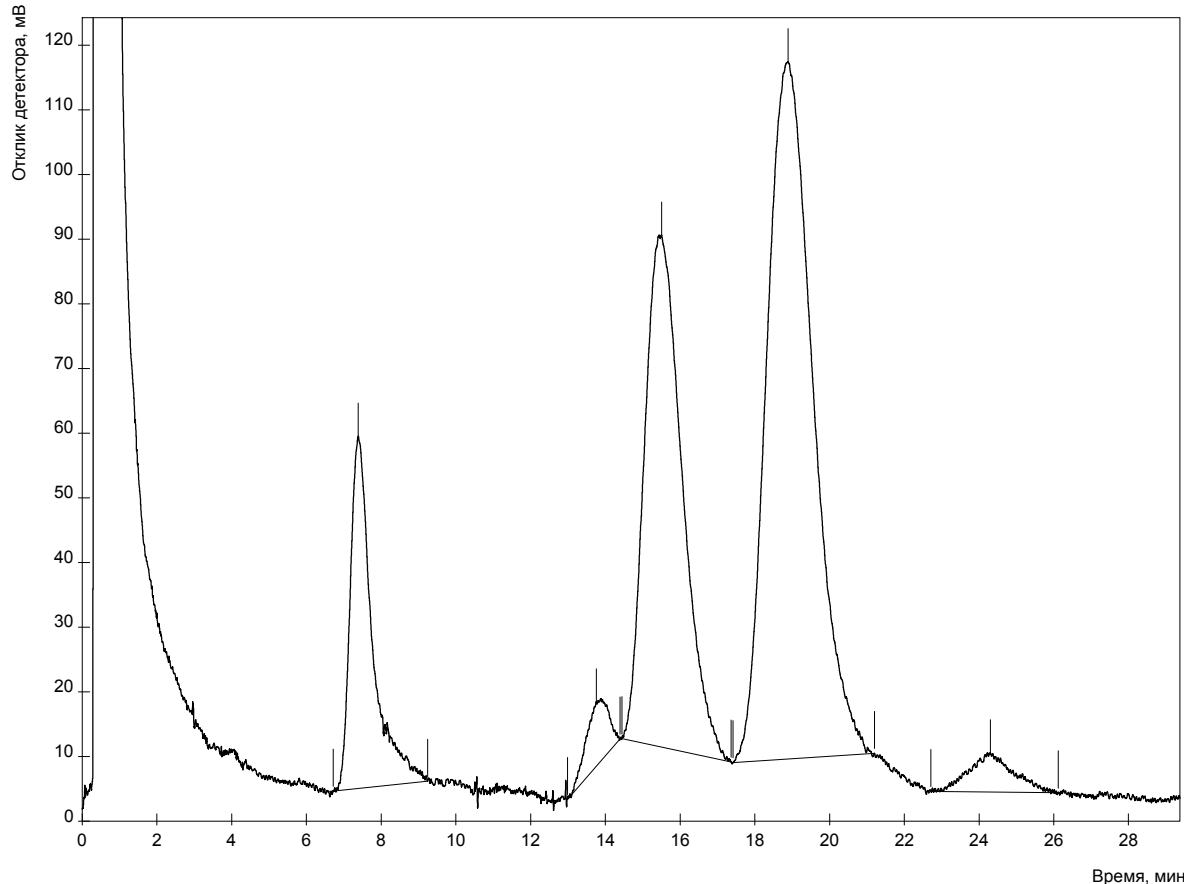


Рис. 3. ГЖХ масляной фазы с использованием в качестве ВСФ 70% этанола

С целью доказательства преимущества двухфазной экстракции была проведена экстракция семян льна горячим подсолнечным маслом. При этом в экстракте не было



обнаружено линоленовой кислоты. Для изучения влияния ПАВ на выход линоленовой кислоты в подсолнечное масло были введены эмульгаторы. Жирнокислотный состав масляных экстрактов в зависимости от природы эмульгаторов приведен в табл. 3.

Таблица 3

**Жирнокислотный состав масляных экстрактов
в зависимости от природы эмульгаторов**

Наименование кислоты	Жирнокислотный состав МФ, % к сумме		
	Без эмульгатора	Т-2	Твин-80
пальмитиновая	12,78	16,39	16,63
стеариновая	1,52	2,45	2,49
олеиновая	30,04	28,79	29,78
линолевая	53,66	52,00	49,61
линоленовая	-	0,37	1,49

Оказалось, что введение гидрофильного эмульгатора способствует выходу льняного масла, увеличивая его до 52,53%, что объясняется облегчением диффузии липофильных веществ из клетки в экстрагент благодаря снижению поверхностного натяжения.

Выводы:

1. Установлено, что повышение содержания этанола в ВСФ эмульсий от 20% до 70% уменьшает выход полисахаридов последовательно в 1,6 и 2,1 раза.
2. Показано, что на выход полисахаридов оказывает влияние наличие гидрофильного (ГЛБ=14,5) и гидрофобного (ГЛБ=5,5) эмульгаторов, увеличивая его соответственно на 13% и 37%.
3. Установлено, что выход льняного масла коррелируется с содержанием этанола в ВСФ, и при использовании в качестве ВСФ 70% спирта достигается практически полное извлечение льняного масла.
4. Установлено, что экстракция горячим подсолнечным маслом возможна только в присутствии гидрофильного эмульгатора и позволяет извлечь около 50% льняного масла, что меньше количества, извлеченного путем двухфазной экстракции.

Литература

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11 изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – Вып.2. – 400 с.
2. Кочетков, Н.К. Химия биологически активных соединений / Н.К. Кочетков. – М: Химия, 1970. – 631 с.
3. Новые подходы к комплексной переработке сухой травы зверобоя / В.А. Мельникова [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1999. – Т. 33, № 12. – С. 27–30.
4. Подходы к созданию лекарственных средств в форме олеогелей на основе масляных экстрактов / О.Н. Пожарицкая [и др.] // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы VIII Междунар. съезда ФИТОФАРМ – 2004, Миккели, Финляндия, 21 – 23 июня 2004 г. – СПб.: ВВМ, 2004. – С. 675–681.
5. Степанова, Н.Н. Разработка технологической платформы по экстракции семян льна посевного / Н.Н. Степанова, Э.Ф. Степанова, Л.П. Мыкоц // Известия высших учебных заведений. Сев.-Кавк. регион. Проблемы фармации, фармакологии и рац. терапии. Естест. науки.-2007 (спецвыпуск). – С. 107–109.
6. ФС-42-1730-95. Масло облепиховое.
7. Хаззаа, И.Х. Некоторые особенности двухфазной экстракции надземной части *Nurpericum perforatum* L. в присутствии поверхностно-активных веществ / И.Х. Хаззаа, В.А. Вайнштейн, И.Е. Каухова // Раст. ресурсы. – 2004. – Т. 40, Вып. 3. – С. 117–121.
8. Хаззаа, И.Х. Экстрагирование липофильных БАВ из травы зверобоя водно-масляными эмульсиями / И.Х. Хаззаа, В.А. Вайнштейн, Т.Х. Чибилев // Хим.-фармац. журн. – 2003. – Т. 37, № 7. – С. 20–23.



9. Экстрагирование полярных БАВ из травы зверобоя двухфазной системой экстрагентов в присутствии ПАВ / В.А. Вайнштейн [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, № 5. – С. 25–27.

OPTIMIZATION OF THE FLAX-SEED OIL TECHNOLOGY AS THE BASIS FOR DEVELOPMENT OF A NUMBER OF MEDICINAL AND PARAPHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS

N.N. Stepanova

E.F. Stepanova

L.S. Ushakova

L.P. Mykots

L.I. Ivanova

*Pyatigorsk
State Pharmaceutical
Academy*

e-mail: nio@helios.ru

Flax seeds biphasic extraction procedure in the systems consisting of the water-alcohol phase (WAP) and sunflower-seed oil as well as the phase correlation, water-alcohol phase concentration, surface-active substances (SAS) presence influence on the extraction degree of the lipophilic and hydrophilic biologically active substances (BAS) have been studied. WAP concentration increase has been found to decrease polysaccharide extraction degree, but to promote the substantial increase of the flax-seed oil yield. Practically complete flax-seed oil extraction was achieved when 70% ethanol was used as a WAP. Presence of both hydrophilic and hydrophobic SAS has been shown to increase polysaccharides yield accordingly by 13% and 37%.

Key words: flax seed biphasic extraction, surface-active substances.



РЕКОМЕНДАЦИИ

УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ПОДСЧЕТА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТАТИСТИКИ СМЕРТНОСТИ В РЕГИОНЕ

М.А. Степчук
Т.М. Пинкус
С.В. Абрамова

*Медицинский
информационно-аналитический
центр,
г. Белгород*

e-mail:belmiac@mail.ru

В статье дан анализ ошибок, допущенных при оформлении медицинских свидетельств о смерти, отмечены пути устранения этих ошибок, в том числе с помощью создания и использования компьютерной программы.

Ключевые слова: причины смерти, ошибки оформления свидетельства о смерти.

