

№ 16 (87) 2010
Выпуск 11

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

Пересыткин 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

Боруха С.Ю.
кандидат педагогических наук,
доцент кафедры педагогики Белгородского
государственного университета

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
СЕРИИ ЖУРНАЛА**

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)

Члены редколлегии

Григоренко А.П.

доктор медицинских наук, профессор
(Белгородский государственный
университет)

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ

Белгородского государственного университета

Медицина Фармация

Belgorod State University

Scientific bulletin

Medicine Pharmacy

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Современные представления о механизмах инфицирования плодово-плацентарного комплекса как причине преждевременных родов. **В.С. Орлова, Ю.И. Набережнев, И.В. Калашикова 5**

Подходы к ведению недоношенной беременности при преждевременном излитии околоплодных вод. **В.С. Орлова, И.В.Калашикова, Ю.И. Набережнев 13**

Современные подходы к консервативной терапии язвенной болезни. **Н.И. Жернакова, Д.С. Медведев, А. Пожарский 23**

ГЕНЕТИКА

Распределение молекулярно-генетических маркеров при миоме матки. **О.Б.Алтухова, М.И. Чурнов 33**

Микросателлитный полиморфизм Y- хромосомы и анализ его галлотипического разнообразия среди населения. **И.Н. Лепендина, Л.А. Цаткова, Е.В. Балановская, М.И. Чурнов 38**

Исследование клинического эффекта эпигенетической изменчивости на ранних этапах онтогенеза. **Ю.Б. Гречанина, Е.В. Бугаева, Т.Д. Алиева 46**

Анализ гаплогрупп Y-хромосомы в восточнославянском генофонде. **И.Н. Лепендина, Л.А. Цаткова, Е.В. Балановская, М.И. Чурнов 50**

ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ

Медико-демографическая ситуация в Белгородской области: динамика показателей численности и смертности населения трудоспособного и пенсионного возраста от всех причин и болезней органов пищеварения в 1990-2008 годах. **Т.В. Дмитриева, В.Н. Дмитриев, А.А. Дерюшев 57**

Экологические проблемы здоровьесберегающей жизнедеятельности студентов. **В.М. Наскалов 62**

Заболееваемость раком щитовидной железы населения Белгородской области в 1981–2005 гг. **Т. П. Голивец, Б.С. Коваленко, И.В. Сухотерин, Д.В. Волков 69**

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)

Стичак 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)

Шапошников А.А.

доктор биологических наук, профессор
(Белгородский государственный университет)

Оригинал-макет *О.А. Ефремова, Т.Г. Лагутина*
E-mail: efremova.bgu@gmail.com,
doctor_ol@bk.ru

Подписано в печать 10.09.2010
Формат 60×84/8
Гарнитура Georgia, Impact
Усл. п. л. 16,38
Тираж 1000 экз.
Заказ 154

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

Развитие участковой медицинской службы. *Д.П. Боженко, М.А. Степчук, Т.М. Пинкус, С.В. Абрамова* 75

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Применение аллогенных эмбриональных фибробластов при эндопротезировании передней брюшной стенки. *С.В. Иванов, А.А. Должиков, И.С. Иванов, А.А. Мартынец* 78

Значение структурно-метаболических особенностей гликированного альбумина сыворотки крови в акушерской практике.

В.П. Калиман 85

К вопросу о медицинской реабилитации пожилых лиц, ранее работавших в экстремальных условиях. *А.Н. Ильницкий, С.У. Мурсалов, Г.И. Гурко, К.В. Перельгин, Д.С. Медведев* 90

Применение циклоферона в комплексе реабилитационных мероприятий у детей с иммунным дисбалансом, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями. *Т.А. Крючкова, Е.В. Подсвинова* 94

Динамические изменения структурных показателей у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса по результатам годичного наблюдения и лечения. *О.А. Ефремова, Л.А. Камышишникова* 97

Гендерные отличия в эффективности гипотензивной терапии больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, получающих комплексное лечение мелаксеном. *Р.М. Заславская, Э.А. Щербань, С.И. Логвиненко* 105

Метод диагностики клинических синдромов на основе реляционной модели патологических процессов.

Ф.А. Пятакович, О.М. Кузьминов, Т.И. Якунченко 109

ФАРМАЦИЯ

Изучение возможности медицинского применения фитокомплексов крапивы и солодки в форме гранул.

З.Д. Хаджиева, Л.П. Лежнева, З.Б. Тигиева 114

Разработка дерматологической мази с экстрактом почек *Populus nigra*. *Н.В. Никитина, С.Н. Степанюк* 120

Исследования по выбору композиции вспомогательных веществ для мазей, содержащих бишофит. *Б.Б. Сысцев* 128

Сведения об авторах 132

Информация для авторов 135

**№ 16 (87) 2010
Issue 11**

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
ПИ № 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:

Peresyupkin 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

Borukha S. Yu.

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

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL SERIES

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)

Zhernakova N. I.

Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

**Belgorod State University
Scientific bulletin
Medicine Pharmacy**

**НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ
Белгородского государственного университета
Медицина Фармация**

CONTENTS

REVIEWS

Modern conception of mechanisms of fetoplacental system as a cause of preterm birth. **O.V. Orlova, Yu. I. Naberezhnev, I.V. Kalashnikova 5**

Approach to management of pregnancy in cases of preterm amniotic fluid discharge. **V.S. Orlova, I.V. Kalashnikova, Y.I. Naberezhnev 13**

Modern view on problem of drug treatment of ulcer diseases. **N.I. Zhernakova, D.S. Medvedev, A. Pozharskis 23**

GENETICS

Dispersion of molecular genetic factors in cases of uterus myoma. **A.B. Altuhova, M.I. Churnosov 33**

Microsatellite polymorphism of Y-chromosome and analysis of its haplotype variety among the population. **I.N. Lependina, L.A. Tsapkova, E.V. Balanovskaja, M.I. Churnosov 38**

The study of clinical effect of epigenetic variability in early stages of ontogenesis. **J. B. Grechanina, H. V. Bugayova, T. D. Alieva 46**

The analysis of haplogroup Y-chromosomes in an east slavic genofond. **I.N. Lependina, L.A. Tsapkova, E.V. Balanovskaja, M.I. Churnosov 50**

HEALTH-PRESERVATION

Medical demographic situation and analysis of adult mortality from diseases of digestive organs in Belgorod Region during 1990–2008. **T.N. Dmitrieva, A.A. Deryushev, V.N. Dmitriev 57**

Ecological problems of students' health protection. **V.M. Naskalov 62**

Thyroid carcinoma morbidity rate in population of Belgorod Region in 1981–2005. **T.P. Golivets, B.S. Kovalenko, I.V. Sukhoterina, D.V. Volkov 69**

Development of local medical service. **D.P. Bozhenko, M.A. Stepchuk, T.M. Pinkus, S.V. Abramova 75**

Kulikovskiy V.F.

Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Lutsenko V.D.

Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Novikov O.O.

Doctor of Pharmacy,
Professor (Belgorod State University)

Orlova V.S.

Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Pavlova T.V.

Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Parfenov I.P.

Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Pachomov S.P.

Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Proshchaev K.I.

Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Pjatakovich F.A.

Doctor 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 Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Chephranova Z.Y.

Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Chumosov M.I.

Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Shaposhnikov A.A.

Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod State University)

Dummy layout by O.A. Efremova,
T.G. Lagutina
e-mail: efremova.bgu@gmail.com,
doctor_ol@bk.ru

Passed for printing 10.09.2010
Format 60×84/8
Typeface Georgia, Impact
Printer's sheets 16,38
Circulation 1000 copies
Order 154

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

CLINICAL MEDICINE

The use of allogenic embryonic fibroblasts with arthroplasty of anterior abdominal wall. **S.V. Ivanov, A.A. Doljikov, I.S. Ivanov, A.A. Martincev 78**

Importance of structurally-metabolic features of glycated albumen of blood serum in obstetrical practice. **V.P. Kaliman 85**

To the problem of medical rehabilitation of elder patients which had stress-produced job. **A.N. Ilnitski, S.U. Mursalov, G.I. Gurko, K.V. Perehygin, D.S. Medvedev 90**

Administration of cycloferon in complex of rehabilitation procedures for children with immune dysbalance being frequently ill with acute respiratory diseases. **T.A. Kruchkova, E.V. Podsvirova 94**

Dynamic changes of structural indicators at sick of chronic warm insufficiency depending on fraction of emission by results of year supervision and treatment. **L.A. Kamyshnikova, O.A. Efremova 97**

Sex-differences of antihypertensive therapy with melaxen efficacy in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease **R.M. Zaslavskaya, E.A. Shcherban, S.I. Logvinenko 105**

Method of diagnostics of clinical syndromes on the basis of relation model of pathological processes. **F.A. Pyatakovich, O.M. Kuzminov, T.I. Yakunchenko 109**

PHARMACY

Studies of the possibility of medical application of the nettle and liquorice phytocomplexes as granules. **Z.D. Khadzhieva, L.P. Lezhneva, Z.B. Tigieva 114**

Development of dermatological ointment with extract of gemmae populi nigrae. **N.V. Nikitina, S.N. Stepanuk 120**

Researches for choice compositions of auxiliary substances for the ointments containing bischofite. **B.B. Sysuev 128**

Information about Authors **132**

Information for Authors **135**



ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК: 618.39:616.9-07

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА КАК ПРИЧИНЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ*

В.С. Орлова
Ю.И. Набережнев
И.В. Калашникова

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: Ira_vrach@mail.ru

В статье рассмотрены данные литературы, отражающие современные взгляды учёных на проблему преждевременных родов инфекционного генеза. В последние десятилетия изучается с разных позиций роль микрофлоры периодонтальных пространств в досрочном прерывании беременности на фоне преждевременного излития вод.

Ключевые слова: беременность, преждевременные роды, преждевременный разрыв оболочек, микрофлора периодонта, периодонтальная болезнь.

С инфицированием плодного яйца в современном акушерстве связаны многие осложнения и неблагоприятные исходы беременности. В ранние сроки они представлены самопроизвольными выкидышами, неразвивающейся беременностью, пороками развития эмбриона. В более поздние сроки следствием внутриутробного инфицирования могут быть плацентарная недостаточность, задержка развития и антенатальная гибель плода, гестозы, преждевременное отслоение плаценты, преждевременное излитие вод, индуцирующее преждевременное развитие родовой деятельности [2, 5, 10, 11, 40]. Последствия усугубляются, если внутриамниотическая инфекция сочетается с недоношенностью [41]. На долю недоношенных детей, для которых характерны незрелость и низкая масса при рождении – основные факторы риска неблагоприятных перинатальных исходов, приходится до 70% ранней неонатальной и 65-75% детской смертности, мертворождаемость при преждевременных родах в 8-13 раз выше по сравнению с аналогичным показателем при своевременных родах. Перинатальная смертность недоношенных плодов и новорожденных в России в 1990 году превышала аналогичный показатель среди доношенных плодов и новорожденных в 16,2 раза (147,1‰ и 9,1‰), в 2006 году – в 17,1 раза (80,4‰ и 4,7‰ соответственно).

В течение последних десятилетий в англоязычной литературе не угасает интерес к причинно-следственной связи преждевременных родов с болезнями периодонта. Практическая значимость данного вопроса определяется тем, что, несмотря на предпринимаемые профилактические меры на этапе предгравидарной подготовки и во время беременности, преждевременные роды во всех странах остаются важнейшей проблемой охраны здоровья матери и ребенка.

* Статья подготовлена в рамках выполнения ГК 02.512.12.2045.



Научные исследования в этой области проводятся с целью изучения причин и механизмов, которые приводят к преждевременному родоразрешению и задержке развития плода. К настоящему времени стали более понятны многие причины преждевременных родов и механизмы их развития в зависимости от срока прерываемой беременности. Около 30-40% досрочных родоразрешений обусловлены инфекцией, особенно в случаях преждевременного излития вод.

Основным источником инфицирования плодного яйца традиционно признаётся уrogenитальный тракт, расположенный в непосредственной близости от плодово-плацентарной системы. По данным R.L. Goldenberg et al. (2000), мочеполовые инфекции ответственны за развитие каждого второго-третьего случая преждевременных родов, хотя не отрицается роль других, таких как вирусные дыхательные, кишечные инфекции, которые также могут способствовать развитию преждевременных родов. В нашей стране, судя по доступным для нас источникам литературы, изучается преимущественно восходящий путь проникновения инфекции. В то же время более чем у 20% женщин при преждевременных родах инфекционного генеза, инфекционный агент в уrogenитальном тракте не обнаруживается и до 50% случаев преждевременных родов причина их остаётся неизвестной [1]. При отсутствии клинически выраженной инфекции мочеполового тракта и отрицательных результатах лабораторного обследования, можно предположить, что в этих случаях играет роль инфекция, отдаленная от фетоплацентарного комплекса и мочеполового тракта.

Так появилась гипотеза о существовании в организме женщины экстрагенитального очага патогенных и/или условно-патогенных микроорганизмов, способных в определенных условиях перемещаться к матке и плодному яйцу, вызывая прерывание беременности. Эта концепция была сформулирована ещё в 1891 году W.D. Miller [25] – первым автором теории «локальной инфекции», которая базировалась на предположении, что инфекция ротовой полости ответственна за развитие системных и очаговых воспалительных процессов, таких как тонзиллит, пневмония, эндокардит, сепсис. Однако ввиду отсутствия научных доказательств, выдвинутая теория была осуждена. В последующем к этой идее также безуспешно возвращались неоднократно.

В последние десятилетия в связи с развитием клинической микробиологии стала возможной микроскопическая и бактериологическая идентификация микроорганизмов, что позволило по-новому взглянуть на периодонтальные пространства как источник инфекции, способной вызвать повреждение органов и систем, в том числе и прерывание беременности. Согласно последним исследованиям в периодонтальном биотопе могут находиться одновременно до 10^{11} различных видов микроорганизмов, подавляющее большинство из которых представлено грамотрицательными анаэробными палочками [17, 38]. Риск попадания их в системный кровоток достаточно высокий, поскольку периодонтальные ткани имеют обильную васкуляризацию. Чаще всего транслокация микроорганизмов в системный кровоток происходит при повреждении сосудов во время лечения зубов.

Однако, несмотря на значительную обсемененность периодонтальных пространств и практически беспрепятственную возможность попадания микроорганизмов в системный кровоток, поражение внутренних органов и систем происходит не всегда благодаря комплексу защитных барьеров, который включает физический, электрический, антибактериальный и иммунологический компоненты. Первый защитный рубеж представлен поверхностным эпителием, отграничивающим сосудистое русло от микроорганизмов, второй определяется разницей электрического потенциала между клетками организма и бактериями, третий распределен в слизистой оболочке полости рта в виде пептидного антибиотика, иммунологический компонент представлен ретикулоэндотелиальной системой. Нормальное функционирование и правильное взаимодействие всех перечисленных механизмов защиты препятствует развитию патогенной и условно-патогенной микрофлоры в периодонтальных пространствах. В этих условиях в системный кровоток могут проникать лишь единичные факультативные бактерии, неспособные вызвать воспалительную реакцию, и обычно уничтожаются ретикулоэндотелиальной системой в течение нескольких минут [31].

В случае ослабления защитных механизмов концентрация микроорганизмов в крови может возрасти в десятки раз. При наличии периодонтита – источника постоянного поступления патогенной и условно-патогенной микрофлоры, организм отвечает системной воспалительной реакцией, выраженность которой зависит от степени активности механизмов ее развития: прямого бактериального повреждения органов, разрушения здоровых тканей эндотоксинами, выделяемыми в случае гибели микроорганизмов, системного воздействия цитокинов и циркулирующих иммунных комплексов. Выраженность воспалительной реакции повышается у лиц, находящихся в иммуносупрессивном состоянии, к числу которых относится и беременность.

Поражения периодонта широко распространены среди населения. Воспалительный процесс части слизистой оболочки десны, которая окружает зуб и покрывает альвеолярную кость (гингивит), инициируется зубным налётом. При отсутствии адекватной гигиены, периодонтальные бактерии накапливаются в десневых карманах зубов в виде организованной структуры – бактериальной биологической плёнки, именуемой в специальных зарубежных источниках как «bacterial biofilm». В зрелой биоплёнке бактерии приобретают множество вирулентных факторов, включая липосахариды (ЛПС), которые обладают способностью вызвать прямое разрушение тканей периодонта или стимулировать локальный воспалительный ответ. Последний, хотя и направлен на устранение инфекции, может также привести к разрушению структур периодонта [7].

Во время беременности воспалительная реакция усиливается, приводит к отёку десны, которая может кровоточить. У беременных гингивит встречается в 100 % случаев. Развитие его и течение во время беременности усугубляется вследствие физиологических гормональных изменений, присущих гестации, хотя гистологически эти изменения совершенно не отличаются от тех, которые развиваются вне беременности [32]. Проявления гингивита беременных обычно становятся очевидными на втором месяце беременности и прогрессируют по мере её развития, достигая пика на восьмом месяце. В последующие месяцы беременности проявления гингивита обычно уменьшаются и после родов ткани становятся сопоставимы с тем состоянием, которое имело место до второго месяца беременности [20].

Клинические проявления гингивита при беременности могут носить ограниченный или распространенный характер, но самыми очевидными являются изменения, повреждающие передние зубы, несмотря на то, что больше зубного налёта бывает на задних зубах [33]. Принимая во внимание, существовавший ранее взгляд на обусловленность гингивита зубным налётом, Raber-Durlacher et al. (1994) углубленно изучили этот вопрос и пришли к заключению, что у беременных он определяется не увеличением зубного налёта. Авторы связывают изменения в тканях десны с гормональной перестройкой организма, присущей беременности. Они обнаружили в тканях десны рецепторы к обоим гормонам – эстрогену и прогестерону, хотя им не удалось установить точно, каким образом увеличение уровня этих гормонов способствует развитию воспалительного процесса в десне. Высказано предположение, что изменения в тканях десны при беременности, возможно, связаны с фактом увеличения кровеносных сосудов, параллельно с которым происходит перестройка в иммунной системе и/или в метаболизме соединительной ткани [20].

Хотя причинную роль определенного вида бактерий в развитии воспалительного процесса у беременных установить не представляется возможным, тем не менее, основными виновниками периодонтальной болезни являются грамотрицательные анаэробные бактерии, среди которых преобладают *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* (прежде бактероиды), *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Обнаружение их роста с началом развития гингивита беременных позволяет исследователям предположить, что эти микроорганизмы способны использовать гормоны беременности, особенно прогестерон, как источник пищи [33].



Учитывая значительное влияние беременности на состояние тканей ротовой полости, логично допустить мысль обратного, причём негативного влияния периодонтальной болезни на исход беременности. Способность патогенных микроорганизмов периодонта и их вирулентных факторов к распространению по организму и индукции системного или локального воспалительного ответа заставили вернуться к теории «локальной инфекции», согласно которой периодонтальная болезнь может иметь последствия вдали от периодонтальных тканей. Начиная с 90-х годов, в разных странах проведены достаточно многочисленные экспериментальные (на животных) и клинические исследования, преследовавшие цель установить причинно-следственные связи между состоянием периодонта и исходами беременности. Однако исследователи не пришли к единой точке зрения, условно можно выделить три варианта мнений.