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 04.10.96. №398 «О кодировании (шифровке) причин смерти в медицинской документации», информационно-методического письма научно-исследовательского института социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко РАМН «Использование международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра» специалистами ОГУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» проводились проверки правильности оформления медицинских свидетельств о смерти и кодирования первоначальной причины смерти. Проверялись бумажные носители в территориальном органе Федеральной службы государственной статистики по Белгородской области. Справка о результатах проверки, с указанием врачей и допущенных ими ошибках, ежемесячно направлялась руководителям ЛПУ. Главные врачи, в свою очередь, информировали дирекцию ОГУЗ «МИАЦ» о принятых мерах. Этот вопрос регулярно заслушивался на оперативных совещаниях, медицинских Советах, коллегиях.

Регулярно проводились семинар-совещания с ответственными врачами ЛПУ области за правильность оформления медицинских свидетельств о смерти и кодирования первоначальной причины смерти; занятия с врачами ЛПУ. Во время статистических ревизий в лечебно-профилактических учреждениях области специалистами ОГУЗ «МИАЦ» дополнительно проводились совещания с детальным анализом допускаемых врачами ошибок, а также оказывалась практическая и организационно-методическая помощь.

Несмотря на дефицит финансирования, процесс информатизации здравоохранения Белгородской области продолжался. К уже актуализированным 15 компьютерным программам системы здравоохранения, с 2007 года апробирована, внедрена и успешно работает компьютерная программа «Мониторинг рождаемости и смертности» (разработчики ЦНИИОИЗО и Тульский ОГУЗ «МИАЦ»).

Проводимые мероприятия и использование компьютерной программы позволили к концу 2008 года снизить до 2,6% количество ошибок, допущенных специалистами и пропущенных ответственными врачами ЛПУ, осуществляющими контроль

правильности оформления медицинских свидетельств о смерти и кодирования первоначальной причины смерти.

С января 2009 года в области были введены учетные формы нового образца, утвержденные приказом Минздравсоцразвития РФ от 26 декабря 2008 г. №782н «Об утверждении и порядке ведения медицинской документации, удостоверяющей случаи рождения и смерти». Сразу возникло много вопросов по доработке компьютерной программы, которые успешно были решены нашими программистами.

В связи с реализацией федерального закона от 27.07.2006 №152-ФЗ «О персональных данных», вступившего в действие 26 января 2007 года, подобную программу внедрили учреждения ЗАГС, которые теперь в областной ЗАГС ежемесячно направляют только деперсонифицированные данные. В этой связи специалисты ОГУЗ «МИАЦ» не имеют возможности сверить и исправить, допущенные врачами ошибки на бумажных носителях. Теперь эта работа полностью легла на ответственных врачей ЛПУ.

Обработка электронной выгрузки за январь 2009 г из базы ЛПУ области с использованием новой версии программы «Мониторинг рождаемости и смертности» показала, что количество ошибок возросло до 66,8%.

Мы разделили эти ошибки по значимости на четыре группы:

- первая – неправильно выбрано основное заболевание (первоначальная причина смерти) или неправильно закодировано;
- вторая – неправильное распределение причин смерти по строкам;
- третья – не определены коды других заболеваний (состояний), указанных в свидетельстве, или не указан приблизительный период времени от начала патологического процесса до смерти;
- четвертая – дублирование свидетельств и ошибки, допущенные при заполнении других строк.

В структуре ошибок первое место заняла третья группа ошибок:

- не проставлены коды всех заболеваний (состояний), указанных в свидетельстве, включая раздел II;
- отсутствие «приблизительного периода времени между началом патологического процесса и смертью» напротив каждой отобранной причины.

Эти ошибки в общей структуре в первые месяцы составляли 70,7 –81,5%, что свидетельствовало, по нашему мнению, об изменении порядка записи причин смерти, который не был воспринят врачами серьезно. Проверяющие врачи также посчитали, что для статистики достаточно отметить первоначальную причину смерти (основное заболевание) и правильно её закодировать. Кроме того, росту количества ошибок способствовало то, что:

1. Ряд ЛПУ области использовали старую версию программы, в результате чего не могли ее применить для исправления ошибок.

2. Имели место случаи выписки медицинских свидетельств о смерти «вручную» без использования программы.

3. Не во всех ЛПУ организован оперативный контроль на уровне ответственных врачей: консультирование врачей по правильности оформления медицинских свидетельств в момент их выписки и консультирование работников органов ЗАГС в момент выписки свидетельств о смерти. Что крайне важно в связи с отсутствием возможности на третьем уровне контроля (МИАЦ) вносить исправления.

4. Отдельные врачи не всегда правильно, в соответствии с инструкцией, применяли МКБ-10. Выбранная ими из клинического диагноза первоначальная причина смерти (основное заболевание) не всегда соответствовала нозологии и коду МКБ-10.

5. Программа дала возможность полного выявления и учета ошибок, что во время ручной обработки бумажных носителей было практически невозможно (выявленные ошибки исправлялись, однако не все учитывались из-за трудоемкости процесса).

6. Имел место «человеческий фактор». Специалисты не сразу приобрели достаточный опыт работы с новой версией программы и новым Порядком ведения медицинской документации, удостоверяющей случаи смерти.



К концу 2009 года количество ошибок сократилось в 2,7 раза и составило 25% от всех выписанных медицинских свидетельств о смерти, а в июне 2010 г. – 12%. В структуре ошибок первое место уже занимала вторая группа ошибок «неправильное распределение причин по строкам». Первая группа (грубые ошибки, влияющие на статистику смертности) составила всего 2% от всех выписанных медицинских свидетельств. По данным за август 2010 г. всего проверено 2 053 медицинских свидетельства о смерти. При анализе выявлено всего 70 (3,4%) ошибок. Первая группа (грубые ошибки, влияющие на статистику смертности) составила всего 1,3% от всех выписанных медицинских свидетельств.

Работа по снижению количества ошибок продолжается. Выгрузка из программы ЛПУ поступает в МИАЦ ежемесячно и данные деперсонифицированы. Программа позволяет также делать любую выборку по причинам смерти, возрасту, районам, отдельным ЛПУ, что крайне важно для своевременного принятия управленческого решения.

IMPROVING THE QUALITY OF MORTALITY STATISTICS IN THE REGION

M.A. Stepchuk

T.M. Pinkus

S.V. Abramova

*The medical
information-analytical centre,
Belgorod*

e-mail:belmiac@mail.ru

The article analyzes the errors in the design of medical death certificates, marked the path of elimination, including the use of the program.

Key words: causes of death, errors of certificate execution.

ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

К.А. Бочарова

*Белгородский
государственный
университет*

*e-mail:
bocharova_k@bsu.edu.ru*

В статье представлены современные аспекты ведения пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями. Своевременная и адекватная терапия первичных иммунодефицитных состояний позволяет достичь стабильного общего состояния больных, социальной адаптации при большинстве этих заболеваний. Однако в связи с низкой настороженностью педиатров и врачей общей практики по отношению к первичным иммунодефицитам отмечается неоправданно высокая инвалидизация и смертность пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями, дебютирующими инфекционными и другими осложнениями.

Ключевые слова: первичные иммунодефицитные состояния, иммуноглобулины, дефекты гуморального звена, дефекты клеточно-го звена иммунитета, комплемент.

На сегодняшний день лечение первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС) является достаточно сложной задачей несмотря на то, что уже имеются немалые успехи в изучении патогенеза различных форм иммунодефицитов, активно развиваются высокотехнологичная медицина и фармакологическая промышленность.

Единственными этиологическими видами терапии первичных иммунодефицитов является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и генная терапия [2,4,11]. Все остальные терапевтические вмешательства являются своего рода симптоматическими и позволяют достичь разной степени коррекции нарушенной иммунной функции в зависимости от вида ПИДС и доступности определённых препаратов для конкретного больного в конкретном регионе. Однако во многом прогноз пациента определяется не столько видом иммунодефицита, сколько временем, прошедшим от появления симптомов до постановки диагноза и начала адекватной терапии.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. У части пациентов (например, с тяжёлой комбинированной иммунной недостаточностью, синдромом Вискотта-Олдрича) удаётся достигнуть полного восстановления иммунологических функций после проведения трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток [5, 14].

К сожалению, на пути к успеху часто возникают непреодолимые трудности. Трансплантация мало эффективна при поздно диагностированных иммунодефицитах, когда у пациентов уже имеются тяжёлые хронические инфекционные, аутоиммунные или злокачественные проявления. Другой ключевой задачей, помимо ранней постановки диагноза, является поиск донора. Наиболее успешно проводятся трансплантации от HLA-идентичных здоровых сиблингов. При отсутствии таковых в некоторых случаях возможна трансплантация от HLA-частично совместимых родственных доноров или поиск неродственного донора через регистры доноров [11, 15]. В последние годы и в России выполняется огромная работа по созданию банка данных доноров, однако доля используемых зарубежных банков данных все еще высока [3, 4]. Даже при наличии частично или полностью совместимого донора не исключены тяжёлые осложнения, в т. ч. инфекционные, снижающие процент выживаемости. В определённом проценте случаев происходит лишь частичное приживание донорских клеток, возможны проявления острой или хронической реакции «трансплантант против хозяина».

Генная терапия. В последние годы большое внимание уделяется изучению и внедрению в клиническую практику генно-инженерных методов терапии. В геном вируса, лишённого патогенности, встраивается полноценный ген, повреждение которого ответственно за развитие иммунодефицитного состояния у данного пациента. В клетках больного вирусный вектор встраивается в геном, и становится возможным синтез



полноценного белка. За рубежом уже получены положительные результаты терапии с использованием вирусных векторов при лечении пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, хронической гранулематозной болезнью. Мировой практике на сегодняшний день уже известно около трёх десятков таких пациентов. К сожалению, не для всех ПИДС описаны молекулярно-генетические дефекты (гипер-IgE-синдром, ОВИН, IgA-дефицит), что изначально исключает возможность генной терапии [4, 5, 9, 12].

Поскольку радикально изменить существующий генетический дефект удаётся далеко не всегда, очень важное значение имеет поддерживающая терапия. Подавляющее большинство пациентов, страдающих первичными иммунодефицитами, нуждаются в поддерживающей терапии на протяжении всей жизни.

Несмотря на многообразие клинических проявлений ПИДС, общей чертой для подавляющего большинства являются тяжёлые рецидивирующие инфекции, часто носящие фатальный характер, на борьбу с которыми прежде всего и направлена проводимая терапия.

Заместительная терапия. Данный вид терапии проводится при гуморальных и комбинированных иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся количественным или качественным нарушением антителопродукции. Используются препараты внутривенных иммуноглобулинов, содержащие IgG. Терапия проводится пожизненно или на этапах подготовки к трансплантации.

Рекомендуемыми дозами являются доза насыщения 1-1,5 г/кг, поддерживающая доза 0,4 г/кг каждые 3-4 недели. Претранфузионный уровень сывороточного IgG должен составлять не менее 4 г/л. В некоторых случаях требуются более высокие дозы и кратность введения для поддержания вышеуказанной концентрации в сыворотке больного. Принципиальное значение имеет соблюдение интервалов между введениями, так как «период полужизни» антител, входящих в состав препаратов, составляет в организме человека 21-28 дней [1-3, 9-13].

В мире применяется более 35 различных препаратов для внутривенного введения. Они изготавливаются из плазмы нескольких тысяч доноров и имеют широкий спектр опсонизирующих и инактивирующих антител, с несколько отличным процентом соотношения, в зависимости от эндемичности районов проживания доноров. При производстве особое внимание уделяется обеспечению минимального содержания полимеров и агрегатов IgG, IgA, а также комплементарной активности, ответственных за большинство системных побочных реакций. Также существуют многоступенчатые системы контроля, направленные на элиминацию инфицирующих агентов. Помимо препаратов для внутривенного введения в последние годы в зарубежных странах применяются иммуноглобулины для подкожного введения, имеющие свои преимущества. Прежде всего – это отсутствие необходимости венозного доступа и возможность проведения процедуры в домашних условиях, что особенно актуально в педиатрической практике, а также снижение частоты системных побочных реакций. Меньшая инвазивность процедуры позволяет проводить более частые переливания (один или несколько раз в неделю) меньшими дозами, что поддерживает концентрацию сывороточного иммуноглобулина на более постоянном уровне. К недостаткам таких препаратов относятся невозможность быстрого введения высоких доз и медленное нарастание уровня IgG в крови [5].

Ни один из имеющихся в настоящее время на мировом рынке препаратов для подкожного введения в Российской Федерации пока не зарегистрирован.

Противоинфекционная терапия. К сожалению, даже адекватная заместительная терапия не всегда способна предотвратить развитие повторных тяжелых инфекций у детей, страдающих первичными дефектами иммунной системы. Довольно часто параллельно назначается профилактическая антибактериальная и/или противогрибковая и противовирусная терапия. Вопросы показаний к назначению и длительности профилактической терапии продолжают дискутироваться, так как продолжительная противомикробная терапия сопровождается побочными эффектами и приводит к формированию резистентности микрофлоры. Однако очевидным является то,

что без неё не удаётся обойтись при поздней постановке диагноза и сформировавшихся очагах хронической инфекции.

При инфекционных проявлениях у иммунокомпрометированных пациентов имеет смысл проводить повторные микробиологические исследования с целью определения чувствительности и возможной антибиотикорезистентности. При оценке результатов посевов не следует забывать, что условно-патогенная флора часто является патогенной для детей с первичными иммунодефицитами и вызывает развитие тяжёлого инфекционного процесса.

Спектр причинно значимых возбудителей несколько отличен в зависимости от поражённого звена иммунной системы. Так, больные с преимущественным нарушением продукции антител склонны к развитию бактериальных инфекций, чаще вызванных инкапсулированными микроорганизмами (пневмококком, стафилококком, гемофильной палочкой), а также к развитию микоплазменных и уреоплазменных инфекций. Вирусные инфекции в большинстве случаев протекают не тяжело, за исключением энтеровирусных, которые способны вызывать тяжёлые энцефаломиелиты, например у пациентов с агаммаглобулиемией. С профилактической целью чаще всего используются полусинтетические пенициллины, в т. ч. с клавулановой кислотой, и цефалоспорины. В случае микробной резистентности допустимо использование фторхинолонов [2].

При комбинированных иммунодефицитах, сопровождающихся нарушением Т- и В-клеточных функций, помимо бактериальных, серьёзную угрозу представляют инфекции, вызванные грибами (прежде всего аспергиллёз), вакцинальными штаммами микобактерий, вирусами (ЦМВ, вирусами герпеса, аденовирусом и др.) и оппортунистическими возбудителями (пневмоцистами, криптоспоридиями, токсоплазмами). Пневмоцистная пневмония иногда является первым признаком развившегося иммунодефицитного состояния. С профилактической целью пациентам с клеточными дефектами, помимо антибиотиков широкого спектра, назначается ко-тримоксазол, обладающий активностью в отношении пневмоциста, и противогрибковые препараты, например интраконазол [3-5, 11].

Пациенты с дефектами фагоцитоза (например, с хронической гранулематозной болезнью) страдают от инфекций, вызванных бактериями, продуцирующими каталазу (*Staphylococcus aureus*, *Aspergillus*, *Escherichia coli*, *Serratia*, *Nocardia*). С целью профилактики также используют триметоприм-сульфаметаксазол и интраконазол [6, 9, 12].

В случаях возникновения острого инфекционного заболевания на фоне проводимой профилактической терапии чаще всего приходится проводить смену терапии и прибегать к максимальным дозам и длительному приёму препаратов [8].

Другие виды терапии. Помимо заместительной и противoinфекционной терапии у пациентов с первичными иммунодефицитами следует отметить более редкие методы лечения.

При тяжёлом комбинированном иммунодефиците, связанном с дефицитом аденозин-дезаминазы, проводится заместительная терапия ферментом PEG-ADA.

При наследственном ангионевротическом отёке, возникающем при дефиците C-1 ингибитора компонентов комплемента, проводят длительную терапию андрогенами и антифибринолитическими препаратами, а острые отёки жизнеугрожающих локализаций купируют введением криоконцентрата C1-ингибитора.

Поддерживающая терапия колониестимулирующими факторами (G-КСФ) показана при тяжёлой врождённой и циклической нейтропении, а также при некоторых врождённых синдромах, сопровождающихся синдромом нейтропении, гипер-IgM-синдроме, ретикулярной дисгенезии, синдромах Чедиака-Хигаши, Швахмана-Даймонда, Барта, Коена.

При развитии тяжёлых, резистентных к стандартной терапии инфекций у больных с дефектами фагоцитоза используется переливание гранулоцитарной массы от доноров, стимулированных G-КСФ [12-14].



При переливании препаратов крови пациентам с комбинированными дефектами используются только облучённые препараты для предотвращения приживания иммунологически компетентных донорских лимфоцитов и развития реакции «трансплантат против хозяина».

Лечение аутоиммунных и онкологических заболеваний, к которым склонны больные с комбинированными формами иммунодефицитов (например, общей вариабельной иммунной недостаточностью, гипер-IgM-синдромом, синдромом Вискотта-Олдрича) и с синдромами хромосомной нестабильности, как правило проводится по принятым для обычных больных протоколам.

Профилактическая вакцинация детей с первичными иммунодефицитами. В последние годы был значительно сокращён список противопоказаний к вакцинопрофилактике. Большое количество необоснованных «отводов по медицинским показаниям» привело в конце 1980-х – начале 1990-х гг. к росту заболеваемости ранее управляемыми инфекциями, в т. ч. Дифтерией, отмечаются случаи полиомиелита. Для детей с дефектами иммунологической защиты особенно важно принять все возможные меры для снижения риска развития той или иной инфекции. Конечно, для каждого конкретного случая вырабатывается своя схема вакцинации, выбор оптимального времени, вида вакцины и кратности её введения.

Живые вакцины (коровая, краснушная, паротитная, оральная полиомиелитная) абсолютно противопоказаны всем пациентам с ПИДС. С большой осторожностью используют живые вакцины и у контактных с ними лиц в связи с высоким риском развития заболевания, вызванного вакцинным штаммом. Оправданным является применение многими странами убитой полиомиелитной вакцины для обязательной вакцинопрофилактики детей первых месяцев жизни, когда ещё может не быть чётких признаков иммунодефицита.

Состояниями, заставляющими думать о возможности первичного иммунодефицита и требующими отсрочки введения оральной полиомиелитной вакцины до верификации диагноза, являются:

- перенесённое тяжёлое (особенно рецидивирующее) гнойное заболевание;
- наличие распространённого кандидоза полости рта или других слизистых, кожи;
- упорная экзема;
- тромбоцитопения;
- парапроктит, аноректальный свищ;
- наличие в семье больного иммунодефицитом.

Также серьёзные осложнения у иммунодефицитных детей возникают при вакцинации БЦЖ. К ним относятся остеоиты и крайне тяжело поддающийся терапии генерализованный БЦЖ-ит, возникающие у больных с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, хронической гранулематозной болезнью и некоторых других.