Одна группа учёных, и их большинство, обнаружила безусловную связь между болезнью периодонта, как источника инфекции, и преждевременными родами [6, 18, 19, 21, 24, 26, 27, 28, 30, 31, 34, 43]. S.Offenbacher et al. (1996), опубликовали результаты научного исследования типа "случай-контроль", которые свидетельствовали, что периодонтит является статистически значимым фактором риска для преждевременного родоразрешения и рождения маловесных новорожденных. У матерей, страдавших периодонтальной болезнью, потенциальный риск преждевременных родов был выше в 7-8 раз. Более поздние исследования (2006) позволили этим авторам заключить, что прогрессирующее течение периодонтальной болезни во время беременности может служить прогнозом ранних преждевременных родов до 32-х недель беременности. В исследовании, проведенном M.K. Jeffcoat et al. (2001), выявлена аналогичная зависимость: у беременных с наличием выраженных признаков периодонтальной болезни на сроке беременности 21-24 недели, частота преждевременных родов до 37 недель увеличивалась в 4 раза, а до 32-х недель – в 7 раз. P.N.Madianos et al. (2001) установили, что риск ранних преждевременных родов у женщин, у которых клиническое течение периодонтальной болезни во время беременности ухудшается, возрастает в 11 раз по сравнению с беременными, имеющими хорошее периодонтальное здоровье.

Важно отметить результаты когортных исследований, которые показали, что периодонтальная болезнь предшествует осложнениям беременности, а не является её следствием.

Вторая категория исследователей, не получив достоверных результатов, тем не менее допускает ассоциативные связи между состоянием здоровья периодонтальных пазух и исходами беременности [8, 22, 35, 39]. И, наконец, третья категория исследователей не обнаружила обсуждаемых связей [4, 9, 16, 23, 29, 36, 42]. Более того, E.S. Davenport et al. (2002) нашли даже снижение риска досрочного прерывания беременности с увеличением глубины десневого кармана. S. Moore et al. (2004) не обнаружив связи между периодонтальной болезнью и преждевременными родами, всё-таки признали повышение частоты поздних самопроизвольных выкидышей даже при достаточно слабо выраженных клинических признаках инфицирования периодонтальных пространств.

Тем не менее, эти ученые не отрицают, что различия в результатах исследований могли быть обусловлены особенностями методики исследования и формированием групп обследуемых женщин. Изучение под электронным микроскопом содержимого вагинального биотопа, амниотической полости и периодонтальных пространств установило, что микроорганизмы в этих средах расположены гомогенно в виде упомянутой выше биоплёнки – очень тонкого слоя микроорганизмов. Бактериологическая идентификация морфотипов биотопа, находящегося в подобном состоянии в обычных условиях, безусловно, затруднена.

Y.A. Bobetsis et al. (2006), в своём аналитическом обзоре объясняют столь широкий диапазон мнений различием в подходах к выбору критериев диагностики периодонтальной болезни и оценки степени её выраженности, малочисленностью клинических групп, неоднородностью их состава.

Обобщив результаты экспериментальных и клинических исследований, Y.A. Bobetsis et al. (2006), предложили гипотетическую модель биологической связи между инфекцией периодонтальных биотопов матери и исходом беременности, которая заключается в следующем. Бактерии периодонтальных биотопов и их вирулентные факторы, в частности ЛПС индуцируют местный (периодонтальный) иммунный ответ в виде выброса провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (IL-1 β и IL-6); альфа-фактора некроза опухоли (TNF α) и особенно простагландина E₂ (PGE₂), а также выработку антител против бактерий. Если этот иммунный ответ в комплексе с нейтрофилами не способен будет локализовать инфекцию (что должно проявиться низким уровнем материнских IgG на бактерии), тогда бактерии и/или их вирулентные факторы и провоспалительные цитокины могут приобрести системный характер путем циркуляции в крови. Об этом свидетельствовал бы клинический признак – кровоточивость при исследовании зубных карманов, усиливающаяся во время беременности.

Присутствие бактерий в кровотоке инициирует организм хозяина ко второму раунду воспалительного ответа, но уже системного, главным образом к производству в большом количестве провоспалительных цитокинов и остро-фазовых реагентов, таких как С-реактивный белок печени. В конечном счете, бактерии и/или их вирулентные факторы оказываются в области плаценты, где формируется следующий бактериальный очаг и появляется вероятность её инфицирования. Новый воспалительный ответ в виде повышенной продукции провоспалительных цитокинов ограничен на этот раз фето-плацентарным комплексом. Как и в периодонтальных тканях, цитокины, выработка которых, по сути, направлена на борьбу с инфекцией, сами могут стать причиной разрушения тканей плаценты. Поскольку структурная целостность плаценты жизненно важна для нормального обмена питательными веществами между матерью и плодом, повреждение плацентарной ткани может способствовать замедлению роста плода, что может привести к рождению маловесного новорожденного. Кроме того, повреждение структуры плаценты может нарушить нормальный маточно-плацентарный кровоток, обуславливая тем самым развитие гестоза. Усиленная продукция провоспалительных цитокинов может способствовать преждевременному разрыву плодовых оболочек и сокращениям матки и приводить к выкидышу или преждевременным родам.

Наконец, периодонтальные бактерии и/или их вирулентные факторы и провоспалительные цитокины могут преодолеть плацентарный барьер и попасть в плодовый кровоток. Там, они могут индуцировать новый иммунный ответ со стороны плода, о чём будет свидетельствовать повышение уровня плодовых IgM к патогенным микроорганизмам периодонтальных пространств. Если плод не сможет подавить инфекцию, бактерии и/или их вирулентные факторы могут распространяться в различные ткани его организма и вызывать там локальные воспалительные ответы, а, следовательно, повреждение структуры плодовых тканей и систем. Степенью этих повреждений определяется жизнеспособность новорожденного в перинатальном периоде. Оставшиеся в живых могут иметь дефекты, которые могут поставить под угрозу качество их жизни.

В настоящее время механизм развития нормальной родовой деятельности при доношенном сроке связывают с местным внутриамниотическим повышением цитокинов в течение беременности до уровня, пока не будет достигнут порог, при котором начинаются схватки. Присутствие инфекции сопровождается повышенной продукцией этих же цитокинов – физиологических медиаторов родов, накопление которых может вызвать преждевременный разрыв плодовых оболочек и сокращения матки при любом сроке беременности [12, 30], что подтверждается наблюдениями из практики. Развитие преждевременных родов часто бывает связано с потенциально субклинической инфекцией, кроме того, при преждевременных родах обнаруживается увеличенный уровень гистологических хориоамнионитов, что подтверждает связь преждевременного прерывания беременности с инфекцией.



Таким образом, выявление причинно-следственных связей между микрофлорой периодонтальных биотопов и исходами беременности имеет колоссальное значение не только в научном отношении, но, прежде всего, для нужд практического здравоохранения. В случае их подтверждения должен последовать пересмотр ряда аспектов предгравидарной и дородовой подготовки. Принимая во внимание неоднородность взглядов учёных на выдвинутую гипотезу, следует согласиться с мнением тех авторов [3, 13, 43], кто настаивает на проведении многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований, с тем, чтобы подтвердить целесообразность лечения различных стадий периодонтальной болезни и эффективность терапии на продолжительность беременности и её вероятные осложнения, что согласуется с принципами доказательной медицины.

Литература

1. Barros, F.C. Comparison of the causes and consequences of prematurely and intrauterine growth retardation: a longitudinal study in southern Brazil / F.C. Barros, S.R. Huttly, C.G. Victora et al. // *Pediatrics*. -1992. – Vol.90. – P.238-244.
2. Bergstrom, S. Infection-Related Morbidities in the Mother, Fetus and Neonate / S. Bergstrom // *J. Nutr.* – 2003. – Vol.133.-P.1656–1660.
3. Bobetsis, Y.A. Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications /Y.A. Bobetsis, S.P. Barros, S. Offenbacher // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2006.-Vol.137.-P.7-13.
4. Buduneli, N. Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study/ N. Buduneli, H. Baylas, E. Buduneli et al. // *J. Clin. Periodontol.* – 2005.- Vol. 32, № 2.-P.174-181.
5. Challis, J.R. Understanding preterm labor /J.R. Challis, S.J. Lye, W. Gibb et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*- 2001.- Vol.943.-P.225–234.
6. Canakci, V. Periodontal disease as a risk factor for pre-eclampsia: a case-control study / V. Canakci, C.F. Canakci, H. Canakci et al. // *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol.*- 2004.-Vol.44,№ 6.-P.568-573.
7. Darveau, R.P. The microbial challenge in periodontitis /R.P. Darveau, A. Tanner, R.C. Page // *Periodontol.* – 2000.- Vol.1997, №14.- P.12-32.
8. Dasanayake, A.P. Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight /A.P. Dasanayake // *Ann. Periodontol.* – 1998.- Vol.3, №1.-P.206-212.
9. Davenport, E.S. The East London study of maternal chronic periodontal disease and pre-term low birth weight infants: study design and prevalence data /E.S. Davenport, C.E. Williams, J.A. Sterne et al. // *Ann. Periodontol.*-1998. – Vol.3.-P.213-221.
10. Deorari, A.K. Incidence, clinical spectrum, and outcome of intrauterine infections in neonates /A.K. Deorari, S. Broor, R.S. Maitreyi et al. // *J. Trop. Pediatr.* – 2000.- Vol.46.- P.155–159.
11. Donald, H.M. Intrauterine infection and spontaneous midgestation abortion: is the spectrum of microorganisms similar to that in preterm labor? / H.M. Donald, H.M. Chambers // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol.8.P.220–227.
12. Gibbs, R.S. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: an overview /R.S. Gibbs // *Ann. Periodontol.*-2001.-Vol.6.-P.153–163.
13. Goldenberg, R.L. Preterm birth and periodontal disease /R.L. Goldenberg, J.F. Culhane // *N. Engl. J. Med.*-2006. – Vol.355.-P.-1925-1927.
14. Hack, M. The very low birth weight infant: the border spectrum of morbidity during infancy and early childhood /M. Hack, B. Caron, A. Rivers, A.A. Fanaroff // *J. Dev. Behav. Pediatr.*-1983.- Vol.4,№4.- P.243-249.
15. Hattersley, A.T. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease /A.T. Hattersley, J.E. Tooke // *Lancet.*- 1999.- Vol.353 (9166).- P.1789-1792.
16. Holbrook, W.P. No link between low-grade periodontal disease and preterm birth: a pilot study in a healthy Caucasian population /W.P. Holbrook, A. Oskarsdottir, T. Fridjonsson // *Acta. Odontol. Scand.* – 2004. – Vol.62, №3.-P.177-179.
17. Iacopino, A.M. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids / A.M. Iacopino // *J. Periodontol.*-2000.- Vol.71, №8.-P.1375-1384.
18. Jarjoura, K. Markers of periodontal infection and preterm birth /K. Jarjoura, P.C. Devine, A. Perez-Delboy et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005.- Vol.192,№ 2.-P.513-519.



19. Jeffcoat, M.K. R. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study /M.K. Jeffcoat, N.C. Geurs, R. Geurs et al. //JADA.- 2001.- Vol. 132,№ 7.-P.875-880.
20. Laine, M.A. Effect of pregnancy on periodontal and dental health /M.A. Laine // Acta Odontol Scand.- 2002.- Vol.60.- P.257-264.
21. Lopez, N.J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease /N.J. Lopez, P.C. Smith, J. Gutierrez //J. Dent. Res.- 2002.- Vol. 81,№1 .-P.58-63.
22. Louro, P.M. Periodontal disease in pregnancy and low birth weight /P.M. Louro, H.H. Fiori, P.L. Fiori et al. //J. Pediatr. (Rio J).- 2001. – Vol. 77, № 1.-P.23-28.
23. Lunardelli, A.N. Is there an association between periodontal disease, prematurity and low birth weight? A population-based study /A.N Lunardelli, M.A. Peres //J. Clin. Periodontol.-2005.- Vol.32.-P.938-946.
24. Madianos, P.N. Maternal periodontitis and prematurity, II: maternal infection and fetal exposure / P.N. Madianos, S Lief, A.P. Murtha et al. //Ann. Periodontol.-2001.-Vol.6, №1.-P. 175-182.
25. Miller, W.D. The human mouth as a focus of infection /W.D. Miller // Dental Cosmos.- 1891.- Vol.33.-P.689-713.
26. Modarres, S.Z. Periodontal health in mothers of preterm and term infants /S.Z. Modarres, B. Amooian, S. Mohamadi //Taiwan J. Obstet. Gynecol.-2007.-Vol.-46, №2.-P.157-161.
27. Mokeem, S.A. The prevalence and relationship between periodontal disease and pre-term low birth weight infants at King Khalid University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia /S.A. Mokeem, G.N. Molla, T.S. Al-Jewair //J. Contemp. Dent. Pract.- 2004.-Vol.5, №2.-P. 40-56.
28. Moliterno, L.F. Association between periodontitis and low birth weight: a case-control study /L.F. Moliterno, B. Monteiro, C.M. Figueredo, R.G. Fischer // J. Clin Periodontol.-2005.- Vol.32.-P.886-890.
29. Moore, S. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome / S. Moore, M. Ide, P.Y. Coward et al. // Br. Dent. J.- 2004.- Vol. 197.-P. 251-258.
30. Offenbacher, S. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight / S. Offenbacher, V. Katz, G. Fertik et al. //J Periodontol.-1996.- Vol.67, №10.-P.1103-1113.
31. Offenbacher, S. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery / S. Offenbacher, K.A. Boggess, A.P. Murtha et al. //Obstet. Gynecol.- 2006.- Vol.107.- P.29-36.
32. Pirie, M. Dental manifestations of pregnancy /M. Pirie, I. Cooke, G. Linden, C. Irvin //J.Obst. Gynaecol. – 2007.-Vol.9.- P.21- 26.
33. Raber-Durlacher, J.E. Experimental gingivitis during pregnancy and postpartum: clinical, endocrinological, and microbiological aspects / J.E. Raber-Durlacher, T.J. Steenbergen, U. Velden et al. //J. Clin. Periodontol.-1994.- Vol.21.-P549-558.
34. Radnai, M. A possible association between preterm birth and early periodontitis: a pilot study /M. Radnai, I. Gorzo, E. Nagy et al.//J. Clin. Periodontol.- 2004.-Vol.31,№ 9.- P.736- 741.
35. Romero, B.C. Relationship between periodontal disease in pregnant women and the nutritional condition of their newborns. /B.C. Romero, C.S. Chiquito, L.E. Elejalde, C.B. Bernardoni //J. Periodontol.- 2002.- Vol. 73,№ 10.-P.1177-1183.
36. Russell, S. Periodontal status is unrelated to preterm low birth weight in a group of Caucasian German women /S. Russell, A.P. Dasanayake //J. Evid. Based. Dent. Pract.- 2006.- Vol.6.- P.240-241.
37. Sanchez, A.R. Maternal chronic infection as a risk factor in preterm low birth weight infants: the link with periodontal infection /A.R. Sanchez, L.I. Kupp, P.J. Sheridan, D.R. Sanchez // J. Int. Acad. Periodontol.- 2004 Vol.6.-P.89-94.
38. Scannapieco, F.A. Systemic effects of periodontal diseases /F.A. Scannapieco // Dent. Clin. North. Am.- 2005.-Vol.49, №3.-P.533-550.
39. Sembene, M. Periodontal infection in pregnant women and low birth weight babies / M. Sembene, J.C. Moreau, M.M. Mbaye et al. //Odontostomatol. Trop.-2000.-Vol.23, № 89. – P.19-22.
40. Svigos, J. M. The fetal inflammatory response syndrome and cerebral palsy: yet another challenge and dilemma for the obstetrician /J. M. Svigos //Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.- 2001.- Vol.41.- P.170–176. (№50).
41. Stoll, B.J. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birthweight infants with neonatal infection /B.J. Stoll, N.I. Hansen, I. Adams-Chapman et al. //JAMA. – 2004. – Vol.292.-P.2357–2365. (№51).
42. Vettore, M.V. The Relationship between Periodontitis and Preterm Low Birthweight /M.V. Vettore, M.C. Leal, A.T. Leao et al. //J. Dent. Res.- 2008.-Vol.87,№1.-P. 73-78.
43. Xiong, X. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review / X. Xiong, P. Buekens, W.D. Fraser et al. //Br. J. Obstet. Gynaecol.-2006.-Vol.113,№2.-P.135-143.



MODERN CONCEPTION OF MECHANISMS OF FETOPLACENTAL SYSTEM AS A CAUSE OF PRETERM BIRTH

V.S. Orlova
Y.I. Naberezhnev
I.V. Kalashnikova

*Belgorod
State
University*

e-mail: Ira_vrach@mail.ru

In the article the modern data of scientific literature about problems of preterm child birth caused by infection were considered. For the past ten years the role of microflora of the periodontal cavity in preterm labor appearance because of the result of premature discharge of amniotic fluid are studied.

Key words: pregnancy, preterm birth, premature discharge of amniotic fluid, microflora of periodontal, periodontal disease.



ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД*

В.С. Орлова
И.В. Калашникова
Ю.И. Набережнев

*Белгородский
государственный
университет*

*e-mail:
Ira_vrach@mail.ru*

Недонашивание беременности – основная причина перинатальной заболеваемости и смертности в экономически развитых странах. Примерно в каждом третьем случае развитие родовой деятельности при недоношенной беременности провоцируется преждевременным разрывом плодных оболочек и частичным или полным излитием околоплодных вод. Сложность акушерской ситуации состоит в том, чтобы точно диагностировать преждевременное излитие вод и предупредить развитие двух осложнений – восходящей инфекции и респираторного дистресс – синдрома у новорожденного. В статье представлены данные литературы в решении данной проблемы.

Ключевые слова: беременность, преждевременные роды, преждевременное излитие вод при недоношенной беременности.

Недонашивание беременности относится к числу медико-социальных проблем, актуальных для большинства стран и, в первую очередь, для стран с высоко развитой экономикой и низким уровнем рождаемости. Недонашивание беременности является важнейшей проблемой не только для здравоохранения, поскольку выхаживание недоношенного новорожденного требует больших материальных затрат, внедрения современных технологий и квалифицированных кадров, но в последующем поддержание здоровья и жизнеобеспечения этих детей сопровождается длительными социальными последствиями для семьи и общества [43]. Стратегия предупреждения преждевременных родов потерпела неудачу, и распространенность рождения недоношенных новорожденных растёт. Например, в США, по данным Hamilton В.Е. и соавт.(2004), уровень их в 2003 году достиг беспрецедентного уровня, составив 12,3% [18]. Следует уточнить, что понятие «преждевременные роды» включает как самопроизвольно начавшиеся раньше доношенного срока роды (в 22-37 недель по ВОЗ, в 28-27 недель в нашей стране), так и роды индуцированные, когда родовая деятельность в указанные сроки прерывается вынужденно в интересах здоровья матери или плода. Удельный вес индуцированных родов по данным многих стран составляет 30-40% от числа преждевременных родов.

По классификации, предложенной ВОЗ, преждевременные роды в зависимости от срока беременности делятся на 3 категории: 22-27, 28-33 и 34-37 недель и обозначаются соответственно как очень ранние преждевременные роды, ранние и преждевременные роды. Подобное деление обусловлено тем, что этиология преждевременных родов, особенности ведения и исходы различны на этих этапах беременности. По понятным причинам, чем раньше прерывается беременность, тем неблагоприятнее как ближайшие, так и отдалённые исходы для новорожденного. Соотношение удельного веса указанных категорий преждевременных родов составляет примерно как 15%, 35% и 50% соответственно [1].

Одним из патогенетических механизмов, провоцирующих развитие родовой деятельности при недоношенной беременности, является преждевременное излитие околоплодных вод. По данным американского колледжа акушеров-гинекологов, разрыв плодных оболочек при беременности до 37 недель осложняет 2-4% беременностей одним плодом и 7-20% при многоплодии [32]. Разрыв оболочек при недоношен-

* Статья подготовлена в рамках выполнения ГК 02.512.12.2045.