БЦЖ не следует вводить новорождённым, в семье которых есть дети с любыми признаками иммунодефицита или случаи смертей в раннем возрасте от инфекционной патологии.

Введение инактивированных, генно-инженерных вакцин и анатоксинов, предусмотренных национальным календарём, не противопоказано и, как правило, не сопровождается неблагоприятными поствакцинальными событиями, однако у пациентов, склонных к аутоиммунным проявлениям, может вызвать дебют заболевания.

Вакцинации против пневмококков, менингококков и гемофильной палочки, не входящие в нашей стране в обязательный календарь, представляются оправданными у детей с врождёнными дефектами иммунной системы. Как уже отмечалось ранее, особенно восприимчивы к инфекциям, вызываемым инкапсулированными бактериями, дети с анатомической или функциональной аспленией. Важна вакцинация перед плановой спленэктомией (например, у больных с синдромом Вискотта-Олдрича), что приведёт к заведомо лучшему формированию иммунного ответа, чем после неё.

В целом же, вакцинация против любой инфекции у пациентов с первичными формами иммунодефицитов часто не приводит к формированию достаточно стойкого иммунного ответа, поэтому желательно определение титров антител по окончании первичной серии вакцинации и, в случае необходимости, введение дополнительных доз.



Таблица

Основные возбудители и подходы к терапии инфекционных проявлений ПИДС

Группа иммунодефицитов	Наиболее частые возбудители	Терапевтические подходы
Гуморальные дефекты	Инкапсулированные бактерии (Str.pneumoniae, Staph.aureus, H.influenzae, N.meningitidis); P.aeruginosa, Campilobacter spp., энтеровирусы, ротавирусы, G.lambliа, Cryptosporidium spp., Pneumocystis carinii, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma pneumoniae	1. Внутривенный иммуноглобулин (800-100 мг/кг) 2. Проведение посева до начала а/б терапии 3. Хирургический дренаж абсцессов 4. Антимикробная терапия с учётом чувствительности (по возможности)
Клеточные и комбинированные дефекты	Инкапсулированные бактерии (Str. pneumoniae Staph. aureus, H.influenzae), факультативные внутриклеточные организмы (Myc.tuberculosis, другие виды Mycobacterium, Lysteria monocytogenes); E.coli, P.aeruginosa, Enterobacter spp.; Klebsiella spp.; Serratia marcescens; Salmonella spp., Nocardia spp.; Pneumocystis carinii, вирусы (ЦМВ, ВПГ, ЭБВ, ротавирусы, аденовирусы, энтеровирусы, РС-вирус, вирус кори, вирус парагриппа), простейшие (Toxoplasma gondii, Cryptosporidium spp.); грибы (Candida spp., Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum)	1. Проведение посева до начала а/б терапии 2. Хирургический дренаж абсцессов 3. Антимикробная терапия с учетом чувствительности (по возможности) 4. Раннее применение противовирусных препаратов 5. Возможно применение местных и неадсорбируемых антимикробных препаратов 6. Запрещение вакцинации живыми вакцинами 7. Профилактическое применение триметоприма-сульфаметаксозола для профилактики P. carinii)
Дефекты фагоцитоза	Staph. aureus, E. coli, Aspergillus spp., Salmonella spp., Klebsiella spp., Serratia marcescens, Pseudomonas spp., Enterobacter spp., Proteus spp., Nocardia spp., Proteus spp., Candida spp., P. carinii, Mycobacterium spp., Actinomyces spp.	1. Профилактика инфекций путём максимальной иммунизации и исключения контактов с источниками инфекции 2. Профилактическая антибактериальная терапия 3. Проведение посева до начала а/б терапии 4. Раннее назначение а/б и противогрибковой парэнтеральной терапии 5. Хирургическая резекция очагов инфекции
Дефекты системы комплемента	Инкапсулированные бактерии (Str. pneumoniae Staph. aureus, H. influenzae), Neisseria spp.	1. Вакцинация 2. При некоторых формах – ранняя антибактериальная терапия

Литература

1. Гомес, Л.А. Клинико-иммунологическая характеристика иммунодефицитных синдромов с ведущей Т-клеточной недостаточностью / Л.А.Гомес, М.Н.Ярцев, А.В.Филатов // Вопросы охраны материнства и детства. – 1989. – № 34(2). – С. 13-16.
2. Кондратенко, И.В. Первичные иммунодефициты/ И.В.Кондратенко, А.А. Бологов. – М.:Медпрактика-М, 2005. – 233 с.
3. Таточенко, В.К. Иммунопрофилактика – 2009: справочник. 9 издание / под ред. В.К. Таточенко и Н.А. Озерецковского. М., 2009. – 186 с.
4. Щербина, А.Ю. Иммунология детского возраста: практическое руководство по детским болезням / А.Ю. Щербина, Е.Д. Пашанов. – М.: Медпрактика-М, 2006. – 432 с.
5. Щербина, А.Ю. Иммунодефицитные состояния / Щербина, А.Ю., Продеус А.П., Румянцев А.Г. // Трудный пациент. – 2007. – Т.5, №2. – С. 5-10.
6. Almyroudis N.G., Holland S.M., Segal B.H. Invasive aspergillosis in primary immunodeficiencies // Med Mycol. 2005;43 Suppl 1:S247-59.
7. Ariga T. Gene therapy for primary immunodeficiency diseases: recent progress and misgivings // Curr Pharm Des. 2006;12(5):549-56.
8. Atkinson J.C., OConnell A., Aframian D. Oral manifestations of primary immunological diseases // J Am Dent Assoc. 2000;131(3):345-56.
9. Berger M. Goals of therapy in antibody deficiency syndromes // J Allergy Clin Immunol. 1999;104(5):911-3.



10. Empson M., Sinclair J., O'Donnell J., Ameratunga R., Fitzharris P., Steele R. New Zealand Clinical Immunology Group. The assessment and management of primary antibody deficiency // *N Z Med J.* 2004;117(1195):U914.
11. Malech H.L., Nauseef W.M. Primary inherited defects in neutrophil function: etiology and treatment // *Semin Hematol.* 1997;34(4):279-90.
12. Orange J.S., Hossny E.M., Weiler C.R., Ballow M., Berger M., Bonilla F.A., Buckley R., Chinen J., El-Gamal Y., Mazer B.D., Nelson R.P. Jr., Patel D.D., Secord E., Sorensen R.U., Wasserman R.L., Cunningham-Rundles C. Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology // *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4 Suppl):S525-53.
13. Ott M.G., Schmidt M., Schwarzwaelder K., Stein S., Siler U., Koehl U., Glimm H., Kuhlcke K., Schilz A., Kunkel H., Naundorf S., Brinkmann A., Deichmann A., Fischer M., Ball C., Pilz I., Dunbar C., Du Y., Jenkins N.A., Copeland N.G., Luthi U., Hassan M., Thrasher A.J., Hoelzer D., von Kalle C., Seger R., Grez M. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1 // *Nat Med.* 2006;12(4):401-9.
14. Rose M.E., Lang D.M. Evaluating and managing hypogammaglobulinemia // *Cleve Clin J Med.* 2006;73(2):133-7, 140, 143-4.
15. Smart B.A., Ochs H.D. The molecular basis and treatment of primary immunodeficiency disorders // *Curr Opin Pediatr.* 1997;9(6):570-6.

THE APPROACH TO MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES

K.A. Bocharova

*Belgorod
State
University*

*e-mail:
Bocharova_k@bsu.edu.ru*

The contemporary aspects of the approaches to management of patients with primary immunodeficiency diseases performed in update. The early and sufficient therapy of primary immunodeficiency diseases makes it possible to get stable common status, social adaptation in these patients. But because of bad information among pediatricians and general practitioners about primary immunodeficiency diseases, there is a high mortality and a lot of disabled persons in patients with primary immunodeficiency diseases caused by infectious and other complications.

Key words: primary immunodeficiency diseases, immunoglobulin, phagocytes, complement, immune dysregulation syndromes.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.151.5:615.382-08-035

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННОЙ ПЛАЗМЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА

О.А. Ефремова¹
Л.С. Придатчина²
Г.А. Расторгуева²
М.А. Данкова²
Н.А. Губарева¹

¹⁾ Белгородский
государственный
университет

²⁾ Городская клиническая
больница №2,
г. Белгород

e-mail: doctor_ol@bk.ru

В статье изложен клинический опыт применения пульс – терапии в сочетании со свежезамороженной плазмой при лечении геморрагического васкулита, который позволяет быстрее добиться симптоматического эффекта и в некоторой степени улучшает функциональную активность ретикулоэндотелиальной системы, удаляя аутоантитела и медиаторы воспаления из кровеносного русла.

Ключевые слова: геморрагический васкулит, аутоантитела, свежезамороженная плазма.

Геморрагический васкулит (vasculitis haemorrhagica; синоним: болезнь Шенлейна – Геноха, геморрагический микротромбоваскулит, капилляротоксикоз, аллергическая пурпура, абдоминальная пурпура, капилляропатическая пурпура, анафилактиктоидная пурпура Шенлейна – Геноха) – это аутоиммунное поражение мелких артерий, в основе которой лежит асептическое повреждение эндотелия микрососудов циркулирующими иммунными комплексами, проявляющееся распространенным микротромбозом, геморрагиями, расстройствами микроциркуляции. Геморрагический васкулит встречается в 140 случаях на 1 миллион населения. Начинается болезнь Шенлейна-Геноха чаще в детском возрасте (4–17 лет).