ной беременности является основной причиной преждевременных родов и обуславливает приблизительно каждый пятый случай перинатальных потерь [2, 15].

Поскольку плодовые оболочки выполняют функцию естественного защитного барьера, их повреждение при недоношенной беременности сопровождается риском осложнений для матери и плода, обусловленных, прежде всего, восходящей инфекцией. Изучая данную проблему, В.М. Mercer и соавт. [2000] показали, что клинически диагностируемый хориоамнионит, который в послеродовом периоде у каждой десятой женщины продолжается в виде эндометрита, при преждевременном разрыве оболочек и недоношенной беременности развивается у 13-60% пациенток против 1% при доношенном сроке. Этому благоприятствуют длительный безводный период, выраженное маловодие, многократные влагалищные исследования и глубоко недоношенный срок беременности. Ввиду того, что при недоношенном сроке положение плода чаще бывает тазовым, повышается вероятность оперативного родоразрешения этих пациенток, невзирая на высокий потенциал инфекции. В 15-30% случаев развивается внутриутробная инфекция плода, с которой связаны внутрижелудочковые кровоизлияния и до 20% случаев ранней неонатальной смертности. Указанные осложнения обуславливают 4-х кратное повышение перинатальной смертности и 3-х кратное неонатальной заболеваемости по сравнению с аналогичными показателями при доношенной беременности.

Осложнения для плода и новорожденного определяются, в первую очередь, сроком беременности, при котором произошёл разрыв оболочек. Инфекция, выпадение пуповины или её компрессия вследствие выраженного маловодия повышают риск мертворождаемости. У 10-40% глубоко недоношенных новорожденных развивается респираторный дистресс – синдром – причина гибели в неонатальном периоде 40-70% младенцев. Результаты исследования, проведенного Hallak M. и Bottoms S. (1993), ещё 1,5 десятилетия развеяли назад бытующий среди акушеров-гинекологов миф о том, что преждевременное излитие вод при недоношенной беременности способствует ускорению созревания легочной ткани. Авторы подобной зависимости не выявили.

Изучение механизма разрыва плодовых оболочек на тканевом и клеточном уровне выявило в области разрыва оболочек изменённую зону, которая морфологически характеризовалась утолщением соединительнотканного компонента, истончением слоя цитотрофобласта и децидуальной оболочки, а также разрушением связи между амнионом и хорионом. На клеточном уровне в области разрыва оболочек обнаружены ферменты (фосфолипазы, эластазы, матрицы металлопротеиназ и/или других протеаз) и биологически активные вещества (эйкозаноиды, особенно простагландин класса E₂, цитокины) [31, 37]. Указанные изменения аналогичны физиологическим, происходящим при разрыве оболочек в процессе своевременных родов, однако стимулы, провоцирующие разрыв оболочек при недоношенной и доношенной беременности вероятнее всего различны [8].

Среди факторов риска спонтанного разрыва оболочек при недоношенном сроке беременности условно выделены 3 группы: материнские, маточно-плацентарные и плодовые. К числу материнских факторов отнесены внебрачная беременность, низкий социально-экономический статус, вредные привычки (табак, наркотики), индекс массы тела менее 20 кг/м², дефицит в пище меди и аскорбиновой кислоты, анемия, длительное лечение стероидами, начавшиеся преждевременные роды, нарушение содержания сосудистого коллагена. Большое значение отводится преждевременному разрыву оболочек при недоношенном сроке при предыдущей беременности. Повторение риска достигает 16-32% по сравнению с 4% в группе женщин с предшествующими неосложнёнными своевременными родами. [28, 39, 46].

Из числа маточно-плацентарных факторов наибольшее значение придают аномалиям развития матки (перегородка в полости), преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (10-15%), укорочению шейки матки во 2-ом триместре до 2,5 см вследствие прогрессирующей истмико-цервикальной недоста-

точности или предшествующей конизации шейки матки, растяжению матки, обусловленному многоводием или многоплодием, хориоамниониту, многократным влагалищным бимануальным или трансвагинальным ультразвуковым исследованиям. Плодовые факторы риска связаны также с многоплодием [2].

Ятрогенные причины преждевременного разрыва оболочек при недоношенной беременности встречаются редко и преимущественно в процессе инвазивных внутриматочных вмешательств. В группу риска механического повреждения плодовых оболочек во время выполнения диагностической или лечебной процедуры входят беременные, которым проводится амниоцентез, биопсия хориона, цервикальный скрепж [6].

Хотя излитие околоплодных вод не относится к непосредственным клиническим признакам родов, однако разрыв плодовых оболочек влечёт за собой неизбежное прерывание беременности. Динамика клинической картины после нарушения целостности оболочек определяется рядом обстоятельств, среди которых наибольшее значение имеют срок беременности, объём оставшихся в полости матки околоплодных вод и число плодов. Родовая деятельность развивается тем быстрее, чем ближе срок своевременных родов. В случае преждевременного излития вод при доношенной беременности 50% женщин спонтанно вступают в роды в течение ближайших 12 часов, 70% – в течение 24 часов, 85% – в пределах 48 часов, и 95% – в течение 72 часов при отсутствии какого-либо акушерского вмешательства. При беременности в 28-37 недель, осложнившейся преждевременным излитием вод, родовая деятельность спонтанно развивается в течение ближайших 24-48 часов у 50% женщин, у 70-90% в пределах 7 дней. В случае излития вод до 28 недель беременности родовая деятельность появляется ещё позднее. Вне зависимости от срока беременности маловодие и многоплодие, а также хориоамнионит, отслойка плаценты, страдание плода способствуют ускорению развития родовой деятельности [7, 16, 20, 38].

Практическая значимость диагностики излития околоплодных вод при любом сроке беременности определяется необходимостью выбора последующей тактики. Тем более важна ранняя и точная диагностика при недоношенной беременности, поскольку разрыв оболочек требует конкретных для каждого срока действий врача, которые позволят свести к минимуму осложнения, ответственные в большой степени за перинатальные исходы: выпадение пуповины и восходящую инфекцию. Гипердиагностика преждевременного разрыва оболочек при недоношенной беременности может привести к ненужным акушерским вмешательствам, в то время как при недооценке акушерской ситуации может быть упущено время, необходимое для принятия необходимых профилактических мер [21].

Традиционный «золотой стандарт» диагностики разрыва оболочек включает 3 клинических признака: визуальное обнаружение околоплодных вод, находящихся в заднем своде влагалища или истекающих из цервикального канала; щелочная среда шеечно-влагалищного содержимого, определяемая с помощью нитразинового теста (желтый цвет нитразиновой полоски бумаги превращается в синий) и/или симптом арборизации слизи при её высыхании. Маловодие, определяемое при ультразвуковом исследовании, не являясь самостоятельным критерием, может быть использовано в качестве дополнительного подтверждающего признака при наличии соответствующей клиники.

К безусловным достоинствам диагностической триады Caughey и соавт. (2008) относят малую инвазивность каждого из методов, лёгкость выполнения, однако, они отмечают и слабые стороны. Во-первых, визуализация амниотической жидкости, вытекающей из цервикального канала, невозможна, если воды подтекают в небольшом количестве или пациентка обратилась позднее. Во-вторых, нитразиновый тест – наиболее распространенный среди врачей-практиков для диагностики преждевременного разрыва оболочек, часто бывает ложно-положительным из-за наличия у пациентки цервицита, кольпита бактериального вагиноза или примеси спермы, крови, мочи. Во всех этих случаях содержимое влагалища приобретает щелочную реакцию, поэто-



му при высокой чувствительности теста (90-97%) специфичность колеблется в диапазоне 16-70% [13]. В-третьих, тест папоротника также может быть ложноположительным при загрязнении предметного стекла отпечатками пальцев, спермой, цервикальной слизью или ложноотрицательным при технических ошибках его выполнения. Кроме того, в клинических условиях врачу нередко приходится дифференцировать подтекающие околоплодные воды с непроизвольным выделением мочи, обильными выделениями, обусловленными бактериальным вагинозом, или выделениями в результате отхождения слизистой пробки из цервикального канала, манифестирующими приближение родов. В сомнительных случаях для диагностики разрыва оболочек, особенно при глубоко недоношенной беременности, рекомендуют тест окрашенных вод, так называемый «тест тампона». Суть его состоит в том, что путём трансабдоминального амниоцентеза в амниотическую полость вводится красящее вещество – индигокармин (1 мл в 9 мл стерильного физиологического раствора). В случае преждевременного разрыва оболочек, в течение ближайших 20-30 минут произойдёт окрашивание в синий цвет ватного тампона, введённого во влагалище, подтекающими околоплодными водами.

Несмотря на высокую надёжность данного теста, практическое применение его ограничено в связи с риском возможных серьёзных осложнений, обусловленных инвазивностью процедуры.

Поэтому последние два десятилетия учёные пытаются найти диагностический тест, который был бы информативным, неинвазивным и простым в исполнении в условиях клинической практики. Проведены многочисленные поисковые исследования, направленные на выявление в содержимом влагалища маркера, который присутствовал бы при разрыве оболочек и подтекании околоплодных вод, но отсутствовал при наличии целого плодного пузыря. На этот предмет изучали альфафетопротеин, плодовой фибронектин, инсулиноподобный фактор роста, пролактин, бета субъединицу человеческого хорионического гонадотропина, креатинин, мочевины, лактат, однако результаты не были приемлемыми [10, 13, 23, 24, 27, 30, 32, 45].

В последние годы в США и ряде других стран признан надёжным тестом для диагностики преждевременного разрыва оболочек при недоношенной беременности лишь один прикроватный иммунологический анализ (AmniSure®) по выявлению плацентарного α_1 - микроглобулина (PAMG-1 placental alpha-microglobulin 1;). Концентрация указанного гликопротеида в околоплодных водах (2000-25000 нанограмм/мл), значительно превышает его содержание в материнской крови (5-25 нанограмм/мл) и в шеечно-влагалищных выделениях при целых плодных оболочках (0,05-0,2 нанограмма/мл). Клиническая апробация данного теста проводилась также в России. Специалисты оценивают чувствительность теста на 99%, специфичность – на 100% (минимальный порог обнаружения гликопротеида с помощью теста составляет 5 нанограммов/мл). Он может быть использован при любом сроке беременности (15-42 недели) и остается специфичным при смешивании со спермой, мочой, кровью, или влагалищной инфекцией [10, 29]. Lee S.E. и соавт. (2007) в проспективном исследовании выявляли у пациенток с признаками преждевременного разрыва оболочек при недоношенной беременности плацентарный α_1 - микроглобулин, подтверждая наличие околоплодных вод. По данным авторов из 183 пациенток у 159 (87%) тест подтвердил правильность диагноза. Применение теста в условиях практического здравоохранения в России подтвердило действительно высокую его информативность.

После объективного подтверждения преждевременного разрыва оболочек при недоношенной беременности клиницист должен сделать выбор тактики ведения, руководствуясь при этом интересами, как матери, так и плода. Все пациентки с данным осложнением беременности подлежат госпитализации в стационар, поскольку никогда не представляется возможным точно предвидеть развитие восходящей инфекции, выпадение пуповины, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты. Более того, желателен постельный режим, позволяющий увеличить накопление или сохранить

оставшиеся околоплодные воды, улучшить маточно-плацентарный кровоток, облегчив тем самым состояние плода. Госпитализация, что важно в сложившейся ситуации, позволяет обеспечить «тазовый отдых», исключив не только половой контакт, но и влагалищные тампоны, спринцевания. В исключительных случаях допускается ведение подобных пациенток амбулаторно при условии стабильного состояния женщины в стационаре в течение 72 часов, постельного режима, тазового отдыха и двукратной в течение дня термометрии в домашних условиях.

Помимо объективного подтверждения подтекания околоплодных вод внимание врача должно быть сосредоточено на уточнении срока беременности и состояния плода, поскольку тактика родоразрешения определяется сроком беременности, состоянием плода и шейки матки. Как показала практика, основополагающий принцип, которого следует придерживаться клиницисту при ведении недоношенной беременности, осложнённой преждевременным излитием вод, состоит в том, что индукция родовой деятельности целесообразна лишь в тех случаях, когда риск инфекции перевешивает риск осложнений, связанных с рождением недоношенного младенца. Целью выжидательной тактики – пролонгировать беременность до сроков, при которых достигаются все признаки морфофункциональной зрелости плода. Из-за опасности осложнений, которым подвергаются плод и мать при наличии внутриамниотической инфекции, рекомендуется постоянно исключать противопоказания к выжидательному ведению беременности. Абсолютные противопоказания к пролонгированию беременности включают хориоамнионит, страдание плода и наличие активной родовой деятельности. Диагноз хориоамнионита ставится, прежде всего, на основании клиники: тахикардия у плода и матери, повышение у матери температуры до 38С°, чувствительность матки при пальпации, появление гнойных выделений из цервикального канала [14, 33, 35]. Анализ околоплодных вод, полученных при амниоцентезе, может подтвердить диагноз на основании обнаружения лейкоцитов, повышения уровня молочнокислой дегидрогеназы, снижения концентрации глюкозы либо точно подтвердить присутствие внутриамниотической инфекции при выявлении возбудителей. Однако большинство исследователей признают, что амниоцентез не может быть стандартом обследования всех женщин с преждевременным разрывом оболочек.

Срок беременности 34 недели расценивается как благоприятный для рождения плода ввиду низкой частоты осложнений, связанных с недоношенностью, поэтому считается относительным противопоказанием к длительному сохранению беременности из-за высокого риска восходящей инфекции и отсутствия доказанной эффективности применения в этом сроке кортикостероидов с целью улучшения перинатальных исходов для плода [2, 15, 34].

В самые последние годы проведен ряд многомерных анализов проспективных исследований, посвященных оценке эффективности и целесообразности применения кортикостероидов с целью профилактики респираторного дистресс- синдрома у недоношенного новорожденного. [5, 11, 44]. Установлено, что назначение кортикостероидов при условии отсутствия внутриамниотической инфекции, позволяет почти в 2 раза снизить частоту респираторного дистресс- синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний и некротического колита у новорожденных без увеличения риска материнской и неонатальной инфекции. Кортикостероиды назначают в виде бетаметазона по 12 мг дважды или дексаметазона по 6 мг 4 раза (общая доза каждого препарата составляет 24 мг) при сроках беременности до 32-х недель. Меньше пользы от профилактики кортикостероидами получено в сроки между 32 и 34 неделями беременности и не доказана польза антенатального применения их беременными после 34 недель беременности.

Максимальный эффект достигается в пределах 24-48 часов после первой дозы препарата и продолжается в течение лишь 7 дней. Поскольку целесообразность повторных курсов не доказана, в то же время назначение стероидов может оказать влияние на рост плода и, возможно, задержку развития нервной системы, то повто-



рение курса допустимо только в тех случаях, если первый курс был завершён до 28-32 недель беременности.

В отличие от принятой в нашей стране практики широкого применения токолитических средств, зарубежные исследователи относятся к токолизу с осторожностью. Проведение лечебного (агрессивного) токолиза не позволяло значительно отсрочить начало родовой деятельности (4,5 дней против 3,8 в группе женщин, не получавших токолитической терапии). Преждевременный разрыв оболочек при недоношенной беременности является относительным противопоказанием к применению этих средств, ввиду отсутствия убедительных доказательств их положительного влияния в перспективе на перинатальную смертность и заболеваемость. Применение токолиза допускается исключительно в пределах периода, необходимого для проведения одного курса профилактики кортикостероидами и/или для перевода пациентки в стационар третьего уровня [9, 35, 47].

Пролонгирование беременности при преждевременном разрыве плодовых оболочек и глубоко недоношенном сроке, чреватое развитием восходящей инфекции, в настоящее время успешно решается профилактическим (эмпирическим) назначением антибиотиков широкого спектра действия. По данным S.Kenyon и соавт. (2004) применение антибиотиков позволило снизить частоту досрочного родоразрешения в течение 48 часов после разрыва плодных оболочек на 30%, в течение 7 дней – на 20%.

Помимо получаемой возможности проведения в это время кортикостероидной профилактики и терапии сурфактантом, получены доказательства положительного влияния антибактериальной терапии на снижение материнской и неонатальной инфекционной заболеваемости, снижение потребности плода в кислороде, снижение частоты респираторного дистресс-синдрома и больших мозговых нарушений [25]. Наибольшее признание получила схема профилактики, при которой в первые 48 часов терапии пациентка получает внутривенно ампициллин и эритромицин, последующие 5 дней – перорально амоксициллин и эритромицин.

Таким образом, вопрос назначения антибиотиков с профилактической целью после преждевременного разрыва оболочек при недоношенной беременности широко изучается. Признано достаточно обоснованным назначение антибиотиков, что позволяет не только отодвинуть срок начала родовой деятельности до 1-3-х недель, увеличив тем самым гестационный возраст плода, но и снизить инфекционную заболеваемость новорожденных. Однако ввиду повышенного риска у них возникновения некротического колита рекомендуется избегать назначений амоксициллина или ампициллина с клавулановой кислотой.

Особое внимание при преждевременном разрыве плодовых оболочек уделяется профилактике стрептококковой инфекции (группы «В»). Беременным, у которых в течение 5 недель, предшествующих разрыву плодных оболочек, был выявлен β -гемолитический стрептококк группы «В», в обязательном порядке проводится интранатальная (но не антенатальная) антибактериальная профилактика, что позволяет снизить неонатальную смертность от стрептококкового сепсиса новорожденных. Профилактика не проводится, если β -гемолитический стрептококк группы «В» ранее не был выявлен. Все женщины с преждевременным разрывом оболочек при недоношенной беременности и неизвестным статусом бактерионосительства подлежат обследованию. Культура на β -гемолитический стрептококк группы «В» должна быть взята перинеально и перианально (но не из цервикального канала). Препаратом выбора для проведения профилактики рекомендуется внутривенное введение пенициллина. Решение о времени начала введения антибиотика принимается индивидуально в зависимости от вероятности, что пациентка должна родить в течение нескольких последующих дней. Если антибиотики начаты, но затем принято решение продолжить выжидательную тактику, их отменяют и вновь назначают с началом родов, если в родах получена положительная культура β -гемолитического стрептококка группы «В». Если у пациентки впоследствии развивается хориоамнионит, с целью его лечения назначают внутривенное введение антибиотиков широкого спектра [3, 36, 40, 41].



Выжидательная тактика требует мониторинга состояния плода. С этой целью 1-2 раза в неделю проводится изучение биофизического профиля, или ежедневная оценка нестрессового теста, информативность которых не превышала простого подсчёта шевелений плода [2].

Дополнительные сложности возникают перед врачом, если у беременной с подтеканием околоплодных вод при недоношенной беременности ранее были наложены швы на шейку матки по поводу истмико-цервикальной недостаточности, так называемый в зарубежной литературе цервикальный серкляж. Имеются данные, свидетельствующие, что серкляж не увеличивает частоту преждевременного разрыва оболочек при недоношенном сроке, однако, если разрыв оболочек совершится, то он произойдёт в области серкляжа. Решение о целесообразности удаления наложенных швов у таких пациенток остается спорным. С одной стороны оставление швов может продлить период сохранения беременности, с другой – они могут способствовать появлению очага инфекции. Показанием к удалению швов является клинически выраженная внутриматочная инфекция, развившаяся родовая деятельность, кровотечение из влагалища или срок беременности более 34-х недель, благоприятный для выживания новорожденного [12, 22].