Начало геморрагического васкулита чаще всего связано со стрессовой нагрузкой на иммунную систему, запускающей своего рода иммунный сбой – выработку патологических иммунных комплексов, поражающих сосуды. Заболевание полиэтиологическое. Антигены, входящие в состав комплекса антиген – антитело, могут быть бактериальными, вирусными, пылецевыми, химическими, в т.ч. лекарственными, и др. Нередко причиной геморрагического васкулита является вакцинация. Заболевание может развиваться после переохлаждения, избыточной инсоляции, травмы, перенесенных инфекционных болезней. Определенную роль в возникновении геморрагического васкулита могут играть врожденные нарушения иммунитета. Развитие хронического геморрагического васкулита связано с аутоиммунными механизмами. В патогенезе ведущим является поражение сосудистой стенки низкомолекулярными комплексами антиген – антитело и активированным комплементом. В результате возникает асептический



некроз стенки сосудов, повышается их проницаемость; снижается антитромбогенная активность эндотелия сосудов, в кровотоке выделяются тромбопластические вещества, повышается прокоагулянтная активность крови и функциональная активность тромбоцитов, активируется калликреин-кининовая система, происходит блокада микроциркуляции. Геморрагический васкулит часто осложняется развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. При гистологическом исследовании выявляют асептическое воспаление сосудов микроциркуляторного русла с периваскулярным отеком. По течению различают острую и хроническую рецидивирующую формы геморрагического васкулита. Как вариант острого течения выделяют молниеносную форму. В клинической картине преобладающими могут быть кожные, суставные, абдоминальные или почечные проявления болезни. Кожные — наиболее частые — характеризуются папулезно-геморрагической сыпью на симметричных участках конечностей, ягодиц, туловища. Сыпи никогда не бывает на лице и шее. При надавливании сыпь не исчезает. Поражение суставов в большинстве случаев сочетается с кожными проявлениями; возникают боли в крупных суставах, возможно нарушение их функции. Абдоминальные проявления геморрагического васкулита чаще наблюдаются у детей. Больные жалуются на боль в животе, часто очень интенсивную. Могут быть кровавая рвота, понос с примесью крови или мелена. При значительной кровопотере возможны коллапс и острая постгеморрагическая анемия. В тяжелых случаях бывают непроходимость кишечника, некроз кишки. Поражение почек при геморрагическом васкулите клинически проявляется картиной острого или хронического гломерулонефрита, но чаще без артериальной гипертензии. Выявляются микро- или макрогематурия, протеинурия, цилиндрурия; у части больных развивается почечная недостаточность. Описанные проявления при острой и рецидивирующей формах геморрагического васкулита могут быть изолированными, либо встречаются в различной комбинации. Они исчезают обычно через несколько недель (суставные — через несколько дней), в течение которой кожная сыпь может волнообразно повторяться. В начале острого геморрагического васкулита нередко отмечается лихорадка, иногда — нейтрофильный лейкоцитоз (редко эозинофилия), повышение СОЭ. Молниеносная форма острого геморрагического васкулита наблюдается преимущественно у детей через 1—3 нед. после перенесенного вирусного или другого инфекционного заболевания. Характеризуется тяжелыми проявлениями генерализованного микротромбоваскулита с образованием некрозов в коже (особенно над крупными суставами), брюшине, стенках кишечника, что приводит к осложнениям (кровотечению, инвагинации или перфорации кишечника), которые могут стать причиной летального исхода.

Диагноз устанавливают на основании характерной клинической картины и лабораторных данных, свидетельствующих о повышении функциональной активности системы гемостаза и изменениях в иммунологическом статусе больных. Выявляются повышение прокоагулянтной и снижение антикоагулянтной (за счет потребления антитромбина-III) активности крови, повышение функциональной активности тромбоцитов; в ряде случаев повышается содержание в крови фактора Виллебранда (вследствие повреждения эндотелия сосудов). Часто возрастает концентрация α_2 - и γ -глобулинов крови; более чем в половине случаев обнаруживаются циркулирующие иммунные комплексы. У некоторых больных выявляется поли- или моноклональная криоглобулинемия. В этих случаях, а также при молниеносной форме геморрагического васкулита у взрослых, исключают симптоматический характер васкулита, в т.ч. как возможного проявления лимфопролиферативных заболеваний — лимфоцитомы, лимфосаркомы, миеломной болезни и др., а также диффузных болезней соединительной ткани.

Классификационные критерии геморрагического васкулита

- Пальпируемая пурпура: слегка возвышающиеся геморрагические кожные изменения, не связанные с тромбоцитопенией.
- Возраст начала болезни мене 20 лет.
- Диффузные боли в животе, усиливающиеся после приема пищи, или ишемия кишечника (возможно кишечное кровотечение).

- Биопсия: гистологические изменения, проявляющиеся гранулоцитарной инфильтрацией стенок артериол и венул.

Наличие у больного двух и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 87,1% и специфичностью 87,7%.

Лечение геморрагического васкулита начинается с прекращения действия фактора, вызвавшего заболевание, когда это возможно (например, устранения аллергена).

Цели терапии:

- достижение и поддержание ремиссии;
- снижение риска обострений;
- предотвращение необратимого поражения жизненно важных органов
- увеличение продолжительности жизни.

Медикаментозная терапия направлена на подавление аутоиммунной активности, укрепление сосудистой стенки, нормализацию свертываемости крови, предотвращение склеивания эритроцитов. В тяжелых случаях геморрагического васкулита приходится прибегать к глюкокортикоидной и цитостатической терапии, которая далеко не всегда хорошо переносится пациентами из-за своих побочных эффектов.

В настоящее время предпринимаются попытки лечения тяжелых и рецидивирующих форм геморрагического васкулита стволовыми клетками, направленное на основные механизмы данного заболевания и основанное на способности стволовых клеток значительно укреплять иммунитет, прокладывать новые сосуды в обход поврежденных, а также замещать собой поврежденные клетки сосудов. Введенные стволовые клетки восстанавливают циркулирующие иммунные комплексы, воздействующие на стенки микрососудов, тем самым, нормализуя проницаемость сосудов, предотвращая микротромбоз.

Последнее обстоятельство позволяет рассматривать новый лечебный подход как весьма перспективный «подход будущего», для чего необходимы соответствующий отбор пациентов и поиск «подходящих» доноров.

В последнее время в терапии устойчивых к стандартному лечению случаев быстро прогрессирующих форм геморрагического васкулита начали использовать свежемороженную плазму в сочетании с пульс-терапией. Данный метод способствует нормализации свойств крови, снимает спазм сосудов, улучшает микроциркуляцию, повышает функциональную активность иммунокомпетентных клеток, повышает чувствительность больных к препаратам. Скорость инфузии 50 мл в минуту. Для предотвращения тромбирования применяют гепарин из расчета 100-300 ЕД/кг. В качестве замещающих растворов используют низкомолекулярные декстраны, растворы альбумина, глюкозы, физиологический раствор.

В качестве примера, иллюстрирующего возможность использования вышеуказанного метода у больных с рецидивирующим геморрагическим васкулитом, представим клинический случай.

Больная Е., 37 лет, поступила в октябре 2009г. в ревматологическое отделение городской клинической больницы №2 с жалобами на наличие сыпи на туловище, верхних и нижних конечностях, общую слабость.

Из анамнеза известно, что впервые геморрагическая сыпь на туловище, нижних и верхних конечностях, появилась около двух лет назад. Больная обследовалась и регулярно лечилась стационарно в ревматологическом отделении. Отвергнута патология со стороны желудочно-кишечного тракта, гинекологические заболевания, не было достоверных данных указывающих на болезни соединительной ткани. Проводилась гормональная терапия, на фоне которой было достигнуто улучшение. В последующем в течение года принимала 16 мг метипреда, при этом периодически усиливались геморрагические высыпания, в анализах крови отмечалось ускорение СОЭ до 50-60 мм/ч, анемия. С сентября 2009 года, состояние больной ухудшилось, высыпания усилились, постоянно появлялись новые элементы, СОЭ увеличилась до 60 мм/ч, в связи с чем была госпитализирована в ревматологическое отделение городской больницы №2.

При осмотре: состояние удовлетворительное, повышенного питания. Явления «кушенгизма». Кожные покровы несколько цианотичны, на коже верхних и нижних



конечностей, туловища множественные геморрагические высыпания, диаметром 2-5 мм, не выступающие над поверхностью, местами сливного характера в виде эритем.

Лимфатические узлы не увеличены. Костно-суставная система без особенностей. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Верхушечный толчок не определяется. Правая граница сердца по правому краю грудины в IV межреберье, верхняя в III межреберье по окологрудной линии слева, левая по среднеключичной линии VI межреберье слева. При аускультации тоны сердца ясные, ритмичные. Ps 74 в мин, АД 130/90-110/80 мм.рт.ст. Пульсация периферических сосудов сохранена. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется у края реберной дуги. Селезенка не увеличена.

При обследовании обращает внимание: умеренная анемия ($\text{Эр}-3,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$, $\text{Hb}-108 \text{ г/л}$), ускорение СОЭ (60 мм/ч), повышение острофазовых показателей (СРБ+++), сиаловые кислоты – 280 ммоль/л), РФ++; при УЗИ внутренних органов выявлены две гемангиомы печени, размером $12 \cdot 6$ и $7 \cdot 6$ мм.

В результате проведенного обследования выставлен диагноз:

Системный васкулит с поражением сосудов мелкого калибра, активность II-III ст. Гемангиомы печени.

Осложнение: Синдром Иценко-Кушинга медикаментозного генеза.

В дальнейшем больной в ходе стационарного лечения (17 дней) проводилась терапия: метипред по 16 мг/сут, дексон 8 мг в/в кап., гепарин 5 тыс. ЕД п/к в околопупочную область, курантил по 0,025 мг 3 р/сут, верошпирон по 0,025 мг утром, пульс-терапия метипред 1000 мг в/в кап- 2 дня, 500 мг – 1 день, свежезамороженная плазма 300 мл в/в – 3 дня. Эффективность пульс-терапии оказалась довольно высокой, значительно быстро снизилось СОЭ до 30 мм/ч, регрессировала геморрагическая сыпь. Больная выписана из стационара без кожных высыпаний на 16 мг метипреда в сутки. Наблюдение за больной показало, что применение пульс-терапии в сочетании со свежезамороженной плазмой у больных с рецидивирующим геморрагическим васкулитом приводит к положительному результату за короткий промежуток времени. Данный случай представляет несомненный клинический интерес и может иметь практическое значение в плане лечения этих больных в условиях стационара. Использование такого метода принципиально меняет эффективность лечения геморрагического васкулита, действуя быстро, ощутимо, улучшая состояние пациента, предотвращая тяжелые осложнения, позволяя избавиться от побочных эффектов агрессивной медикаментозной терапии и продлевая ремиссию.

Литература

1. Баркаган, З.С. Геморрагические заболевания и синдромы / З.С. Баркаган. – М.: Медицина, 2007. – 528 с.
2. Баркаган, З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М., 2006. – 217 с.
3. Ильин, А.А. Геморрагический васкулит / А.А. Ильин. – Л.: Медицина, 2008. – 110 с.
4. Комаров, Ф.И. Диагностика и лечение внутренних болезней / Ф.И. Комаров- Москва, «Медицина», 2006
5. Лыскина, Г. Проблема рецидивирующих форм болезни Шенлейна-Геноха. Симпозиум «Пурпура Шенлейна-Геноха у взрослых и детей» / Г. Лыскина // Мед. газета, 2008; 13 августа: 62 с
6. Маянский, А. Н. Плазмаферез: проблемы и перспективы / А.Н. Маянский // Вестник РАМН. – 2007. – С. 52-55.
7. Опыт применения плазмафереза при геморрагическом васкулите / В.В. Бологова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2005. – С. 62.-63.
8. Прохоров, Е. В. Современная характеристика клеточного и гуморального иммунитета и их роль в диагностике и прогнозировании геморрагического васкулита / Е. В. Прохоров Л.П. Жовниченко, Т.П. Борисова – Киев. – 2005. – С. 76–78.
9. Стефани, А.В. Современные принципы лечения гемморагического васкулита / А.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев. – М.: Медицина, 2007. – 383 с.
10. Чудилова, Г.А. Гемодинамические и метаболические механизмы прогрессирования геморрагического васкулита / Г.А. Чудилова. – Краснодар. – 2007. – 201 с.



THE EFFICIENCY OF FRESH FROZEN PLASMA AT TREATMENT OF VASCULITIS HAEMORRHAGICA

O.A. Efremova¹
L.S. Pridatchina²
G.A. Rastorgueva²
M.A. Dankova²
N.A. Gubareva¹

¹⁾ *Belgorod State University*

²⁾ *Municipal institution public health «City Clinical Hospital №2», Belgorod*

e-mail: doctor_ol@bk.ru

In the article clinical experience of pulse – therapy application in a combination with fresh frozen plasma at treatment of vasculitis haemorrhagica which allows to achieve faster symptomatic effect and rather improves functional activity of reticuloendothelial system, deleting autoantibodies and mediators of inflammations from a blood vessels.

Key words: vasculitis haemorrhagica , autoantibodies, fresh frozen plasma.



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Абрамова С.В.** – начальник отдела медицинской статистики областного государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Белгород
- Автина Н.В.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения, заместитель декана фармацевтического факультета по учебной работе Белгородского государственного университета
- Акулова Л.Ю.** – аспирант кафедры медико-биологических дисциплин медицинского факультета Белгородского государственного университета
- Арустамова А.А.** – аспирантка кафедры фармхимии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Архангельская А.А.** – преподаватель кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского
- Байбакова Ю.А.** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры внутренних болезней №2 Белгородского государственного университета
- Батлуцкая И.В.** – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биотехнологии и микробиологии Белгородского государственного университета
- Белоус А.С.** – кандидат медицинских наук, докторант кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Белоус В.С.** – ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии им. профессора А.Д. Мясникова Курского государственного медицинского университета
- Бесхмельницкая Е. А.** – студентка 5-го курса лечебного факультета, член студенческого научного общества кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Богуш И.Г.** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических методов исследования Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН
- Борисов О.А.** – аспирант кафедры теории и методики физвоспитания по курсу физической и медицинской реабилитации Полоцкого государственного университета, республика Беларусь
- Бочарова К.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №2 Белгородского государственного университета
- Бояринцев М.И.** – аспирант кафедры хирургических болезней №2 Белгородского государственного университета
- Бурлуцкая С.И.** – доктор медицинских наук Курского государственного медицинского университета
- Волненко Н.Г.** – старший преподаватель кафедры физического воспитания №1 Белгородского государственного университета
- Воронкова О.С.** – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Гонтарев С.Н.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии Белгородского государственного университета, академик Российской Академии медико-технических наук, главный врач МУЗ «Детская стоматологическая поликлиника», г. Белгород
- Губарева Н.А.** – ординатор кафедры внутренних болезней №2 Белгородского государственного университета
- Гудырев О.С.** – кандидат медицинских наук, докторант кафедры клинической фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Данкова М.А.** – интерн кафедры внутренних болезней №2 Белгородского государственного университета



- Денисова В.Ю.** – ассистент кафедры ортопедической стоматологии Курского государственного медицинского университета
- Добродомова И.С.** – аспирант кафедры медико-биологических дисциплин медицинского факультета Белгородского государственного университета
- Долженкова Т. В.** – соискатель кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Должиков А.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека Белгородского государственного университета
- Евдокимов В.И.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-профилактических дисциплин Белгородского государственного университета
- Ефремова О.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №2 Белгородского государственного университета
- Жернакова Н.И.** – доктор медицинских наук, профессор, декан медицинского факультета Белгородского государственного университета
- Журавлев Ю.И.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2 Белгородского государственного университета
- Иванова Л.И.** – кандидат химических наук, доцент кафедры аналитической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Иванова М.А.** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения медицинской статистики и документалистики ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»
- Ильницкий А.Н.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры теории и методики физвоспитания по курсу физической и медицинской реабилитации Полоцкого государственного университета, республика Беларусь
- Киричек Л.Т.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и медицинской рецептуры Харьковского национального медицинского университета
- Кобелева Ю.И.** – врач акушер-гинеколог Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа
- Коваленко И.Б.** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГУЗ «Областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород
- Кожин М.И.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета
- Коломиец И.Н.** – медицинская сестра-менеджер Шебекинской Центральной районной больницы
- Конопля А.А.** – доктор медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии факультета последиplomного образования Курского государственного медицинского университета
- Конопля А.И.** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, проректор по учебной работе Курского государственного медицинского университета
- Кононенко Л.Г.** – кандидат медицинских наук, руководитель международного центра многоцентровых исследований Харьковского национального медицинского университета
- Копченкина Ю.М.** – студентка 3 курса специальности «Лечебное дело» Медицинского института Тамбовского государственного университета имени Г.Р. Державина
- Корокин М.В.** – кандидат медицинских наук, докторант кафедры нормальной физиологии Курского государственного медицинского университета



- Кравчун П.Г.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета
- Крикун Е.Н.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии и гистологии человека Белгородского государственного университета
- Лазаренко В.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, ректор Курского государственного медицинского университета
- Лепендина И.Н.** – кандидат биологических наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин Белгородского государственного университета
- Литовкина О.Н.** – аспирант кафедры медико-биологических дисциплин Белгородского государственного университета
- Локтионов А.Л.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней №2 Курского государственного медицинского университета
- Лосенкова С.О.** – кандидат фармацевтических наук, заведующая кафедрой фармацевтической технологии Смоленской государственной медицинской академии
- Малахов В.А.** – кандидат педагогических наук, старший преподаватель кафедры теории и методики физической культуры Белгородского государственного университета
- Малыгина Н.С.** – аспирантка кафедры дерматовенерологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва
- Марковская В.А.** – аспирант кафедры патологии медицинского факультета Белгородского государственного университета.
- Мартиросов Э.Г.** – академик РАЕН, доктор биологических наук, профессор Российского государственного университета физической культуры, спорта и туризма, г. Москва
- Милованов А.П.** – член-корреспондент РАЕН, доктор медицинских наук Научно-исследовательского института морфологии человека РАМН, г. Москва
- Москвитина У.С.** – ассистент кафедры психиатрии, наркологии и клинической психологии Белгородского государственного университета
- Мыкоц Л.П.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры физической и коллоидной химии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Некителова Е.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин Белгородского государственного университета
- Огай М.А.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии Воронежского государственного медицинского университета
- Оганесян А.А.** – кандидат медицинских наук, врач челюстно-лицевой хирургии ГУЗ «Областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород
- Омашарица Ж.П.** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета последилового образования Курского государственного медицинского университета
- Павлов И.А.** – аспирант кафедры патологии Белгородского государственного университета
- Павлова Т.В.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологии Белгородского государственного университета
- Панкрушева Т.А.** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии фармацевтического факультета Курского государственного медицинского университета, член-корреспондент академии РАЕН
- Пантюхин А.В.** – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского
- Парфенов И.П.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней №2 Белгородского государственного университета