В любом случае активная тактика при беременностях, осложненных преждевременным разрывом оболочек при недоношенном сроке, рекомендуется сразу, как только будет достигнут гестационный возраст, превышающий 34 недели. Продление беременности дольше этого срока связано с высоким риском восходящей инфекции, в то время как риск осложнений для плода, обусловленных недоношенностью, после 34-х недель резко снижается. При соответствующих обстоятельствах индукция родовой деятельности может быть рекомендована и в более ранние сроки – между 32 и 34 неделями беременности при условии подтверждения зрелости легких плода.

Таким образом, преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности играет важную роль в формировании показателей перинатальной заболеваемости и смертности, уровень которых определяется, прежде всего, гестационным возрастом на момент разрыва оболочек и начала родовой деятельности. Своевременная диагностика нарушения целостности плодовых оболочек и избранный тактика, при которой будет соблюден баланс между максимальной степенью морфофункциональной зрелости плода и минимальным риском развития восходящей инфекции, позволят акушерам оптимизировать ближайшие и отдалённые перинатальные исходы для матери, плода и новорожденного.

Литература

1. Сидельникова, В.М. Преждевременные роды /В.М. Сидельникова // Материалы V Российского форума «Мать и дитя».- М., 2003.-С.320.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists / Obstet. Gynecol. – 2007.- Vol.109.-P.1007-1019.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns // Obstet. Gynecol.- 2002.- Vol.100.-P.1405-1412.
4. Bobetsis, Y.A. Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications /Y.A. Bobetsis, S.P. Barros, S. Offenbacher //J. Am. Dent. Assoc. – 2006. – Vol.137. – P.7-13.
5. Bonanno, C. Single versus repeat courses of antenatal steroids to improve neonatal outcomes: risks and benefits /C. Bonanno, K. Bonanno, R.J. Wapner //Obstet. Gynecol. Surv. – 2007.- Vol.62.- P.261-271.
6. Borgida, A.F. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis /A.F. Borgida, A.A. Mills, D.M. Feldman et al. // . – 2000.- Vol.183.- P.937-939.
7. Buhimschi, C.S. Sonographic myometrial thickness predicts the latency interval of women with preterm premature rupture of the membranes and oligohydramnios /C.S. Buhimschi, I.A. Buhimschi, E.R. Norwitz et al. // J. Obstet. Gynecol.- 2005.- Vol.193.- P.762-770.
8. Caughey, A.B. Contemporary Diagnosis and Management of Preterm Premature Rupture of Membranes /A.B. Caughey, J.N. Robinson, E.R. Norwitz //Rev. Obstet. Gynecol.-2008. – Vol.1,N^o1.-P.11-22.



9. Combs, C.A. Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes /C.A. Combs, M. Cune, R. Clark, A. Fishman //Am. J. Obstet. Gynecol.- 2004.- Vol.190.-P.1723-1728.; discussion P.1728-1731.
10. Cousins, L.M. Amniotic placental alpha macroglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes /L.M. Cousins, D.P. Smok, S.M. Lovett, D.M. Poeltler //Am. J. Perinatol. -2005. – Vol.22.-P.317-320.
11. Crowther, C.A. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial /C.A. Crowther, R.R. Haslam, J.E. Hiller et al. //Lancet.- 2006. – Vol.367.- P.1913-1919.
12. Elrath, T.F. Management of cervical cerclage and preterm premature rupture of the membranes: should the stitch be removed? /T.F. Elrath, E.R. Norwitz, E.S. Lieberman, L.J. Heffner //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000.- Vol.183.- P.840-846.
13. Erdemoglu, E. Significance of detecting insulin-like growth factor binding protein-1 in cervicovaginal secretions: comparison with nitrazine test and amniotic fluid volume assessment /E. Erdemoglu, T. Mungan //Acta. Obstet. Gynecol. Scand.- 2004.- Vol.83.-P.622-626.
14. Fahey, O.J. Clinical Management of Intra-Amniotic Infection and Chorioamnionitis: A Review of the Literature /O.J. Fahey //J. Midwifery Womens Health.- 2008.- Vol.53.-№ 3. – P.227-235.
15. Garite, T.J. Management of premature rupture of membranes /T.J. Garite //Clin. Perinatol.- 2001.- Vol.28.- P.837-847.
16. Gravett, M.G. Diagnosis of intra-amniotic infection by proteomic profiling and identification of novel biomarkers /M.G. Gravett, M.J. Novy, R.G. Rosenfeld et al. //JAMA. – 2004.- Vol.292.- №4.- P.462-469.
17. Hallak, M. Accelerated pulmonary maturation from preterm premature rupture of membranes: a myth /M. Hallak, S. Bottoms //Am. J. Obstet. Gynecol.- 1993.-Vol.169. – P.1045-1049.
18. Hamilton, B.E. Births: Preliminary data for 2003 /B.E. Hamilton, J.A. Martin, P.D. Sutton //Natl. Vital. Stat. Rep. – 2004. – Vol.53.- P.1–17.
19. Hamilton, B.E. Annual summary of vital statistics: 2005 /B.E. Hamilton, A.M. Minino, J.A. Martin et al. //Pediatrics.-2007.- Vol.119.- P.345-360.
20. Han, Y.W. Uncultivated Bacteria as Etiologic Agents of Intra-Amniotic Inflammation Leading to Preterm Birth /Y.W. Han, T. Shen, P. Chung et al. //Clin. Microbiol. 2009.-Vol.47, №1.- P.38-47.
21. Healy, A.J. The timing of elective delivery in preterm premature rupture of the membranes: a survey of members of the Society of Maternal-Fetal Medicine /A.J. Healy, J.C. Veille, A. Sciscione et al. //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol.190. – P.1479-1481.
22. Jenkins, T.M. Timing of cerclage removal after preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes /T.M. Jenkins, V. Berghella, P.A. Shlossman et al. //Am. J. Obstet. Gynecol.-2000. – Vol.183.-P.847-852.
23. Jeurgens-Borst, A.J. Use of insulin like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes /A.J. Jeurgens-Borst, R.L. Bekkers, J.M. Sporken, P.P. Berg //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2002. – Vol.102.-P.11-14.
24. Kafali, H. Vaginal fluid urea and creatinine in diagnosis of premature rupture of membranes /H. Kafali, C. Oksuzler //Arch. Gynecol. Obstet.-2007.-Vol. 275.-P.157-160.
25. Kenyon, S.L. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabor rupture of fetal membrane: the ORACLE I randomised trial /S.L. Kenyon, D.J. Taylor, W. Tarnow-Mordi //Lancet.- 2001.- Vol.357. – P.979-988.
26. Kenyon, S. Antibiotics for preterm rupture of the membranes: a systematic review /S. Kenyon, M. Boulvain, J. Neilson //Obstet. Gynecol.- 2004.- Vol.104.-P. 1051-1057.
27. Kim, Y.H. Vaginal fluid beta-human chorionic gonadotropin level in the diagnosis of premature rupture of membranes /Y.H. Kim, Y.W. Park, H.S. Kwon et al. //Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2005.- Vol.84.-P.802-805.
28. Lee, T. Preterm premature rupture of membranes: risks of recurrent complications in the next pregnancy among a population-based sample of gravid women /T. Lee, M. Carpenter, W.W. Heber, H.M. Silver //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003.- Vol.188.-P.209-213.



29. Lee, S.E. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes /S.E. Lee, J.S. Park, E.R. Norwitz et al. //Obstet. Gynecol.-2007.- Vol. 109.-P.634-640.
30. Li, H.Y. Vaginal fluid creatinine, human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein levels for detecting premature rupture of membranes /H.Y. Li, T.S. Chang //Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).- 2000.- Vol.63.- P.686-690.
31. Lockwood, C.J. Mechanisms of Abruption-Induced Premature Rupture of the Fetal Membranes /C.J. Lockwood, P. Toti, F. Arcuri et al. //Am. J. Pathol. – 2005.- Vol.167.- P.1443-1449.
32. Mercer, B.M. The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing /B.M. Mercer, R.L. Goldenberg, P.J. Meis et al. //Am. J. Obstet. Gynecol.- 2000.-Vol.183.-P.738-745.
33. Mercer, B.M. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management /B.M. Mercer //Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 2005.- Vol.32.- P.411-428.
34. Mercer, B.M. Premature rupture of Membranes /B.M. Mercer //Obstet. Gynecol. – 2007.- Vol.109.-P.1007-1019.
35. Mercer, B.M. Is there a role for tocolytic therapy during conservative management of preterm premature rupture of the membranes? /B.M. Mercer //Clin. Obstet. Gynecol. -2007.-Vol.50.- P.487-496.
36. Merkitich, K.W. Preventing Early-onset Group B Streptococcal Sepsis: Efforts to Measure and Improve Compliance with Guidelines /K.W. Merkitich, C.W. Schauburger, B.A. Fruechte //Wisconsin Medical J.- 2006.-Vol.105.-№ 8.-P.68-71.
37. Moore, R.M. The physiology of fetal membrane rupture: insight gained from the determination of physical properties /R.M. Moore, J.M. Mansour, R.W. Redline et al. // Placenta. – 2006. – Vol.27.-P.1037-1051.
38. Park, J.S. The relationship preterm labor in preterm premature rupture of membranes /J.S. Park, B.H. Yoon, R. Romero et al. //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001.- Vol.184.-P.459-462.
39. Plunkett, J. Population-based estimate of sibling risk for preterm birth, preterm premature rupture of membranes, placental abruption and pre-eclampsia /J. Plunkett, I. Borecki, T. Morgan et al. //Am. J. Obstet. Gynecol.- 2006.- Vol.195.-№6.-P.1557-1563.
40. Ramsey, P.S. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes /P.S. Ramsey, J.M. Lieman, C.G. Brumfield, W. Carlo //Am. J. Obst. Gynec. – 2005.- Vol.192.-№4.-P.1162-1166.
41. Schrag, S. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC /S. Schrag, R. Gorwitz, K. Fultz-Butts et al. //MMWR Recomm. Rep.-2002. – Vol.51.-P.1-22.
42. Shahin, M. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: prolactin, beta subunit of human chorionic gonadotropin, and alpha-fetoprotein /M. Shahin, H. Raslan //Gynecol. Obstet. Invest. – 2006.-Vol.63.-P.195-199.
43. Spinillo, A. Fetal growth and infant neuro-developmental outcome after preterm premature rupture of membranes /A. Spinillo, L. Montanari, P. Sanpaolo et al. //Obstet. Gynecol.- 2004.- Vol.103.-P.1286-1293.
44. Stoll, B.J. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birthweight infants with neonatal infection /B.J. Stoll, N.I. Hansen, I. Adams-Chapman et al. //JAMA. – 2004. – Vol.292.-P.2357-2365.
45. Wapner, R.J. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy /R.J. Wapner, Y. Sorokin, E.A. Thom et al. //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006.- Vol.195.-P.633-642.
46. Wiberg-Itzel, E. Lactate determination in vaginal fluids: a new method in the diagnosis of prelabour rupture of membranes /E. Wiberg-Itzel, S. Cnattingius, L. Nordstrom //Br. J. Obstet. Gynaecol. -2005.-Vol.112.-P.754-758.
47. Williams, M.A. Risk Factors for Preterm Premature Rupture of the Membranes /M.A. Williams, R. Mittendorf, P.G. Stubblefield et al. //J. Matern.-Fetal Neonatal Medicine.-1993.-Vol.2, №1.- P.27-33.
48. Wolfensberger, A. Neonatal mortality and morbidity after aggressive long-term tocolysis for preterm premature rupture of the membranes/A. Wolfensberger, R. Zimmermann, U. Mandach //Fetal. Diagn. Ther. – 2006.-Vol.21.-P.366-373.



APPROACH TO MANAGEMENT OF PREGNANCY IN CASES OF PRETERM AMNIOTIC FLUID DISCHARGE

V.S. Orlova
I.V. Kalashnikova
Y.I. Naberezhnev

Belgorod State University

e-mail: Ira_vrach@mail.ru

Premature birth is basic cause of perinatal diseases and mortality in developing countries. About a third of all induced premature labour is triggered by the premature rupture of membranes and a partial or total discharge of amniotic fluid. The difficulties faced in modern obstetrics are the ability to diagnose the premature leakage of amniotic fluid and also to prevent the development of two related complications- neonatal ascending infections and neonatal respiratory distress syndrome. This article presents scientific data of solution of the problem.

Key words: pregnancy, preterm birth, preterm premature discharge of amniotic fluid.



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Н.И. Жернакова¹

Д.С. Медведев²

А. Пожарский³

¹ *Белгородский
государственный
университет*

² *Санкт-Петербургский
институт биорегуляции
и геронтологии СЗО РАМН*

³ *Университет им. П. Страдия,
Рига, Латвия*

e-mail: zhernakova@bsu.edu.ru

Язвенная болезнь представляет собой чрезвычайно сложную медицинскую научную проблему. В статье представлены обзор литературы по подходам к консервативной терапии язвенной болезни. В условиях полиморбидности и полипрагмазии все большее значение приобретает реализация принципов рациональной фармакотерапии в клинической практике.

Ключевые слова: язвенная болезнь, медикаментозная терапия.

Изменения в концепции патогенеза язвенной болезни (ЯБ) определили новые подходы и в медикаментозной терапии. Прежде всего, это связано с внедрением мощных антисекреторных препаратов и эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* (HP).

Базисными антисекреторными препаратами для лечения ЯБ, которые обеспечивают эффективный контроль над кислотообразованием, являются на сегодняшний день H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонного насоса [4, 30].

Применение H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов существенно повлияло на течение ЯБ: увеличился процент рубцевания язв до 86–96%, сократились сроки лечения, уменьшилось число оперативных вмешательств по поводу ЯБ и ее осложнений [16]. Как показывают исследования [5], за двадцатилетний период использования препаратов этой группы количество операций по поводу ЯБ уменьшилось в 8 раз. За создание первого H₂-блокатора буримамида, работы над которым продолжались в течение восьми лет, английский ученый Black J. в 1988 г. был удостоен Нобелевской премии.

Синтез препаратов из этой группы впервые был осуществлен в 1972 г., после обнаружения и тщательного изучения двух различных рецепторов, через которые осуществляется действие гистамина. На этом этапе исследований было синтезировано два аналога гистамина – буримамид и метиамид, которые отчетливо блокировали действие гистамина на H₂-рецепторы и подавляли секрецию HCl в желудке, вызванную не только гистамином, но и другими стимуляторами (пентагастрином, Г, эфирами холина, приемом пищи). Однако клиническое применение оказалось невозможным из-за множества тяжелых побочных эффектов (агранулоцитоз, гинекомастия, повышение содержания креатинина и активности сывороточных трансаминаз и др.) [10].

В 1975 г. был синтезирован новый антагонист H₂-гистаминовых рецепторов – циметидин [25]. Наряду с выраженной способностью тормозить желудочное кислотообразование, применение циметидина длительно связывали с его возможностью нормализации моторной деятельности желудка и двенадцатиперстной кишки, что приводило к улучшению процессов ощелачивания, а также с индуцированием эндогенного синтеза простагландинов в желудке. Несомненно, применение циметидина открыло новую эру в лечении ЯБ. Однако существование рефрактерных к циметидину дуоденальных язв, нейтро- и тромбоцитопении, аутоиммунной гемолитической анемии, гиперпролактинемии, гинекомастии, галактореи, других побочных эффектов, привело к ограничению и сведению к минимуму применения циметидина.



К настоящему времени предложено несколько поколений блокаторов H₂-рецепторов гистамина: ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин [7, 14, 22, 23, 24, 25].

Анализ результатов влияния H₂-блокаторов второго и третьего поколения на степень снижения суточной и ночной секреции показал, что у больных ЯБДК прием 150 мг ранитидина через 2-3 часа вызывал понижение внутрижелудочной кислотности на 80%, через 6-8 часов с момента приема торможение внутрижелудочной секреции сохранялось на уровне 60-70%, через 10-12 часов -на уровне 40-50%. Фамотидин в дозе 20 мг через 2 часа снижал секрецию на 85-90%, через 6 часов на – 70-75%, через 10 часов – на 40-45% [31].

Коррекция желудочной секреции при ЯБ важна не только с позиции устранения или нейтрализации синтеза соляной кислоты на различных этапах ее образования, но и с позиции взаимодействия протонов, проникающих через слизистую оболочку желудка с буферными системами плазмы крови. Феномен обратной диффузии ионов водорода считается этиопатогенетическим фактором язвообразования, ввиду того, что диффузия протонов из просвета желудка и ДПК сквозь эпителий может приводить к ацидозу межклеточного пространства, что губительно для самого эпителия [29]. В отличие от ингибиторов протонной помпы, H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов способны нормализовать кислотно-основное состояние, устраняя ацидоз, возникающий при язвенной болезни [29]. Блокада H₂ рецепторов гистамина париетальных клеток приводит к снижению секреции кислоты и, следовательно, к уменьшению ее повреждающего действия на слизистую. Сама по себе соляная кислота не приводит к значительным изменениям морфологии слизистой без пепсина. Пепсин обладает протеолитическими свойствами только в кислой среде и при оптимальном рН 1,5–2,0. Когда среда нейтральная, пепсин не является агрессивным фактором [29]. Кроме опосредованного влияния на активность пепсина, имеются данные о свойствах H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов (фамотидин) тормозить синтез пепсина, стимулировать кровоток в слизистой оболочке желудка, усиливать слизеобразование и синтез простагландинов, а также стимулировать пролиферативные процессы в желудочном эпителии [20, 22, 25]. В этой связи применение H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов является патогенетически оправданным.

Применение препаратов, блокирующих H₂-гистаминовые рецепторы, у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени и почек может способствовать поражению кроветворной системы, развитию агранулоцитоза, лейкопении, тромбоцитопении, панцитопении. В связи с проникновением этих препаратов через гематоэнцефалический барьер в 2–3,5% случаев наблюдались головокружение, спутанность сознания, головная боль, сонливость, утомляемость и общая слабость, депрессия и галлюцинации, особенно у пожилых больных или пациентов с нарушением функции печени и почек [22, 24].

На развитие реакций гиперчувствительности, включающих лихорадку, сыпь, артралгии, миалгии, анафилаксию, а также о случаях гинекомастии и импотенции – при этом процент их проявлений и четкая связь с лечением не была установлена – указано в Британском Национальном 36-м Формуляре (1998).

Описаны случаи развития холестатического гепатита на фоне приема ранитидина, верифицированного исследованием биоптата печени (панацинарный канальцевый холестаз и холестатические розетки), клинические и лабораторные признаки которого проходили полностью после отмены препарата [37, 39].

В исследованиях Хомерики С.Г. с соавт. (2000) показано, что H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов (квamatел) препятствует выработке активных форм кислорода нейтрофилами, что подавляет перикисное окисление липидов, являющееся, в свою очередь, универсальным механизмом повреждения тканей организма. В этих же исследованиях показано на применения его с максимальным успехом у больных с комплексной патологией, нуждающихся в лечении разными группами медикаментозных средств. Речь идет прежде всего о пациентах с сердечной и легочной патоло-

гией. Поскольку фамотидин (квamatел) не взаимодействует с системой цитохрома P-450 и не влияет на метаболизм в печени других лекарственных препаратов [33].

Известно, что в патогенезе язв пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки важную роль играет ночная секреция HCl. Применение таких блокаторов H₂-рецепторов гистамина, как ранитидин, низатидин, фамотидин (квamatел), безусловно нашло свое место в антисекреторной терапии ЯБ [17, 19]. Однако H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов не всегда приводят к снижению ночной секреции HCl, что негативно сказывается на эффективности лечения [26].

Возможность наиболее мощного и длительного антисекреторного эффекта при лечении кислотозависимых заболеваний была реализована благодаря сравнительно новому классу лекарственных средств, непосредственно блокирующих H, K, АТФ-азу (протонную помпу) париетальной клетки [2, 3, 27].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) используются в качестве кислотосупрессивной терапии при ЯБ около 15 лет. Протонная помпа (протонный насос) – это ферментный белок, находящийся на апикальной мембране секреторных канальцев обкладочных клеток [34, 35, 40]. Первым из ИПП на фармацевтическом мировом рынке был зарегистрирован омепразол (1987 г., Швеция), который длительное время оставался единственным препаратом этой группы. Затем стал использоваться лансопразол (1992 г., Франция) и пантопразол (1994 г., Германия). В настоящее время известно пять групп ИПП: омепразол (лосек, гастрозол), лансопразол (превацид, ланзап), пантопразол (протоникс, контралок), рабепразол (париет, ацифекс), эзомепразол (нексиум – оптический изомер омепразола) [6, 22, 36].

ИПП являются замещенными производными бензимидазола. В желудке ИПП, будучи слабыми основаниями, накапливаются во внутриклеточных канальцах париетальных клеток, связывают ионы водорода и только тогда становятся собственными ингибиторами, взаимодействуя с SH-группами протонной помпы, расположенными на поверхности апикальной мембраны, приводя к инактивации H, K, АТФ-азы (протонной помпы) и, следовательно, к ингибированию кислотопродукции. Все ИПП являются смесью R- и S- изомеров (энантиомеров) или рацематами (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол) [24, 38]. Только эзомепразол является чистым оптическим S-изомером омепразола [21]. Различия в структуре ИПП касаются, главным образом, радикалов на пиридиновом кольце, что и определяет особые свойства отдельных представителей этого класса. Свойства ИПП связаны с показателем рKa (константы диссоциации), что означает накопление препарата в париетальной клетке [21]. Этот показатель наиболее высок у рабепразола – 5,0, существенно ниже у омепразола и эзомепразола – 4,13, лансопразола – 4,01, самый низкий у пантопразола – 3,96 [24]. Так, рабепразол за счет наиболее выигрышных значений рKa может превращаться в активную форму в более широком диапазоне рН, нежели омепразол, лансопразол или пантопразол. Рабепразол переходит в сульфенамид быстрее, чем другие ИПП, что обуславливает быструю блокаду H, K, АТФ-азы. Благодаря значению рKa накопление рабепразола в париетальной клетке десятикратно превосходит накопление других ИПП [32, 41]. Однако, как отмечает Лапина Т.Л. (2002), клинического выигрыша это свойство не дает: концентрация ИПП в секреторных канальцах париетальной клетки в 1000 раз превосходит их концентрацию в крови; кроме того, значение рН в секреторных канальцах благоприятствует быстрой активации этих препаратов.

ИПП в кислой среде секреторных канальцев претерпевают ряд изменений: происходит их протонирование и превращение в тетрациклический сульфенамин. Таким образом, из предшественника (пролекарства) они переходят в свою функциональную форму [15, 41]. Трициклический сульфенамид заряжен, поэтому не способен проникать через мембраны и не покидает кислого компартмента внутри секреторных канальцев париетальной клетки. В этой форме ИПП образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков H, K, АТФ-азы, что блокирует конформационные переходы фермента и он оказывается «выключенным из работы».



Ингибирование Н, К, АТФ-азы замещенными бензоимидазолами необратимо. Для начала секреции кислоты необходим синтез новых протонных помп, свободных от связи с ингибитором. Продолжительность лекарственного эффекта определяется скоростью обновления протонных помп [18, 42].

При первом приеме ИПП антисекреторный эффект не бывает максимальным, так как не все молекулы Н, К, АТФ-азы активированы (встроены в секреторную мембрану) и частично могут находиться в цитозоле. Когда эти молекулы, а также вновь синтезированные помпы появляются на мембране, они вступают во взаимодействие с последующими дозами препарата и его антисекреторный эффект реализуется полностью [1, 8, 28].

Все соединения этой группы быстро активируются в сильнокислой среде (рН меньше 3,0). Пантопразол химически более устойчив, чем омепразол или лансопразол, при менее кислой среде (рН 3,5–7,4), поэтому его ингибиторная сила против Н, К, АТФ-азы при реакции от нейтральной до умеренно кислой приблизительно в 3 раза меньше, чем омепразола [20, 22].

Время действия ИПП (омепразола, лансопразола, пантопразола, рабепразола) зависит от скорости восстановления (синтеза) новых молекул протонной помпы. В этой связи названные препараты отнесены к группе необратимых ИПП [11, 37].

Другая группа отнесена к обратимым ИПП, так как длительность действия этих средств зависит от времени распада препарата. Обратимые ИПП взаимодействуют с К-связывающим участком Н, К, АТФ-азы. К этой группе препаратов относятся имидазопиридин (SCH-28080), SK-96936 и BY841 (пумапрозол). Кроме того, идет разработка нового класса антисекреторных препаратов, которые уже не являются собственно ИПП, а лишь ингибируют перемещение (перераспределение) Н, К, АТФ-азы. Представителем этой группы препаратов является ME-3407 [12, 23, 39].

Несколько лет назад был представлен новый ИПП, полностью состоящий из S-изомера омепразола – эзомепразол (нексиум) [32]. Благодаря своим особым стереохимическим свойствам он имеет существенные отличия в метаболизме по сравнению с омепразолом, являясь единственным лекарственным препаратом-моноизомером. После всасывания в тонкой кишке эзомепразол, как и омепразол, биотрансформируется двумя изоформами цитохрома P-450 – CYP2C19 и CYP3A4. Образующиеся метаболиты неактивны и выводятся из организма. Вместе с тем взаимодействие фермента и субстрата стереоселективно: S-изомер и R-изомер омепразола по-разному взаимодействуют с цитохромом P-450. Соотношение метаболизируемого CYP2C19 эзомепразола существенно ниже (73%), чем R-изомера (98%) [24, 32]. Клиренс эзомепразола ниже такового омепразола. Следствием этого является повышение биодоступности эзомепразола по сравнению с биодоступностью омепразола. Это означает, что большая доля каждой дозы эзомепразола остается в сыворотке крови после метаболизма «первого прохождения» и достигает фермента-мишени, что на практике реализуется улучшением клинической эффективности [21]. Эзомепразол прошел серьезные клинические испытания в составе тройной терапии при ЯБДПК [24, 40].

Появление препаратов, блокирующих продукцию соляной кислоты, значительно повысило эффективность противоязвенной терапии, что привело к резкому снижению числа операций по поводу осложненной язвенной болезни [14]. Однако эти препараты не решили важной проблемы, касающейся рецидивов ЯБ, частота которых в течение года достигала 80–100% [14].

Так, в нескольких тщательно проведенных исследованиях с использованием внутригастральной рН-метрии убедительно доказано, что у 70–80% больных или здоровых людей при назначении ИПП даже дважды в сутки продолжается желудочная секреция со снижением рН менее 4 ночью, в период с 22 до 6 часов утра, длящаяся как минимум 1 ч [23]. Этот фармакологический феномен «провала», получивший название НКП, развивается через 6–8 ч. после приема вечерней дозы ИПП. Если ИПП применяется дважды в день, провал рН менее 4 отмечается через 6–7 ч. после приема вечерней дозы. В случае однократного приема ИПП перед завтраком НКП

развивается в вечернее время (обычно около 23 часов) и длится в течение нескольких часов [21].

НКП является классическим эффектом, отмечающимся при использовании всех ИПП (омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол и тенапразол) как у здоровых лиц, так и у больных с кислотозависимыми заболеваниями гастродуоденальной системы [19, 33]. НКП не является проявлением другого относительно редкого феномена – резистентности к ИПП за счет индивидуальной variability ответа у различных субъектов. Резистентность чаще всего развивается при использовании неадекватной дозы ИПП, при увеличении которой наступает полный контроль внутрижелудочной кислотности [32]. Известно, что ИПП ингибируют только активные помпы в каналикулах париетальной клетки, практически не влияя на помпы, находящиеся в состоянии покоя в тубуловезикулах. Они имеют сравнительно короткий полупериод жизни (приблизительно 50 мин). Поэтому фракция активных, следовательно, чувствительных к ИПП, помп зависит от накопления в плазме эффективной дозы препарата. При приеме пищи происходит стимуляция кислотной продукции и количество активных помп возрастает примерно в 10 раз. Ночная (третья) доза ИПП, не сопровождаемая приемом пищи, в основном взаимодействует с помпами, находящимися в покое. В этой связи рекомендации по назначению на ночь третьей дозы ИПП (омепразола) оказались менее эффективны, чем дополнительная ночная доза ранитидина. Однако указанный подход не решает проблему полной ликвидации феномена НКП. Этот факт связывают с развитием толерантности к комбинированному применению препаратов, а также, возможно, существованием индивидуальной различной чувствительности к ИПП и H₂-блокаторам гистаминовых рецепторов среди популяции больных с НКП [21, 22, 23, 24].

В то же время были получены результаты, указывающие на то, что эрадикация НР способна значительно уменьшить число рецидивов ЯБ. Подтверждением тому были исследования [21], в которых группу обследуемых составляли 57 больных ЯБДПК в стадии обострения (30 больных – НР-положительных, 27 больных – НР-отрицательных). Рубцевание язвенных дефектов было достигнуто без применения антихеликобактерных средств. Рецидивы среди НР-положительных больных составили 57%, среди НР-отрицательных 7% [29, 30]. Проведенное исследование демонстрирует, с одной стороны, что у НР-положительных пациентов без эрадикационной терапии развивается обострение болезни, что определяет необходимость применения антихеликобактерной терапии. С другой стороны, развитие рецидива отмечается у большинства пациентов, кроме того обострение болезни отмечено и у НР-отрицательных больных.

Известно, что стойкая гипохлоргидрия сопровождается гипергастринемией, которая возникает по механизму обратной связи. Повышение рН в антральном отделе желудка приводит к возбуждению рецепторов на поверхности Г-продуцирующих клеток, что заставляет их синтезировать Г [32, 34]. Поэтому использование ИПП потенциально связано с повышением содержания Г в крови пациентов как натощак, так и в стимулированной фазе желудочной секреции [15]. В этой связи при необходимости пролонгированного или постоянного поддерживающего лечения для снижения выраженности гипергастринемии ИПП рекомендуется принимать вместе с синтетическими аналогами простагландинов (мизопростол) или пирензипином. Проведенные исследования длительного непрерывного использования омепразола более 4 лет [22, 24], а также 10 лет и более у больных гастроэзофагальной рефлюксной болезнью [30] показали умеренное увеличение уровня Г и числа аргирофильных клеток в фундальном отделе желудка. В указанных работах отмечено и то, что никаких значимых изменений слизистой оболочки за этот период времени не развивается. На схожесть приведенных результатов указывает проведенная 15-месячная терапия лансопразолом, после которой через месяц уровень гастрин вернулся к исходному. Хотя следует отметить, что прямой корреляции между гастринемией и возникновением гиперплазии установлено не было [12, 21, 35]. Теоретически опасность может представлять



возможность образования на фоне длительной и выраженной гипергастринемии карциноидов из ECL-клеток в слизистой оболочке желудка, что находит подтверждение в работе [37].

Тщательное изучение этого вопроса проводилось в двух двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях у 512 больных, принимавших эзомепразол в течение 6 месяцев. До лечения число ECL-клеток было увеличено у 1–2,5% больных, после лечения – у 5–12%. Однако ни в одном случае не было выявлено их дисплазии, образования карциноидов или другой неоплазии [37]. Комитет по лекарственным препаратам в гастроэнтерологии (Food and Administration USA, 1996) подвел итог многолетним исследованиям: «...нет достоверного увеличения риска развития атрофического гастрита, кишечной метаплазии или аденокарциномы желудка при длительной антисекреторной терапии ИПП, в частности омепразолом».

Авторы исследования подтверждают обнаружение главных клеток в слизистой оболочке антрального отдела желудка у больных ЯБДК, продолжительно принимающих ИПП. Считая их появление, как компенсаторные реакции в ответ на воздействие препаратов, блокирующих желудочную секрецию, с одной стороны, так и проявления дисрегенераторного процесса с другой [26, 27].

Перспективность применения ИПП определенное время связывалась с мощным антисекреторным эффектом и, следовательно, повышением внутрижелудочной рН. Причем именно с указанным эффектом связывалось влияние ИПП на метаболизм Нр. О спорности бактерицидного действия ИПП имеется мнение [32], которое аргументировано тем, что все ИПП применяются в гранулах, имеющих специальную оболочку, и условия для ее растворения имеются только в тонкой кишке, при щелочных значениях рН.

Параллельно проводились исследования, открывшие непосредственно (не опосредованное антисекреторным эффектом) действие ИПП на Нр. Показано это было на примере лансопризола [22, 24]. Указанными исследованиями было установлено, что лансопризол, в отличие от блокаторов H₂-рецепторов гистамина, подавляет жизнедеятельность Нр и нарушает его структуру. Позднее было показано, что ИПП, и особенно лансопризол, подавляет активность уреазы [11, 39].

Полагают, что высокие значения рН в желудке, полученные при использовании ИПП, создают невозможные условия для нейтрализации аммония, продуцируемого Нр. Поэтому накопление аммония (продукта гидролиза мочевины) может стать токсичным для самого микроорганизма. Это было продемонстрировано *in vitro* [15]. В организме человека такой эффект имеет место только в антральном отделе желудка. В кислотопродуцирующей зоне желудка (эпителии тела и фундального отдела), где повышение рН не достигает критических значений, популяция Нр, наоборот, увеличивается за счет спиралевидных форм, так как условия, создающиеся под воздействием омепразола, становятся благоприятными для бактерий. Феномен «перемещения» Нр из антрального отдела в тело и фундальный отдел желудка представляет собой важнейшее свойство омепразола [15].

Известно, что длительное применение ИПП может приводить к атрофии СО желудка, особенно при наличии Нр-инфекции. В этой связи пациентам, нуждающимся в пролонгированной или поддерживающей терапии, вначале рекомендуется проведение эрадикации Нр [13, 21, 31, 34].

Второе Маастрихтское соглашение устанавливает ЯБ на первое место среди показаний к антигеликобактерной терапии ЯБ, причем особо отмечено, что эрадикационная терапия при ЯБ является необходимым лечебным мероприятием, и обоснованность ее использования базируется на очевидных научных фактах. Итоговый документ Маастрихтской конференции впервые предлагает планировать лечение инфекции Нр, предусматривая возможность его неудачи (Maastricht, 2000). Идеальной целью для эрадикационной терапии считается показатель 90%-ной элиминации инфекции. Неудачу эрадикационной терапии связывают с несоблюдением больными предписанной схемы лечения и резистентностью штаммов Нр к используемым анти-

биотикам. Современная тактика лечения выглядит следующим образом: терапия первой линии – ИПП в сочетании с амоксициллином и кларитромицином, терапия второй линии – ИПП, препарат висмута, тетрациклин и метронидазол [21, 23, 24].

Очевидная эффективность схем первой линии, рекомендованных в Маастрихте, была доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, метаанализах этих испытаний [24]. Наиболее действенными были тройные схемы лечения, содержащие в своем составе макролидный антибиотик, амоксициллин и ИПП [21]. В последние годы получены антибиотики, входящие в группу макролидов, способные селективно накапливаться в слизистой оболочке желудка, – кларитромицин, азитромицин, джозамицин, что существенно повышает эрадикационный эффект [15]. Показано, что кларитромицин накапливается в тканях желудка в концентрации 19,64+5,88 мг/кг, в сравнении с эритромицином, ампициллином и тетрациклином, содержание которых в тканях соответственно 0,98 + 0,40; 0,36 + 0,10; 1,18 + 0,25 мг/кг. Этот факт послужил основанием для включения их в состав схем лечения НР-ассоциированных заболеваний. Кроме того, микробиологическая активность макролидов, как и амоксициллина зависит от pH-среды. Так, макролиды при pH 5,5–8,5 меньше ионизируются и лучше проникают внутрь микробной клетки [10, 11].

Применение антигеликобактерной терапии значительно повысило эффективность противоязвенного лечения и сократило частоту возникновения рецидивов заболевания. Вместе с тем использование антибиотиков с целью эрадикации НР породило новые проблемы в терапии ЯБ. С одной стороны, появились штаммы, резистентные к антибиотикам, с другой стороны, мощная антибактериальная терапия вызывает побочные эффекты, в том числе и дисбиотические изменения в кишечной микрофлоре [1, 10, 11, 21, 24].

Широкое применение антибиотиков привело к развитию вторичной или приобретенной резистентности. Подтверждением этому может быть проведенное исследование Ling T. с соавт. [1999]. Анализ результатов которого показал, что при назначении всем больным ЯБ стандартной антигеликобактерной терапии доля штаммов НР, резистентных к производным нитромидазола, составляла 22%, что расценивалось как первичная резистентность. А через четыре года эта доля резистентных штаммов составляла уже 73,2% [10].

Изучалась чувствительность штаммов НР к амоксициллину, метронидазолу, кларитромицину и рокситромицину у 50 больных на протяжении 1996–1998 гг. Исследования показали увеличение резистентности штаммов НР в большей степени к метронидазолу, в равной степени к кларитромицину и рокситромицину и в меньшей степени к амоксициллину. Полученные результаты позволили авторам сделать следующие выводы: основными причинами появления резистентных штаммов НР являются неполноценные схемы эрадикационной терапии, нарушение больными режима приема препаратов. К сожалению, лишь меньшая часть больных ЯБ получает адекватную антигеликобактерную терапию. В свою очередь резистентные штаммы НР могут существенно снижать эффективность лечения. В связи с этим в ряде стран ведутся динамические наблюдения за ростом уровней резистентности НР к антибактериальным препаратам, которые входят в схемы эрадикационной терапии на популяционном уровне, и предпринимаются адекватные меры для предотвращения этого роста [10, 11, 34].

Авторами исследований особенностей НР [20, 21, 22] выявлено, что под влиянием неблагоприятных условий, в том числе и неадекватной антибактериальной терапии, этот микроорганизм способен переходить из вегетативной формы в кокковую. При этом микроб редуцирует ферментативную активность и его трудно обнаружить с помощью уреазных тестов.

До широкого внедрения схем антигеликобактерной терапии у больных ЯБ часто выявлялись различной степени выраженности дисбиотические изменения в составе микрофлоры кишечника, заключающиеся в уменьшении лакто- и бифидо-



бактерий и увеличении условно-патогенной микрофлоры. При этом было показано, что ципрофлоксацин не только селективно влияет на кишечную микрофлору, но и оказывает антихеликобактерный эффект [15, 24].

Однако в пожилом возрасте существует ряд проблем, связанных с назначением лекарственных средств. В настоящее время сформулировано новое понятие, объединившее в себе клиническую фармакологию и гериатрию, – геронтофармакология, предполагающее рациональное использование лекарственных средств с учетом физиологических, ментальных, социальных особенностей пожилых и старых больных [31]. Основными проблемами медикаментозной терапии в пожилом и старческом возрасте являются: необходимость назначения более одного лекарственного препарата в силу полиморбидности данного возрастного контингента (вынужденная полипрагмазия); необходимость длительного применения медикаментов в связи с хроническим течением многих заболеваний (сердечная недостаточность, заболевания опорно-двигательного аппарата, артериальная гипертензия и др.); нарушение фармакодинамики и фармакокинетики медикаментов на фоне возрастных инволюционных органов и систем, а также имеющейся гериатрической патологии; нарушение комплайенса – недостаточное или неправильное выполнение предписанного режима медикаментозной терапии; наличие в позднем возрасте нескольких заболеваний, конкурирующих в выраженности клинических симптомов, влиянии на прогноз и качество жизни, является объективной предпосылкой полипрагмазии. Сочетанное применение нескольких препаратов может усиливать как фармакодинамическое, так и токсическое побочное действие некоторых из них.