- Пахомов С.П.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Белгородского государственного университета, доцент
- Пахомова Л.Э.** – кандидат педагогических наук, профессор кафедры теории и методики физической культуры Белгородского государственного университета
- Пинкус Т.М.** – заместитель директора по экономике областного государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Белгород
- Писарев Д.И.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета
- Платонова В.А.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко
- Позднякова Н.М.** – студентка 6 курса медицинского факультета Белгородского государственного университета
- Покровская Т.Г.** – доктор медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Покровский М.В.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Полковникова Ю.А.** – аспирант кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Полякова А.А.** – заочный аспирант кафедры патологической анатомии Курского государственного медицинского университета
- Полякова И.С.** – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин Белгородского государственного университета
- Поршина О.В.** – кандидат медицинских наук, доцент, главный детский дерматовенеролог Департамента здравоохранения Оренбургской области
- Постникова Л.И.** – ассистент кафедры внутренних болезней № 2 Белгородского государственного университета
- Почивалов А.В.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко
- Придатчина Л.С.** – врач-ревматолог, заведующая ревматологическим отделением МУЗ «Городская больница №2», г. Белгород
- Райкова С.В.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского
- Расторгуева Г.А.** – врач-ревматолог ревматологического отделения МУЗ «Городская больница №2», г. Белгород
- Ретюнский К.Ю.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии Уральской государственной медицинской академии Росздрава, г. Екатеринбург
- Решетников Е.А.** – ассистент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского факультета Белгородского государственного университета
- Романяк Е.Г.** – аспирант кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Руженков В.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и клинической психологии Белгородского государственного университета
- Рыжова И.П.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии Белгородского государственного университета



- Савченко В.А.** – кандидат педагогических наук, профессор кафедры медико-биологических основ физической культуры Белгородского государственного университета
- Саламатина О.А.** – врач-ортодонт МУЗ «Детская стоматологическая поликлиника» г.Белгород
- Сафонова И.А.** – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры биоорганической химии Курского государственного медицинского университета.
- Соколова И.В.** – врач-психиатр, психотерапевт, аспирантка кафедры психиатрии Уральской государственной медицинской академии
- Сорокина И.Н.** – кандидат биологических наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин Белгородского государственного университета
- Стичак И.В.** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения декан фармацевтического факультета Белгородского государственного университета
- Степанова Н.Н.** – преподаватель кафедры физической и коллоидной химии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Степанова Э.Ф.** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Степчук М.А.** – кандидат медицинских наук, заместитель директора по статистике областного государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Белгород
- Судаков М.В.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2 Белгородского государственного университета
- Телегин В.А.** – кандидат медицинских наук, начальник территориального отдела управления Роспотребнадзора по Белгородской области
- Тучинская М.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета
- Ушакова Л.С.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры аналитической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Фентисов В.В.** – аспирант кафедры хирургических болезней №2 Белгородского государственного университета
- Фокина Н.А.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко
- Цуркина М.А.** – врач акушер-гинеколог ГУЗ «Областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород
- Чичук В.Н.** – студент 3 курса специальности «Лечебное дело» Медицинского института Тамбовского государственного университета имени Г.Р. Державина
- Чурносков М.И.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин Белгородского государственного университета
- Шабалкин П.И.** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических методов исследования Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН
- Шевченко О.С.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии Харьковского национального медицинского университета.
- Шептун П.А.** – врач-терапевт МУЗ «Корочанская Центральная районная больница»
- Шкодкин С.В.** – кандидат медицинских наук, врач-уролог урологического отделения ГУЗ «Областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород
- Шумакова М.А.** – аспирант кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета



-
- Шумова Н.В.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета
- Шутова С.В.** – кандидат биологических наук, доцент, заместитель директора по научной работе Медицинского института Тамбовского государственного университета имени Г.Р. Державина
- Шушлятин О.И.** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории кафедры внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета
- Щеголева Т.Н.** – соискатель кафедры теории и методики физического воспитания Белгородского государственного университета, чемпионка мира и призер Олимпийских игр в составе сборной России по баскетболу
- Ягубов А.С.** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно биологических методов исследования, Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН
- Якушев В.И.** – студент 4-го курса лечебного факультета, председатель студенческого научного общества кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Ярош А.Л.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней №2 Белгородского государственного университета
- Яцун А.С.** – магистрант кафедры теоретической механики и мехатроники Юго-западного государственного университета
- Яцук В.Я.** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой биоорганической химии Курского государственного медицинского университета



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги!

Продолжается прием статей для публикации в журнале «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Белгородского государственного университета» серии «Медицина. Фармация», который входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Материалы необходимо высылать в двух экземплярах:

- по адресу: Белгородский государственный университет. Медицинский факультет. Редакция серии журнала «Медицина. Фармация», ул. Победы, 85, г. Белгород, Россия, 308015;
- по e-mail: efremova.bgu@gmail.com или doctor_ol@bk.ru (тема – журнал).

Материалы, присланные без соблюдения настоящих требований, редколлегией не рассматриваются.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ БелГУ» СЕРИИ «МЕДИЦИНА. ФАРМАЦИЯ»

В материалы статьи включается следующая информация:

- | | | |
|--|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) УДК научной статьи; 2) аннотация статьи (не более 1200 знаков); 3) ключевые слова; 4) сведения об авторах (Ф.И.О., должность с указанием места работы (без сокращений), ученая степень, ученое звание, почтовый адрес, адрес электронной почты (если имеется), контактные телефоны); | } | <p><i>на русском
и английском
языках</i></p> |
| <ol style="list-style-type: none"> 5) внешняя рецензия доктора наук; 6) текст статьи; 7) ссылки. | } | <p><i>на русском
языке</i></p> |

Технические требования к оформлению текста

1. Текст набирается в Microsoft Word. Параметры станицы: лист А4, без переносов. Поля: правое – 2,0 см; левое – 3,0 см; нижнее – 2,0 см; верхнее – 2,0 см.

2. Шрифт: **Impact** (размер в УДК – 11 пт, в названии статьи – 14 пт, Ф.И.О авторов – 11 пт); текст – **Georgia** (размер в тексте – 11 пт; в таблице – 9 пт; в списке литературы – 10 пт).

3. Абзац: отступ 1,25 мм, выравнивание – по ширине; межстрочный интервал – одинарный.

4. Ссылки: номер ссылки размещается в квадратных скобках перед знаком препинания (перед запятой, точкой); нумерация – автоматическая, сквозная; текст сноски внизу каждой страницы; размер шрифта – 10 пт.

5. Объем статей: до **8 страниц**.

6. Статья должна иметь визу руководителя кафедры или института (на втором экземпляре). К текстовому варианту статьи прилагается версия в формате Word. На ти-

тульном листе статьи делается запись: «Текст вычитан, термины проверены», заверенная подписями всех составителей. В конце статьи сообщаются фамилии, полные имена и отчества, места работы, должности, ученые степени, научные звания, контактные адреса и номера телефонов **всех** авторов.

7. При изложении результатов оригинальных исследований рекомендуется оформлять их по следующей схеме: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, выводы, список литературы.

8. При наличии большого количества ошибок текст возвращается составителям на доработку. Повторно в редакцию представляется готовый исправленный материал на диске и на бумаге, распечатанный в 1-м экземпляре. Для иногородних авторов возможна пересылка статьи по электронной почте.

9. Представляемый материал должен являться оригинальным неопубликованным ранее в других печатных изданиях.

10. Все буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть объяснены в тексте при первом использовании.

11. Указывать только международное название препаратов с маленькой буквы. Химические и математические формулы, дозировки, цитаты визируются автором. Единицы измерения приводятся в метрической системе СИ.

12. При написании десятичных чисел для обозначения разрядов использовать только запятые (0,5 или 25,45 и т.д.). Писать без пропуска: «%»(10%), «больше»— «меньше» ($P > 4$), « \pm » (0,3 \pm 7). Тире между цифрами использовать без пропуска (10–20%). Сокращения года давать как: 2001 г., 1998–2005 гг.

13. Изображение графического объекта не должно выходить за пределы полей страницы и не должно превышать одной страницы.

14. Рисунки, фотографии, рентгенограммы вставляются в текст после ссылки на них, но не далее следующей страницы. Графические файлы рекомендуется сохранять в режимах TIFF, PCX, JPG; если нет возможности обработать иллюстрацию самостоятельно, следует вложить ее в текстовый оригинал с указанием номера и места в работе; она должна иметь четкое, контрастное изображение (зернистость мешает обработке и не позволяет добиться хорошего результата); обязательна последовательная нумерация иллюстраций в соответствии с расположением в тексте; рентгенограммы должны хорошо читаться на просвет и не иметь значительных повреждений в рабочей зоне.

15. Все ссылки на исследования и работы других авторов приводятся в квадратных скобках, с нумерацией согласно соответствующему документу в списке литературы.

16. Библиографический список должен содержать работы за последние 7 лет. Лишь в случае необходимости допускаются ссылки на отдельные более ранние публикации. В оригинальных статьях цитируется не более 20, а в передовых статьях и обзорах литературы – не более 40 источников. В список литературы не включаются неопубликованные работы.

17. Список литературы к статье должен соответствовать стандарту библиографического описания ГОСТ 7.1-2003 "Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления". Литературные источники необходимо перечислять в алфавитном порядке или в порядке упоминания в статье.

18. Требования к оформлению статей, таблиц, рисунков приведены в прил. 1, 2, 3.

Условия публикации. В одном номере журнала каждым автором (авторским коллективом) может быть опубликовано не более двух статей.



Приложение 1. Оформление статьи

УДК 616.36

ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕДИАТОРЫ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ**А.В. ИВАНОВ¹**
Л.Н. ПЕТРОВ²¹⁾ *Белгородский
государственный
университет*²⁾ *Городская больница №2,
г. Белгород**e-mail: aybolit@bk.ru*

В статье изложены данные о молекулярных нарушениях при стеатозе печени и к неалкогольному стеатогепатите. Синтез жирных кислот в печени регулируется инсулином и глюкозой с помощью активации липогенеза связанными с мембраной медиаторами транскрипции – белка, связывающегося с регуляторным элементом стерола-1с и белка, который связывается с карбогидрат-ответственным элементом. Третьим фактором транскрипции, причастным к развитию стеатоза печени, признан рецептор, активирующийся пролифератором пероксисом. Совокупность таких факторов можно объединить в две больших категории: факторы, которые вызывают повышение окислительного стресса и экспрессы провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: стеатоз печени, стеатогепатит, окислительный стресс, цитокины, жирные кислоты, факторы транскрипции.

Далее идет текст статьи:

Инсулинорезистентность (ИР), ожирение, диабет, дислипидемия и неалкогольная жировая печень – компоненты метаболического синдрома, комплексной болезни, приобретающей широкую распространенность [1, 3, 6].

TRANSCRIPTION FACTORS AND MOLECULAR MEDIATORS OF HEPATIC STEATOSIS**A.V. IVANOV¹**
L.N. PETROV²¹⁾ *Belgorod
State
University*²⁾ *Municipal hospital №2,
Belgorod**e-mail: aybolit@bk.ru*

In the review the data on molecular events contributing to hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis have been presented. Synthesis of fatty acids in liver is regulated independently by insulin and glucose with activation of lipogenesis of transcriptionally mediated by the membrane-bound transcription factors – sterol regulatory element-binding protein-1 c and carbohydrate response element-binding protein. The third transcription factor that participates in the development hepatic steatosis is peroxisome proliferator-activated receptors. A large number of these factors can be grouped into two big categories: factors causing an increase in oxidative stress and factors promoting expression of pro-inflammatory cytokines

Key words: hepatic steatosis, steatohepatitis, oxidative stress, cytokines, fatty acids, transcription factors.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**Иванов Александр
Васильевич**

– кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Белгородского государственного университета
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Белгородский государственный университет
e-mail: aybolit@bk.ru, тел. 33-22-44



Приложение 2. Оформление таблиц

1. Каждая таблица должна быть пронумерована справа, должна иметь заголовок в полужирном наборе, расположенный по центру сверху.
2. Таблицы не должны выходить за границы полей страницы слева и справа.
3. Если таблица располагается на 2-х страницах, ее столбцы должны быть пронумерованы на каждой новой странице, так же, как на первой.
4. Большие горизонтальные таблицы необходимо набирать в этом же файле, выбрав альбомный параметр страницы.

Таблица 1

Рейтинговая оценка ЦФО за 1999-2004 гг.

Регионы	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	В среднем за	
							1999-2001 гг.	2002-2004 гг.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
РФ	1,3222	1,5091	1,3470	1,4661	1,5940	1,6954	1,3928	1,5852
ЦФО	1,5028	1,9389	1,7210	1,6149	1,6888	1,6930	1,7209	1,6656

Таблица, расположенная на первой странице.

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Белгородская область	1,2620	0,4169	2,2612	1,0176	1,2012	0,6413	1,3134	0,9534
Брянская область	0,9726	0,4817	0,5612	1,8653	0,9064	1,6898	0,6718	1,4872

Таблица, расположенная на следующей странице.

Приложение 3. Оформление графических объектов

1. Изображение каждого графического объекта должно иметь номер и заголовок, расположенные по центру рисунка внизу.

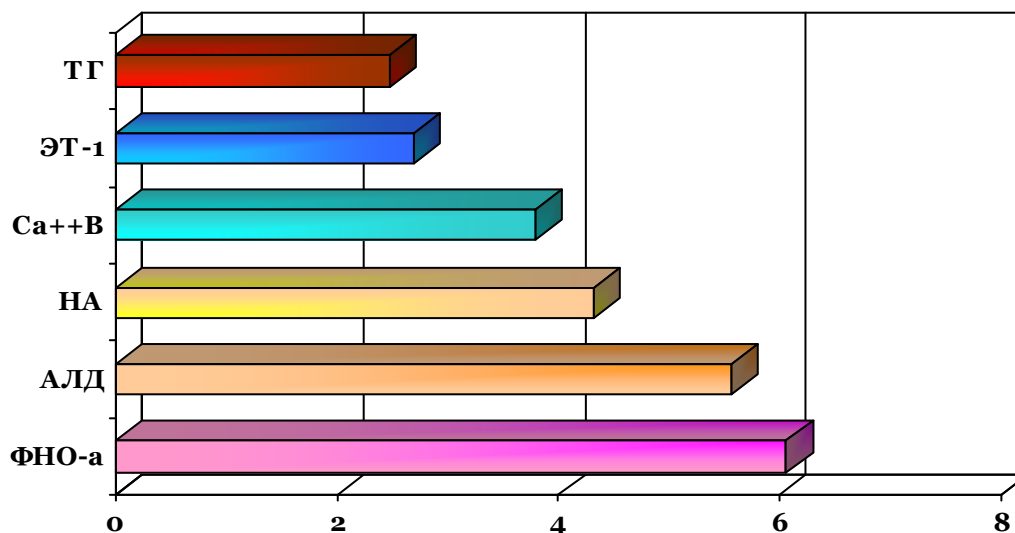


Рис. 1. Степень разницы значений гуморальных показателей между группами больных эксцентрической и концентрической ГЛЖ

2. Изображение графического объекта должно быть в виде рисунка или сгруппированных объектов.

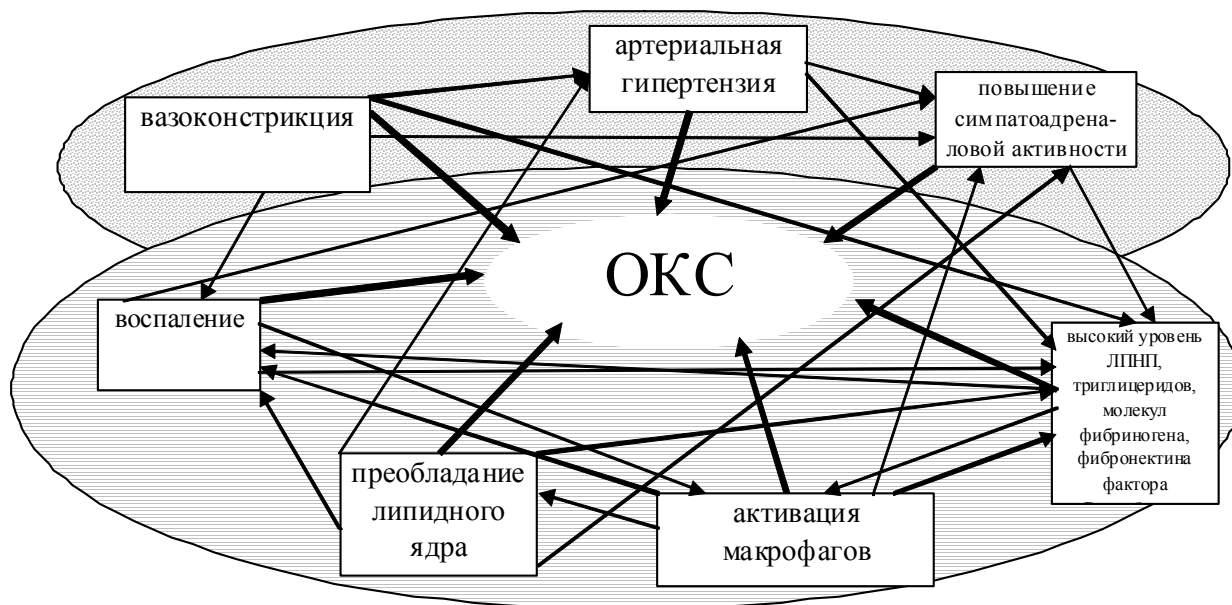


Рис. 2. Факторы, способствующие развитию ОКС

Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления присланных статей. Статьи, отосланные авторам для доработки, должны снова поступить в редакцию не позднее, чем через 10 дней после получения. Возвращение статьи в более поздние сроки соответственно меняет и дату ее поступления в редакцию..