Таким образом, терапевтическое окно применения многих препаратов и их сочетаний у многих пациентов ограничено вследствие наличия сочетанной патологии, необходимости профилактики полипрагмазии и возрастных особенностей фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств [31].

Учитывая высокую потребность пациентов в медикаментозном лечении, все большее значение приобретает реализация принципов рациональной фармакотерапии в клинической практике.

Литература

1. Барановский, А. Ю. Прогностическая оценка протективной способности слизистой оболочки желудка при язвенных ее поражениях. / А. Ю. Барановский // Клиническая медицина. – 1989. – Т. 67, № 11. – С. 76-80.
2. Баранская, Е. К. Парияет в современных схемах эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* / Е. К. Баранская // Военно-медицинский журнал. – 2001. – Т. 322, № 4. – С. 54-58.
3. Бассалык, Л. С. Гастрин и биогенные амины нейрогуморальной регуляции желудочной секреции в норме и патологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 03.00.13 / Л. С. Бассалык ; АМН СССР, Ин-т питания. – М., 1975. – 39 с.
4. Белоусова, Е. А. Возможности блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов в современной гастроэнтерологии / Е. А. Белоусова, А. Ф. Логинов // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 10. – Прил. : Гастроэнтерология.
5. Белоусова, Е. А. Квамател – новый эффективный препарат в терапии эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Е. А. Белоусова // Фармация. – 1996. – № 3. – С. 46.
6. Буторов, И. В. Иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения имунофана при язве двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого возраста / И.В. Буторов, Ю.П. Осояну, С.И. Буторов и др. // Терапевтический архив. – 2007. – № 2. – С. 18–22.
7. Григорьев, П. Я *Helicobacter pylori*: гастрит, дуоденит, язвенная болезнь / П. Я. Григорьев // Практикующий врач. – 1999. – № 16. – С. 3-6.
8. Дехнич, Н.Н. Кларитромицин (Клацид) – роль в эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции / Н.Н.Дехнич, С.Н.Козлов // Фарматека– 2007. –№ 13. –С.1-6.
9. Иванников, И. О. Клиническое значение преодоления резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам / И. О. Иванников // Материалы VIII тематической сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*, Уфа, 18 мая 1999 г. / Рос. АМН, Рос. гастроэнтерол. ассоц., Рос. группа по изучению *Helicobacter pylori*. – Уфа, 1999. – С. 13-16.

10. Ивашкин, В. Т. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / В. Т. Ивашкин, Ф. Мегро, Т. Л. Лапина. – М. : Триада-Х, 1999. – 255 с.
11. Ивашкин, В.Т. Инфекция *Helicobacter pylori*: современное состояние проблемы / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина // *Русский медицинский журнал*. –1996. –№3. – С.149-150.
12. Ивашкин, В. Т. Лечение язвенной болезни: новый век – новые достижения – новые вопросы / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина // *Болезни органов пищеварения (для спец. и врач. общ. практики)*. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 20-24. – (Б-ка РМЖ).
13. Изучение влияния различных антимикробных препаратов на микрофлору кишечника: эксперим. и клинич. исслед. / В. М. Коршунов [и др.] // *Достижения антибиотикотерапии. Ципрофлоксацин : сб. докл. симпозиум с расшир. междунар. участием, Москва, 27-28 нояб. 1989 г. / ВНИИ хирургии им. А. В. Вишневского АМН СССР. – Штуттгарт, 1989. – С. 3-13.*
14. Ильченко, А. А. Лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки сукрат-гелем / А. А. Ильченко // *Лечащий врач*. – 1999. – № 6. – С. 16-19.
15. Исаков, В. А. Безопасность ингибиторов протонного насоса при длительном применении / В. А. Исаков // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2004. – Т. 13, № 4. – С. 26-32.
16. Калинин, А. В. Язвенная болезнь: от патогенеза к лечению / А. В. Калинин // *Фарматека*. – 2002. – № 9. – С. 64-73.
17. Кудрявцева, Л. В. Биологические свойства *Helicobacter pylori*/ Л. В. Кудрявцева // *Альманах клинической медицины*. – М., 2006. – Т. XIV. – С.39-46.
18. Кудрявцева, Л. В. Резистентность *Helicobacter pylori* к амоксицилину, кларитромицину и метронидазолу в России и ее клиническое значение / Л. В. Кудрявцева, В. А. Исаков // *Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori : материалы II междунар. симпозиум, Москва, 1-2 апр. 1999 г. – М., 1999. – С. 17-18.*
19. Лакшин, А. А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и роль мелатонина и других элементов диффузной нейроэндокринной системы в её патогенезе: автореф. дис. ... учен. степ. канд. мед. наук / А. А. Лакшин – М., 2002. – 26 с.
20. Лапина, Т. Л. Фармакологические основы антисекреторной терапии / Т. Л. Лапина // *Русский медицинский журнал*. – 2005. – Т.7, № 1. – С. 23 – 27.
21. Лапина, Т. Л. Эзомепразол – первый блокатор протонной помпы-моноизомер: новые перспективы в лечении кислотозависимых заболеваний / Т. Л. Лапина// *Клиническая фармакология и терапия*. – 2002. – № 2. – С. 54-57.
22. Маев, И. В. Побочные действия современной антихеликобактерной терапии / И. В. Маев, Е. С. Вьючнова, Е. Г. Петрова // *Клиническая медицина*. – 2002. – Т. 80, № 6. – С. 7-12.
23. Маев, И. В. Препараты висмута в лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Н. Н. Голубев // *Клиническая медицина*. – 2008. – Т. 86, № 9. – С. 57-63.
24. Маев, И. В. Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / И. В. Маев // *Лечащий врач*. – 2003. – № 5. – С. 4-9.
25. Маев, И. В. Современные принципы лечения кислотозависимых заболеваний / И. В. Маев, Е. С. Вьючнова, Е. Б. Грищенко // *Клиническая медицина*. – 2003. – Т. 81, № 1. – С. 56-62.
26. Малиновская, Н. К. Новые патогенетические подходы к терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Н. К. Малиновская, С. И. Рапопорт, А. А. Лакшин // *Русский медицинский журнал*. – 2005. – Т.7, № 1. – С. 16 – 21.
27. Малиновская, Н.К. Мелатонин и язвенная болезнь: автореф. дис. ... учен. степ. д-ра. мед. наук: 14.00.05 / Н. К. Малиновская – М., 1998. – 48 с.
28. Малов, Ю. С. Влияние лосека на кислотно-основное состояние и электролитный баланс крови у больных язвенной болезнью / Ю. С. Малов, А. П. Россолович, Т. Г. Ивашкина // *Российский*
29. Мануйлов, А. М. Патопизиология медикаментозной коррекции желудочной секреции при кислотоассоциированных болезнях / А. М. Мануйлов, А. Х. Каде, А. Н. Лищенко // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2002. – Т. 12, № 6. – С. 54-59.
30. Пиманов, С. И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь : рук. для врачей / С. И. Пиманов. – М. ; Н. Новгород : Мед. кн. : Изд-во НГМА, 2000. – 377 с.
31. Прощаев, К.И. Введение в семейную гериатрию / К. И. Прощаев [и др.]. – Белгород ; Новополюк: БелГУ, ПГУ, 2008. – 56 с.
32. Старостин, Б. Д. Ингибиторы протонной помпы в гастроэнтерологии / Б. Д. Старостин // *Русский медицинский журнал*. – 1998. – Т. 6, № 19. – С. 1271-1280.



33. Хомерики, С. Г. Значение количественной оценки распределения секреторных гранул в цитоплазме эндокринных клеток желудка / С. Г. Хомерики, И. А. Морозов // Архив анатомии. – 1986. – № 2. – С. 87-91.

34. Antibodies to Helicobacter pylori of subjective healthy donors: Clinical meaning of their presence or absence / M. Menegatti, J. Holton, N. Figura et al. // Gastroenterology, Hepatology update. Abstract from the atest Publ. – 1999. – № 1. – С. 3-4.

35. Bubenik, G.A. Localization, phiziogikal significance and possible clinical implication of gastrointestinal melatonin / G.A. Bubenik // Biol. Signals ecept. – 2001. – 10. – P. 350-366.

36. Caro, J. J. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials / J. J. Caro, M. Salas, A. Ward // Clin. Ther. – 2001. – Vol. 23, № 7. – P. 998-1017.

37. Daniels, I. R. Omeprazole, its isomers, and the carcinoid question / I. R. Daniels // Lancet. – 2001. – Vol. 357, № 9264. – P. 1290-1291.

38. Felsing, J. M. von. Drug-induced mood changes in man: 2. Personality and reactions to drugs / J. M. von Felsing, L. Lasagna, H. K. Beecher // J. Am. Med. Assoc. – 1995. – Vol. 157. – P. 1113-1119.

39. Fennerty, M. B. Helicobacter pylori: why it still matters in 2005 / M. B. Fennerty // Cleve Clin. J. Med. – 2005. – Vol. 72, suppl 2. – P. 1-7.

40. Mikkelsen, J.D. Histamine-immunoreactive nerve fibers in the rat pineal gland: evidence for a histaminergic central innervation / J. D. Mikkelsen, P. Panula, M. Moller // Brain Res. – 1996. – V. 597. – P. 200-208.

41. Tutuian, R. A PPI is a PPI: lesion from prolonged intragastric pH monitoring / R. Tutuian, P. Katz, D. Castell // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. A17.

42. Wyllie, J. H. Histamine H2-receptor antagonist in treatment of peptic ulcer / J. H. Wyllie // Postgrad. Med. – 1978. – Vol. 63, № 4. – P. 91-96, 100.

43. Yonehara, T. [Intracellular pH of surface epithelial cells and the movement of bicarbonate ions under acid-base imbalance in gastric mucosa] / T. Yonehara // Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi. – 1992. – Vol. 89, № 9. – P. 1996-2006.

Полный перечень источников можно запросить у авторов по адресу Zhernakova@bsu.edu.ru

MODERN VIEW ON PROBLEM OF DRUG TREATMENT OF ULCER DISEASE

N.I. Zhernakova³

D.S. Medvedev²

A. Pozharskis³

¹Belgorod State University

²Sant-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

³Stradinja's University, Riga, Lathvia

e-mail: zhernakova@bsu.edu.ru

The ulcer disease is very difficult problem of modern medicine. The review of this problem is presented in this article. The realization of principles of rational pharmacotherapy in clinical practice is very important in condition of polymorbidity and polypragmasia.

Key words: ulcer disease, drug therapy.



ГЕНЕТИКА

УДК: 575:618.1:618.2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ МИОМЕ МАТКИ

О.Б. Алтухова
М.И. Чурносов

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Работа посвящена исследованию ассоциаций полиморфных маркеров генов фактора некроза опухоли α и их роли в патогенезе миомы матки.

Ключевые слова: миома матки, цитокины, факторы некроза опухоли, полиморфизм генов.

Молекулярно-генетические работы, посвященные миоме матки, немногочисленны. Анализ литературных данных по патогенезу миомы матки позволяет заключить, что до настоящего времени имеются разные взгляды на природу этого заболевания и в основе развития миомы матки лежат сложные многоэтапные иммунопатологические механизмы. В рамках рассматриваемой проблемы идентификация генов, вовлеченных в патогенез, является важной медико-генетической задачей, решение которой способствует формированию фундаментальных представлений о патогенезе этого заболевания, а так же позволит прогнозировать риск развития и характер течения опухолевого процесса у каждой пациентки. В последние годы при рассмотрении механизмов формирования миомы матки внимание многих исследователей привлечено к изучению апоптоза – новому виду гибели клеток путем включения специальной генетической программы самоуничтожения [3]. Одним из ключевых звеньев в реализации каскада этих механизмов являются процессы взаимодействия цитокинов. При этом центральное место в данных взаимодействия занимают факторы некроза опухоли и их рецепторы, что требует более детального рассмотрения данных цитокинов и их патогенетических эффектов в развитии миомы матки.

С этой целью мы провели исследование ассоциаций полиморфных маркеров генов фактора некроза опухоли α (-308 G/A TNF α), лимфотоксина α (+250 A/G Lta), рецептора фактора некроза опухоли 1 типа (+36 A/G TNFR1), рецептора фактора некроза опухоли 2 типа (-322 VNTR TNFR2) на выборке из 397 индивидуумов, из них 240 больных миомой матки и 157 человек контрольной группы. Результаты генотипирования данных индивидуумов представлены в таблицах 1 и 2.

Исследование частот генотипов изучаемых полиморфных маркеров генов показало, что для всех рассмотренных маркеров в популяционной выборке и для большинства маркеров в группе больных миомой матки эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга



($p > 0,05$). Лишь по локусу +250 A/G Lta среди больных миомой матки выявлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга за счет снижения фактической гетерозиготности по сравнению с теоретической ($\chi^2=7,27$, $p < 0,01$), о чем свидетельствуют и отрицательные значения индекса фиксации ($D = -0,18$).

Уровень аллельного разнообразия по изученным локусам варьировал от $H_0 = 0,18$ (для локуса -308 G/A TNF α) до $H_0 = 0,52$ (для локуса +36 A/G TNFR1) в популяционной выборке и от $H_0 = 0,21$ (-308 G/A TNF α) до $H_0 = 0,48$ (+36 A/G TNFR1) среди больных миомой матки.

При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров -308 G/A TNF α , +250 A/G Lta, +36 A/G TNFR1 и -322 VNTR TNFR2 в контрольной группе и среди больных миомой матки статистически достоверных различий выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1

Распределение генотипов, наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности, индекса фиксации полиморфных маркеров генов фактора некроза опухоли (-308 G/A TNF α), лимфотоксина α (+250 A/G Lta), рецептора фактора некроза опухоли 1 типа (+36 A/G TNFR1), рецептора фактора некроза опухоли 2 типа (-322 VNTR TNFR2), среди больных миомой матки и в популяционном контроле

Локусы, показатели	Контрольная группа (n=157)	Больные (n=229)
1	2	3
-308G/A TNF α		
ΣN	157	227
N_0		
-308GG	127	171
-308GA	29	48
-308AA	1	8
N_E		
-308GG	127,53	167,51
-308GA	27,94	54,98
-308AA	1,53	4,51
$\chi^2_{(HWE)}$	0,23	3,66
p	>0,05	>0,05
H_0	0,18	0,21
H_E	0,18	0,24
D	+0,04	-0,13
t	0,16	0,86
+250A/G Lta		
ΣN	147	217
N_0		
+250GG	11	30
+250GA	62	75
+250AA	74	122
N_E		
+250GG	12,00	20,07
+250GA	60,00	94,86
+250AA	75,00	112,07
$\chi^2_{(HWE)}$	0,16	9,93
p	>0,05	<0,01
H_0	0,42	0,33
H_E	0,41	0,42
D	+0,03	-0,21



Продолжение табл. 1

1	2	3
t	0,30	2,45
+36A/G TNFR1		
ΣN	157	221
N_o		
+36AA	39	67
+36AG	82	106
+36GG	36	48
N_E		
+36AA	40,76	65,16
+36AG	78,47	109,68
+36GG	37,76	46,16
$\chi^2_{(HWE)}$	0,32	0,25
p	>0,05	>0,05
H_o	0,52	0,48
H_E	0,50	0,50
D	+0,05	-0,03
t	0,56	0,49
-322VNTR TNFR2		
ΣN	147	208
N_o		
1/ 1	11	20
2/ 1	66	79
2/ 2	70	109
N_E		
1/ 1	13,17	17,02
2/ 1	61,66	84,96
2/ 2	72,17	106,02
$\chi^2_{(HWE)}$	0,73	1,02
p	>0,05	>0,05
H_o	0,45	0,38
H_E	0,42	0,41
D	+ 0,07	-0,07
t	0,64	0,74

Примечание: ΣN – объем выборки; N_o – наблюдаемое распределение фенотипов; N_E – ожидаемое распределение фенотипов; $\chi^2_{(HWE)}$ – показатель соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; p – достигнутый уровень значимости для $\chi^2_{(HWE)}$; H_o – наблюдаемая гетерозиготность; H_E – ожидаемая гетерозиготность; D – индекс фиксации Райта; t – критерий Стьюдента, характеризующий индекс фиксации.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что полиморфизм генов -308 G/A TNF α , +250 A/G Lta, +36 A/G TNFR1 и -322 VNTR TNFR2 не ассоциирован с развитием миомы матки. Это полностью согласуется с функциональным значением этих генов, которые, согласно литературным данным, не являются этиологическими факторами возникновения миомы матки, но играют определенную роль в патогенезе развития данного заболевания [1, 2, 4, 5, 6, 7, 8].



Таблица 2

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров -308 G/A TNF α , +250 A/G Lta, +36 A/G TNFR1 и -322 VNTR TNFR2 у больных миомой матки и в контрольной группе

Полиморфизм	Аллели, генотипы	Контрольная группа (n=157)		Больные (n=229)		OR (95% CI) χ^2 , p
		n _i	%	n _i	%	
-308G/A TNF α	-308G	283	90,13	391	85,81	1,52 (0,94-2,45) $\chi^2 = 2,88$, p=0,09
	-308A	31	9,87	65	14,19	
	-308GG	127	80,90	171	75,33	0,7 (0,42-1,22) $\chi^2=1,46$, p=0,22
	-308GA	29	18,47	48	21,14	1,2 (0,69-2,07) $\chi^2 = 0,33$, p=0,57
	-308AA	1	0,63	8	3,52	5,64 (0,7-123) $\chi^2 = 2,2$, p=0,14
+250A/G Lta	+250A	210	71,43	322	71,24	1,01 (0,72-1,4) $\chi^2=0,0005$, p=1,0005
	+250G	84	28,57	130	28,76	
	+250AA	74	50,34	122	54,42	1,68 (0,76-3,74) $\chi^2 = 1,48$, p=0,224
	+250GA	62	42,18	75	33,63	0,69 (0,44-1,09) $\chi^2 = 2,44$, p=0,12
	+250GG	11	7,48	30	11,95	1,18 (0,76-1,83) $\chi^2 = 0,44$, p=0,51
+36A/G TNFR1	+36A	160	50,96	240	54,30	1,14 (0,85-1,5) $\chi^2 = 0,69$, p=0,41
	+36G	154	49,04	202	45,70	
	+36AA	39	24,84	67	30,32	1,3 (0,8-2,15) $\chi^2 = 1,1$, p=0,29
	+36AG	82	52,23	106	47,96	0,8 (0,5-1,29) $\chi^2 = 0,51$, p=0,48
	+36GG	36	22,93	48	21,72	0,9 (0,56-1,56) $\chi^2 = 0,024$, p=0,88
-322VNTR TNFR2	TNFR2*1	88	29,93	120	28,57	0,94 (0,67-1,3) $\chi^2 = 0,09$, p=0,77
	TNFR2*2	206	70,07	300	71,43	
	1/ 1	11	7,48	20	9,52	1,3 (0,57-3,01) $\chi^2 = 0,23$, p=0,63
	2/ 1	66	44,90	79	38,10	0,8 (0,51-1,25) $\chi^2 = 0,83$, p=0,36
	2/ 2	70	47,62	109	52,38	1,21 (0,77-1,88) $\chi^2 = 0,83$, p=0,44

Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009 – 2010 гг.» (гос. контракт № П254 от 29.04.2010 г. «Клиническое значение полиморфизма генов факторов некроза опухоли и их рецепторов при миоме матки»).

Литература

1. Апоптоз и пролиферация при сочетании аденомиоза с миомой матки: перспективы патогенетически обоснованной терапии / Е. А. Коган [и др.] // *Врач.* – 2007. – № 4. – С. 56–61.
2. Olovsson, M. Клеточная пролиферация, апоптоз и рецепторы к стероидным гормонам у больных с миомой матки / M. Olovsson // *Акушерство и гинекология.* – 2005. – № 4. – С. 23-28.
3. Сухих, Г.Т. Пролиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии / Г. Т. Сухих // *Акушерство и гинекология.* – 2005. – № 5. – С. 25-29.
4. Тихомиров, А. Л. Миома матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. – М. : МИА. – 2006. – 174 с.
5. Elmore, S. Apoptosis : A Review of Programmed Cell Death : invited reviews / S. Elmore // *Toxicol Pathol.* – 2007. – Jun. (№ 35). – P. 495 – 516.
6. Khan, K.N. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy / K. N. Khan, M. Kitajima, K. Hiraki, A. Fujishita, I. Sekine, T. Ishimaru and H. Masuzaki // *Hum. Reprod.* – 2010. – Mar (№ 25). – P. 642 – 653.
7. Kavurma, M. M. Death Receptors and Their Ligands in Atherosclerosis: brief reviews / M. M. Kavurma, N. Y. Tan, M. R. Bennett // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – Oct. (№ 28). – P. 1694 – 1702.
8. Asghar, T. The tumor necrosis factor-alpha promoter-1031C polymorphism is associated with decreased risk of endometriosis in a Japanese population / T. Asghar, S. Yoshida, S. Kennedy, K. Negoro et al. // *Hum Reprod.* – 2004. – Vol. 19. – P. 2509-2514.

DISPERSION OF MOLECULAR GENETIC FACTORS IN CASES OF UTERUS MYOMA

A.B. Altuhova

M.I. Churnosov

*Belgorod
State
University*

e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

The research is devoted to associations of polymorphic genes of TNF-alfa and their role in pathogenesis of uterus myoma.

Keywords: myoma, cytokines, TNF-alfa, genes polymorphism of uterus myoma.



МИКРОСАТЕЛЛИТНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ Y-ХРОМОСОМЫ И АНАЛИЗ ЕГО ГАПЛОТИПИЧЕСКОГО РАЗНООБРАЗИЯ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ

И.Н. Лепендина¹
Л.А. Цапкова¹
Е.В. Балановская²
М.И. Чурносов¹

¹Белгородский
государственный
университет

²Медико-генетический
научный центр РАМН

e-mail: Lependina@bsu.edu.ru

В настоящей работе проведено изучение генофонда русского населения юга Центральной России по данным о полиморфизме Y-хромосомы. Изучено распределение 10 STR маркеров Y хромосомы в русских популяциях юга Центральной России (на модели Белгородской области). С помощью стандартных методов многомерной статистики оценены генетические соотношения между изученными популяциями юга Центральной России. Определено место генофонда населения юга Центральной России в системе русского и украинского генофондов.

Ключевые слова: молекулярно-генетические маркеры, Y-хромосома, STR-полиморфизм, популяционная генетика, методы многомерной статистики, генофонд.

В настоящее время исследования, связанные с историей происхождения человека, временем и этапами его расселения по земному шару, предрасположенностью и устойчивостью к различным заболеваниям являются одними из приоритетных в генетике [1, 2, 3].

Одним из методов изучения генетической структуры популяций является анализ линий Y-хромосомы. Вследствие низкой эффективной численности пула Y хромосом в популяции (в 4 раза меньше, чем для аутосом) Y хромосома в большей степени подвержена эффектам генетического дрейфа и характеризуется большей степенью межпопуляционной вариабельности по сравнению с аутосомными и митохондриальными маркерами, что приводит к высокому уровню географической дифференциации популяций и может быть использовано для решения популяционных и эволюционных задач, исследования миграционных потоков народов в историческом прошлом [4].

Полиморфизм Y-хромосомы на протяжении последних лет изучался довольно интенсивно в различных популяциях: Европы, Африки, Центральной Азии [5, 6, 7]. В настоящее время исследуются различные расово-этнические группы в пределах России [8, 9]. Тем не менее, еще относительно мало работ, посвященных изучению генофонда русского населения, проживающего в пределах его исторического ареала, с использованием широкого спектра маркеров Y-хромосомы.

Генофонд населения юга Центральной России складывался на протяжении долгого исторического периода в результате различных межэтнических контактов славянских и неславянских племен, разнонаправленных миграционных потоков разных территориальных групп русских [4, 8, 9]. До сих пор остается нерешенной проблема определения времени появления первых людей, путей их миграций и расселения на данной территории. В генофонде русского населения встречается широкий спектр гаплогрупп Y-хромосомы, различающихся по месту и времени их возникновения. Это говорит о происходивших в эпоху палеолита и мезолита миграциях в этом регионе [8, 9].

Таким образом, изучение генофонда населения юга Центральной России с использованием полиморфных маркеров Y-хромосомы является особо актуальным в силу того, что сможет дать объяснение историческим процессам, происходившим в ходе формирования генофонда современного населения рассматриваемой территории. Применение маркеров Y-хромосомы обеспечит более точное понимание этногенеза и расселения людей по территории юга Центральной России.

Объекты и методы исследования. Проведено изучение генетической структуры русских популяций юга Центральной России по данным о полиморфизме 10 STR маркеров Y хромосомы на модели Белгородской области. Население именно этой области юга Центральной России выбрано не случайно. Во-первых, ее территория является исконным ареалом проживания русских. Однако, население области формировалось за счет миграционных потоков различных территориальных групп русских. Во-вторых, территориально Белгородская область расположена на стыке России и Украины, и ее население исторически формировалась в XVI-XVII вв. под значимым влиянием, как русского, так и украинского этносов.

В качестве объектов исследования были выбраны русский и украинцы Белгородской области. Территориально область располагается на юго-западных и южных склонах Среднерусской возвышенности. С юга и запада Белгородская область граничит с Украиной (Сумской и Харьковской областями), с севера и северо-запада – с Курской областью, а с востока – с Воронежской (рис.1). Протяженность ее границ – 1150 км, из них 540 км. – с Украиной. 93% населения Белгородской области составляют русские, 4% – украинцы, 2,7% населения составляют представители других этнических групп.



Рис. 1. Карта Белгородской области (отмечены районы, в которых производился сбор материала для исследования, без штриховки – у русского населения, со штриховкой – у украинского населения)

Суммарный объем выборки составил 403 человека, из которых 350 русских проживающих в Яковлевском (140 человек), Прохоровском (114 человек), Красненском (96 человек) районах и 53 украинцев Красногвардейского (33 человека) и Грайворонского районов Белгородской области (20 человек) (рис.1).

Особое внимание было уделено формированию репрезентативных выборок. В обследование включались только неродственные лица (до третьей степени родства), все предки которых (на глубину не менее трех поколений по мужской линии) относятся к русскому или украинскому этносу и происходят из данной популяции. Забор образцов крови проводился согласно международным стандартам с письменного согласия обследуемых и под контролем Этической комиссии ГУ МГНЦ РАМН.

Полевой сбор образцов проведен Л.А. Цапковой, В.Ю. Песик, И.Н. Лепендиной, М.С. Жерлицыной, Н.А. Рудых, И.Н. Сорокиной под руководством д.б.н. Е.В. Балановской и д.м.н. проф. М.И. Чурносова.

Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8-9 мл, взятая из локтевой вены обследуемого. ДНК выделяли из периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции.



В рамках данной работы был изучен полиморфизм полиаллельных высоковариабельных микросателлитов (STR) Y-хромосомы. Анализ Y-STR-полиморфизма проводили с использованием десяти микросателлитных маркеров нерекombинирующей части Y-хромосомы: DYS385a/b, DYS388, DYS389I/II, DYS390, DYS391, DYS392, DYS393, DYS19 (DYS394). Выбор данной системы маркеров обусловлен тем, что именно эти микросателлиты входят в состав так называемого минимального гаплотипа, являющегося основным для проведения популяционно-генетических исследований, который наиболее изучен во многих мировых популяциях. Анализ всех локусов осуществлялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК. Полимеразная цепная реакция проводилась в конечном объеме 25 мкл со стандартными праймерами. Прямые праймеры для каждого локуса несли флюоресцентную метку FAM, NED или VIC. Продукты ПЦР отдельных локусов объединяли в денатурирующем буфере и разделяли методом капиллярного гель-электрофореза на генетическом анализаторе ABI Prism 310 в присутствии стандарта длины молекул ДНК GeneScan500-LIZ в условиях, рекомендуемых производителем. Анализ фрагментов проводили с помощью программного обеспечения GeneScan Analysis 3.7. Аллели обозначали по количеству повторов тамдемного мотива в соответствующем STR-локусе.

Статистический анализ. Для расчета частот генов, генного разнообразия, генетической дифференциации популяций были использованы стандартные статистические методы [10]. Ожидаемую гетерозиготность, индекс разнообразия гаплотипов (Dh_g) рассчитывали по Nei.

Для микросателлитов оценивали также такие показатели разнообразия, как дисперсия числа повторов (V), число аллелей (K), разброс числа повторов в популяции (R – разница между аллелями с минимальным и максимальным числом повторов).

Попарное сравнение популяций по частотам аллелей локусов проводили с помощью критерия χ^2 . Генетические характеристики разнообразия популяций оценивались при помощи следующих показателей: генной идентичности (IT) и общего генетического разнообразия (HT), его внутривидового (гетерозиготность субпопуляций -HS) и межвидового компонентов (DST), а также коэффициента генной дифференциации (GST) [10].

Генетические расстояния между популяциями были рассчитаны с помощью программы DJ genetic (версия 0,03 beta), разработанной Ю.А. Серегиним и Е.В. Балановской в ГУ МГНЦ РАМН. Для вычисления расстояний использовали общепринятый в популяционно-генетических исследованиях метод сравнения популяций по частотам аллелей полиморфных маркеров по М. Nei. На основе полученных матриц генетических расстояний были построены дендрограммы, проведено многомерное шкалирование; по корреляционным матрицам – факторный анализ [11] с использованием пакета статистических программ Статистика (версия 5).

Результаты и обсуждение.

Частоты STR маркеров Y-хромосомы среди русского и украинского населения Белгородской области

Среди населения Белгородской области частоты аллелей семи микросателлитных локусов Y-хромосомы составили: DYS388*11 – 0,25%, DYS388*12 – 78,20%, DYS388*13 – 14,28%, DYS388*14 – 5,01%, DYS388*15 – 2,26%, DYS390*22 – 3,00%, DYS390*23 – 16,00%, DYS390*24 – 28,00%, DYS390*25 – 48,57%, DYS390*26 – 4,25%, DYS391*8 – 0,25%, DYS390*9 – 1,75%, DYS390*10 – 44,86%, DYS390*11 – 51,12%, DYS390*12 – 2,01%, DYS392*10 – 0,75%, DYS392*11 – 81,30%, DYS392*12 – 5,23%, DYS392*13 – 0,25%, DYS392*14 – 12,47%, DYS393*11 – 0,25%, DYS393*12 – 4,52%, DYS393*13 – 84,17%, DYS393*14 – 10,80%, DYS393*15 – 0,25%, DYS19*13 – 4,75%, DYS19*14 – 15,00%, DYS19*15 – 23,00%, DYS19*16 – 47,75%, DYS19*17 – 9,50%, частые аллели по локусу DYS385a/b: 11/14 – 33,84%, 11/15 – 13,78%, 11/13 – 8,77%.

Сравнительный анализ распределения аллелей анализируемых STR локусов Y-хромосомы среди русского и украинского населения Белгородской области, а также



в «среднерусской» популяции показал следующее. Во-первых, аллельный спектр микросателлитных локусов и их распределение среди населения Белгородской области в целом соответствуют их распределению в восточнославянском генофонде. Среди русского населения Белгородской области частоты аллелей $DYS390^{*25}$, $DYS390^{*26}$, $DYS393^{*13}$ достоверно выше среднерусских показателей ($p < 0,05-0,001$), а концентрация аллелей $DYS392^{*13}$, $DYS393^{*14}$, $DYS19^{*13}$, $DYS19^{*14}$ – ниже среднерусских значений ($p < 0,05-0,001$).

Во-вторых, у русского населения Белгородской области выявлен тренд повышения частот аллелей $DYS385a/b^{*11/14}$, $DYS385a/b^{*11/15}$, $DYS385a/b^{*11/13}$, $DYS388^{*12}$, $DYS391^{*11}$, $DYS391^{*12}$, $DYS392^{*11}$, $DYS393^{*13}$, $DYS19^{*16}$ и снижения концентрации редких аллелей локуса $DYS385a/b$, а также аллелей $DYS388^{*13}$, $DYS390^{*25}$, $DYS391^{*10}$, $DYS392^{*12}$, $DYS393^{*12}$, $DYS19^{*17}$ с запада на восток. Высоковариабельными из изученных нами маркеров являются локусы $DYS385a/b$, $DYS390$, $DYS19$ ($H_e = 0,65-0,83$), а низким уровнем разнообразия отличаются локусы $DYS388$, $DYS391$, $DYS392$, $DYS393$ ($H_e = 0,28-0,53$).

В-третьих, русское и украинское население Белгородской области достоверно отличается по частотам трех аллелей двух STR локусов Y-хромосомы: концентрация аллелей $DYS390^{*24}$ и $DYS19^{*13}$ у украинцев области выше ($p < 0,05-0,001$), а распространенность аллеля $DYS19^{*14}$ – ниже ($p < 0,05$) по сравнению с русским населением области.

Генетическая дифференциация населения Белгородской области рассчитанный по данным о частотах 63 аллелей 7 STR локусов Y- хромосомы составил $G_{ST} \bullet 100 = 0,66$. Выполненный нами сравнительный анализ генетической изменчивости русского населения Белгородской области с использованием SNP-полиморфизма (по данным о частотах 16 гаплогрупп Y- хромосомы) показал примерно такие же результаты – $G_{ST} \bullet 100 = 0,78$, что гораздо выше уровня генетического разнообразия полученного как по аутосомным ДНК маркерам $d = 0,006$ так и по иммунобиохимическим маркерам $d = 0,007$ [12,13].

Генетическая вариабельность STR локусов Y-хромосомы у русского населения.

Проведенный анализ генетической изменчивости рассмотренных семи STR локусов Y-хромосомы среди русского населения Белгородской области показал (табл. 1), что у 6 из них ($DYS388$, $DYS390$, $DYS391$, $DYS392$, $DYS393$, $DYS19$) выявлено по 5 аллельных вариантов. По локусам $DYS385a$ и $DYS385b$ выявлено по 9 аллелей. К относительно высоковариабельным локусам можно отнести следующие: $DYS390$, $DYS19$, $DYS385a/b$, которые характеризуются наибольшим уровнем генного разнообразия (H_e в пределах $0,65-0,84$) и высокими значениями дисперсии числа повторов ($V=0,84-1,85$). Самый большой показатель генного разнообразия характерен для локуса $DYS385a/b$ ($H_e = 0,84$). По локусам $DYS388$, $DYS391$, $DYS392$, $DYS393$ наблюдается низкий уровень изменчивости: уровень генного разнообразия по этим локусам равнялся $0,28 - 0,53$, показатели дисперсии числа повторов для локусов $DYS388$ и $DYS391$ составили $0,46$ и $0,33$ соответственно, а для локусов $DYS392$ и $DYS393$ – $V = 1,06$ и $V = 1,18$ соответственно.

Таблица 1

Генетическая изменчивость 7 STR локусов Y-хромосомы среди русского населения Белгородской области

Локус	Генное разнообразие (H_e)	Дисперсия повторов (V)	Число аллелей (K)	Эффективное число аллелей (n_e)	Разброс повторов (R)
$DYS385a/b$	0,8371	1,85/0,99	9	0,1628	8
$DYS388$	0,3678	0,46	5	0,6322	4
$DYS390$	0,6514	0,84	5	0,3485	4
$DYS391$	0,5312	0,33	5	0,4688	4
$DYS392$	0,3367	1,06	5	0,6633	4
$DYS393$	0,2885	1,18	5	0,7115	4
$DYS19$	0,6742	1,93	5	0,3258	4
Среднее на локус	0,5267	0,95	5,5714	0,4733	4,5714

Таксономический анализ населения Белгородской области и оценка места его генофонда в системе русского и украинского генофондов.

На основе методов многомерной статистики (кластерный анализ, многомерное шкалирование, факторный анализ) по данным о частотах гаплогрупп Y-хромосомы проведено исследование генетических расстояний между русским (популяции Яковлевского, Прохоровского и Красненского районов) и украинским (популяции Грайворонского и Красногвардейского районов) населением Белгородской области и изучено их место среди «среднерусской» и «среднеукраинской» популяций.

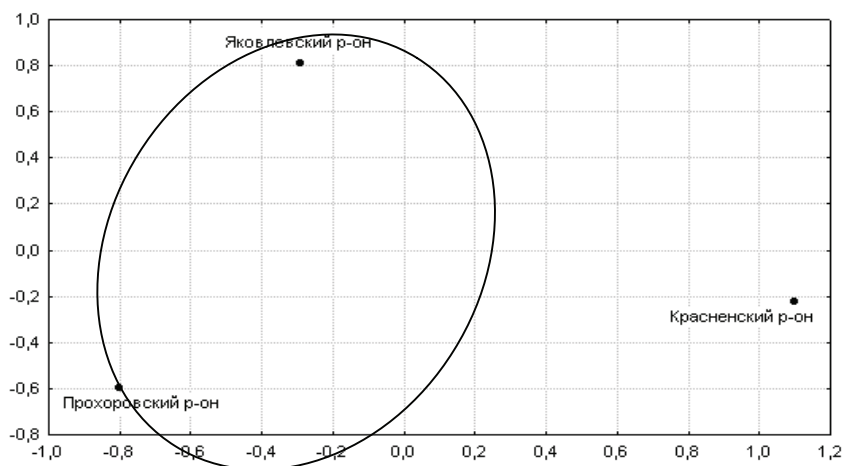


Рис. 2. График двухмерного шкалирования трех районных популяций Белгородской области (построен по частотам 16 гаплогрупп Y-хромосомы)

При исследовании генетических соотношений между русским населением Яковлевского, Прохоровского, Красненского районов Белгородской области выявлено объединение в один кластер Яковлевского и Прохоровского районов. Красненский район оказался генетически удален от данного кластера (рис.2). Установленная генетическая дифференциация изучаемых популяций согласуется с их географическим положением. Яковлевский и Прохоровский районы расположены на северо-западе области и непосредственно граничат друг с другом, Красненский район территориально отдален от них и расположен на востоке области (рис 1). Коэффициент корреляции Спирмена между матрицами генетических и географических расстояний составляет $\rho = 1,00$ ($p = 0,03$).

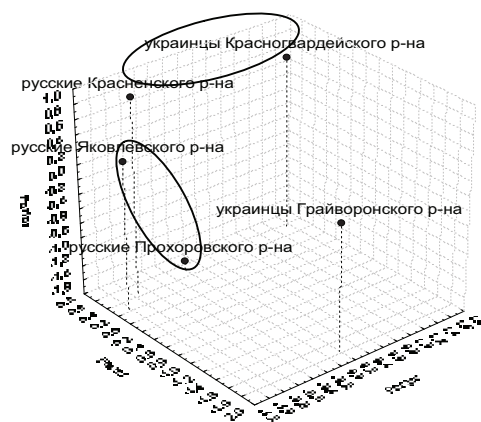


Рис. 3. Расположение в пространстве трех главных факторов пяти популяций Белгородской области (ось X – первый фактор, ось Y – второй фактор, ось Z – третий фактор) (по частотам 16 гаплогрупп Y-хромосомы)

Анализ генетических соотношений пяти районных популяций с русским и украинским населением Белгородской области показал дифференцировку рассматриваемых районов на два кластера (рис.3). Первый – «северо-западный», включающий Яковлевский и Прохоровский районы Белгородской области, второй – «северо-восточный», представлен Красненским и Красногвардейским районами области. Генетически отдаленным от этих популяций оказался Грайворонский район, территориально расположенный на юго-западе области.



Рис. 4. Территориальное расположение пяти изучаемых районов Белгородской области (овалом обведены популяции, которые формируют кластеры при кластерном анализе, многомерном шкалировании и факторном анализе)

Такое объединение популяций обнаруживается всеми методами многомерной статистики – кластерным анализом, многомерным шкалированием, факторным анализом, что подтверждает реальность выявленных кластеров. Следует отметить, что выявленная подразделенность популяций Белгородской области соответствует их реальному географическому положению (рис. 4).

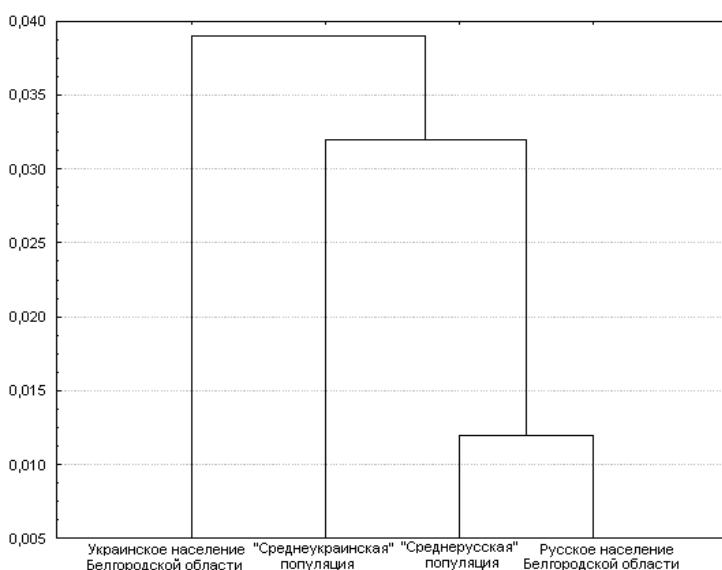


Рис. 7. Дендрограмма генетических соотношений русского и украинского населения Белгородской области со «среднерусской» и «среднеукраинской» популяциями (построена методом Уорда по частотам 13 гаплогрупп Y-хромосомы)



Изучение положения русского и украинского населения Белгородской области в системе русского и украинского генофондов было проведено на основании собственных данных о распределении частот 13 гаплогрупп Y-хромосомы среди населения Белгородской области и литературных данных по частотам этих же гаплогрупп в «среднерусской» и «среднеукраинской» популяциях. Установлено, что русское население Белгородской области имеет минимальные генетические расстояния со «среднерусской» популяцией. Украинское население Белгородской области, как и «среднеукраинская» популяция генетически удалены от них (рис. 5). Сходные результаты были получены и по другим системам генетических маркеров [14].

Выводы

1. Дана характеристика структуры генофонда русских и украинских популяций Белгородской области (5 популяций, 403 человека) по данным о распределении частот 66 аллелей семи высоковариабельных микросателлитных локусов Y-хромосомы.
2. Генетическая дифференциация населения Белгородской области по данным о микросателлитном полиморфизме составляет 0,66, что выше аналогичных показателей по аутосомным ДНК ($d = 0,006$) и иммунобиохимическим ($d = 0,007$) маркерам.
3. Популяции Белгородской области дифференцируются на два кластера – «северо-западный» и «северо-восточный», в соответствии с географическими расстояниями между ними.
4. Русское население Белгородской области имеет минимальные генетические расстояния со «среднерусской» популяцией, а украинское население Белгородской области, как и «среднеукраинская» популяция генетически удалены от них.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России” (государственный контракт №02.740.11.0496 “Генетические факторы мультифакториальных заболеваний человека”).

Литература

1. Рычков, Ю.Г. Генофонд и геногеография народонаселения. Генофонд населения России и сопредельных стран. / Под ред. Ю.Г. Рычкова. – СПб.: Наука, 2000. – т.1. – 611 с.
2. Алтухов, Ю.П. Генетические процессы в популяциях. Монография / Ю.П. Алтухов – М.: Наука, 2003. – 431с.
3. Степанов, В.А. Этногеномика населения Северной Евразии. Монография / В.А. Степанов – Томск.: Печатная мануфактура, 2002. – 243 с.
4. Rosser, Z.H. Y-chromosomal diversity in Europe Is Clinal and Influenced Primarily by Geography, Rather than by Language/ Z.H. Rosser, T. Zerjal, M.E. Hurles et al. // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – V.67. – P.1526-1543
5. Semino, O. Origin, Diffusion, and Differentiation of Y-Chromosome Haplogroups E and J: Inferences on the Neolithization of Europe and Later Migratory Events in the Mediterranean Area/ O. Semino, C. Magri, G. Benuzzi et al. // Am. J. Hum. Genet. – 2004. – V. 74. – P.1023-1034
6. Seielstad, M.T. A Novel Y-Chromosome Variant Puts an Upper Limit on the Timing of First Entry into the Americas/ M.T. Seielstad, N. Yuldasheva, N. Singh et al. // Am. J. Hum. Genet. – 2003. – V.73. – P.700-705.
7. Лимборская, С.А. Этногеномика и геногеография народов Восточной Европы / С.А. Лимборская, Э.К. Хуснутдинова, Е.В.Балановская. – М.: Наука, 2002. – 261 с.
8. Балановская, Е.В. Русский генофонд. Взгляд в прошлое / Е.В. Балановская, О.П. Балановский. – М.: Луч, 2006. – 134 с.
9. Седов, В. В. Славяне: историко-археологическое исследование. Монография / В. В. Седов – Москва, 2002. – 628 с.
10. Животовский Л.А. Микросателлитная изменчивость в популяциях человека и методы ее изучения/ Животовский Л.А. // Вестник ВОГиС. – 2006. т.10., №1. – С.74-96
11. Дерябин, В.Е. Многомерные биометрические методы для антропологов. Монография / В.Е. Дерябин – М.: ВИНТИ, 2001. – С. 105-265
12. Чурносков, М.И. Материалы по изучению структуры генофонда русского населения Центральной России/ М.И. Чурносков, В.Ю. Песик, Н.А. Рудых, И.Н. Сорокина,



Л.А. Цапкова, В.С. Ващилин, И.Н. Лепендина, И.К. Аристова, М.С. Жерлицына, Е.В. Балановская // Медицинская генетика.- 2005. – Т.4. №6. С.289.

13. Лепендина, И.Н. Генофонд населения Белгородской области. Распределение иммунобиохимических маркеров генов/ И.Н. Лепендина Е.В. Балановская, М.И. Чурносков // Генетика.- 2008.-т . 44, № 4. – с. 543 – 557

14. Лепендина, И.Н. Генофонд населения Белгородской области. Изучение биохимических маркеров генов в популяциях Украины, Белоруссии и положение белгородской популяции в системе восточнославянского генофонда/ И.Н. Лепендина, , М.И. Чурносков, Л.А. Артаментова, М.А. Ищук, О.В. Тегако, Л.И. Тегако, Е.В. Балановская // Генетика.- 2008.-т . 44, № 4. – с. 548 – 569.

MICROSATELLITE POLYMORPHISM OF Y-CHROMOSOME AND ANALYSIS OF ITS HAPLOTYPE VARIETY AMONG THE POPULATION

I.N. Lependina¹

L.A. Tsapkova¹

E.V. Balanovskaja²

M.I. Churnosov¹

¹ *Belgorod State University*

² *Mediko-genetic centre of science of the Russian Academy of Medical Science*

e-mail: Lependina@bsu.edu.ru

Studying of a genofund of Russian population of the south of the Central Russia is spent to the present works by data about polymorphism of Y-chromosome. Distribution 10 STR markers Y of a chromosome in Russian populations of the south of the Central Russia (on model of the Belgorod region) are studied. By means of standard methods of multidimensional statistics genetic parities between the studied populations of the south of the Central Russia are estimated. The place of a genofund of the population of the south of the Central Russia in system of Russian and an Ukrainian language of genofunds is defined.

Key words: molecular genetic markers, Y-chromosome, STR-polymorphism, methods of multidimensional statistics, a genofund.



УДК: 616-053.1-056.7:575.1/2

ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ НА РАННИХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА

Ю.Б. Гречанина
Е.В. Бугаева
Т.Д. Алиева

*Харьковский специализированный
медико-генетический центр,
кафедра медицинской генетики ХНМУ,
Харьков, Украина*

e-mail: tgc@ukr.net

В статье рассматривается задача исследования клинического эффекта эпигенетической изменчивости на ранних этапах онтогенеза и ее вклад в развитие антенатальной гибели плода. Проведение анализа репродуктивных потерь при сочетании у родителей хромосомного полиморфизма и полиморфизмов генов фолатного цикла позволит разработать индивидуальные меры профилактики таких нарушений, снизить частоту акушерских и генетических осложнений.

Ключевые слова: эпигенетическая изменчивость, онтогенез, антенатальная гибель плода, профилактика.

Введение. Известно, что удельный вес врожденных и наследственных заболеваний не только как причин репродуктивных потерь, но и вообще в патологии человека, чрезвычайно велик. В настоящее время перспективным направлением клинической генетики является разработка индивидуальной первичной (преконцепционной) и вторичной (пренатальной) профилактики врожденной и наследственной патологии на разных этапах раннего онтогенеза: прегаметическом, презиготическом, эмбриональном и фетальном [1, 3, 7].

Доказано, что для нормального индивидуального развития и реализации генетической программы онтогенеза существенное значение имеет эпигенетическая регуляция активности генов, обуславливающих установление и поддержку их дифференциальной экспрессии [2, 5].

Проблема вклада аномальных эпигенетических модификаций генома в нарушение эмбрионального периода онтогенеза, который у человека характеризуется высокой частотой репродуктивных потерь (примерно 60% зигот элиминируется на пре- и ранних постимплантационных этапах развития, а 15-20% беременностей спонтанно прерываются течение 1-го триместра), в последние годы интенсивно изучается ведущими генетиками всего мира [4, 9, 11].

Приоритет в исследовании эпигенетических болезней в Украине принадлежит Харьковской школе клинической генетики, которую возглавляет член-корреспондент АМН Украины, профессор Е.Я. Гречанина. Предыдущие исследования сотрудников Украинского института клинической генетики ХНМУ позволили установить взаимодействие аллельных генов, находящихся в гетерозиготном состоянии, что приводит к унаследованному изменению экспрессии одного из аллелей (парамутации), на примере некоторых метаболических нарушений; связь изменения гетерохроматиновых регионов хромосом и нарушений фолатного цикла с многими фенотипическими проявлениями со сложным механизмом их формирования [6-8, 10]. Это позволило определить спектр эпигенетических болезней в регионе исследования.

Цель работы: определить клинический эффект эпигенетической изменчивости на ранних этапах онтогенеза и ее вклад в развитие антенатальной гибели плода.

Материалы и методы исследования: среди семей, обратившихся в ХСМГЦ в связи с наличием репродуктивных потерь, были отобраны пары с антенатальной гибелью плода в анамнезе. Супругам проводилось соматогенетическое исследование с синдромологическим анализом, анализ родословной; цитогенетическое исследование (G,C-окраска); высокоэффективная жидкостная хроматография аминокислот и гомоцистеина крови; молекулярное исследование полиморфизмов в генах



системы фолатного цикла, факторов свертывания крови, определение урогенитальных инфекций и TORCH-комплекса (методом полимеразной цепной реакции).

Результаты и их обсуждение. Нами проанализированы 2 клинических наблюдения.

Наблюдение 1. Пара П. (супруга 25 лет, супруг 27 лет) была направлена в ХСМГЦ для уточнения диагноза и тактики ведения в связи с отягощенным акушерским анамнезом: I беременность закончилась самопроизвольным абортom (с/а) на малом сроке, II – замерла в сроке 8 недель. Цитогенетическое исследование эмбрионов не проводилось.

Из анамнеза жизни известно, что женщина в детстве страдала тромбоцитопенией неясного генеза, менструации с 13 лет регулярные до 23 лет; в 23 года – произошло учащение цикла (каждые 15 дней длительностью 5 дней), была диагностирована гипофункция яичников, проведено лечение. На момент поступления в ХСМГЦ жалобы отсутствуют, менструальный цикл регулярный (22 дня).

У супруга на момент осмотра жалоб нет, однако из анамнеза жизни известно, что у его первой жены была одна беременность, закончившаяся также с/а на малом сроке.

В фенотипе обоих супругов обращает на себя внимание «мраморность» кожных покровов, признаки мезодермальной дисплазии. Анализ родословной выявил отягощенность множественной сердечно-сосудистой, психо-неврологической и онкопатологией.

На основании данных анамнеза, особенностей фенотипа и анализа родословной у супругов было заподозрено нарушение фолатного цикла. Дифференциальный диагноз проводился с хромосомной патологией.

Результаты дополнительных методов исследования:

	Супруга	Супруг
Кариотип	46, XX, 1qh+, G,C-окраска, 1% хромосомной нестабильности	46, XY, t (6;15)(q27;q14), G,C-окраска, 1% хромосомной нестабильности
ВЭЖХ аминокислот, гомоцистеин крови	в пределах нормы	в пределах нормы
TORCH, микоплазма, хламидия, уреоплазма	отрицательный результат	отрицательный результат
Гены фолатного цикла	полиморфизм 66 A→G (I22M) в гене MTRR в гомозиготном состоянии	полиморфизмы не обнаружены
Факторы свертывания крови	полиморфизмы не обнаружены	полиморфизм R353Q в гене F VII в гетерозиготном состоянии

Таким образом, в данном случае можно предположить, что сочетание хромосомного полиморфизма с дефицитом ферментов фолатного цикла (метионинсинтазы-редуктазы) у жены и сочетание реципроктной транслокации t (6;15)(q27;q14) с дефицитом факторов свертывания крови (F VII) у мужа привело к нарушению репродуктивной функции семьи и антенатальной гибели эмбрионов.

Наблюдение 2. Семья Я. состоит на учете в Харьковском специализированном медико-генетическом центре с 2000г. Обратилась в сроке беременности 4-5 недель в связи с отягощенным анамнезом (самопроизвольный аборт в сроке 6-7 недель). При обращении женщина предъявляла жалобы на периодические боли внизу живота, тошноту. В сроке беременности 9 недель находилась на стационарном лече-



нии в связи с угрозой прерывания беременности. При обследовании у беременной выявлено носительство токсоплазменной инфекции. Проведен курс сохраняющей терапии, а в сроке 16 недель при повторном стационарном лечении проведена санация очагов инфекции. Беременность протекала с признаками материнско-плодовой инфекции, угрозы прерывания беременности, фето-плацентарной недостаточности. Беременная была отнесена к группе высокого акушерского риска по геморрагическим осложнениям, так как при осмотре выявлены фенотипические признаки мезодермальной и соединительно-тканной дисплазии. В сроке гестации 39 недель родился мальчик (путем операции кесарево сечение) с весом 2600,0, выписан домой на 10-е сутки. В возрасте 3-х недель в связи с дефицитом массы тела ребенок госпитализирован в областную детскую больницу. При осмотре: в фенотипе ребенка обращали на себя внимание: долихоцефалическая форма головы, длинный фильтр, широкая спинка носа, телеангиэктазии в области щек, голубые склеры, низко расположенные ушные раковины, короткая грудина, широкое стояние сосков, длинные пальцы кистей, клинодактилия V пальцев стоп, низко расположенное пупочное кольцо, равномерно сниженная толщина подкожно жирового слоя. Ребенок получал докорм адаптированными молочными смесями. В дальнейшем состояние ребенка ухудшилось за счет неврологической симптоматики, сохранились вялость, гиподинамия, гипорефлексия, гипотрофия. Находился в реанимационном отделении, сохранялись метаболические нарушения, неврологическая симптоматика, рвота. Судорог не было. При обследовании у ребенка выявлено повышение 17 КС до 2,5 (N=0,95-1,73); гипоперфузия, отек, компрессия желудочков при проведении нейросонографии. При исследовании свободных аминокислот выявлено повышенное выделение α -аминоадипиновой кислоты с мочой, в крови – снижение глутамина, глицина, аланина, пролина, тирозина, валина, изолейцина, фенилаланина, лейцина, орнитина. В моче выявлен пик недифференцированного вещества. По результатам обследования заподозрена α -аминоадипиновая ацидурия у ребенка.

В связи с выявленной патологией у ребенка с целью преемственной профилактики супруги обследованы в ХСМГЦ. При цитогенетическом исследовании супругов – методом культивирования периферических лимфоцитов – кариотип – 46,XX, G окраска, 2% хромосомной нестабильности, 46,XY, G окраска, 3% хромосомной нестабильности. Полученные результаты биохимического обследования подтвердили носительство супругами ацидурии.

В комплекс преемственной подготовки включена индивидуально подобранная диетотерапия, после проведения которой наступила беременность (III), которая в раннем сроке сопровождалась выраженной слабостью, явлениями сильного токсикоза. В сроке 8-9 недель беременность замерла. При цитогенетическом исследовании методом культивирования клеток ворсин хориона – кариотип – 46,XX(80%)/92,XXXX(20%).

Оценивая данные биохимического исследования супругов и ребенка можно думать о наличии глутаровой ацидурии I типа. В плане преемственной терапии проведена специфическая диетотерапия и витаминотерапия. На фоне проводимой терапии наступила беременность (IV), которая замерла в сроке 6-7 недель. Беременность также протекала с выраженными явлениями раннего токсикоза. При цитогенетическом исследовании ворсин хориона – кариотип – mos 45, X [5]/ 45,XX, -18[3] /46,XX [12].

Учитывая данные анамнеза, дополнительных методов исследования, фенотипические признаки ребенка с α -аминоадипиновой ацидурией, можно думать о наличии у ребенка хромосомной болезни. Учитывая наличие двух последующих плодов с мозаичными вариантами хромосомной патологии, имеет место вредное влияние на ранней стадии деления зиготы (нельзя исключить воздействие ионизирующей радиации и инфекции).

Данный случай может свидетельствовать о нарушении компактизации/ декомпактизации хроматина вследствие влияния вредных внешних факторов (инфек-

ция, радиация). Доза радиации привела к нарушению функции генома и способствовала возникновению повторного случая мозаичной формы хромосомной патологии.

Выводы. С нашей точки зрения, перспективным направлением в изучении клинического эффекта эпигенетической изменчивости на ранних этапах онтогенеза является проведение корреляционного анализа репродуктивных потерь при сочетании у родителей нарушений компактизации/декомпактизации хроматина и дефицита ферментов фолатного цикла и/или факторов свертывания крови. Это позволит разработать индивидуальные меры профилактики таких нарушений и тем самым добиться снижения частоты репродуктивных потерь и акушерских осложнений.

Литература

1. Богатирьова, Р. В. Генетика репродуктивных втрат / Р. В. Богатирьова, О. Я. Гречанина. – К., 2003. – 206 с.
2. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты / С. Г. Ворсанова, И. Ю. Юров, И. В. Соловьев, Ю. Б. Юров. – М. : Медпрактика-М, 2008. – 300 с.
3. Гречанина, О. Я. Первинна профілактика генетичних дефектів / О. Я. Гречанина // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2001. – № 14. – С. 125–133.
4. Лебедев, И. Н. Эпигенетические модификации генома в эмбриональном периоде онтогенеза человека : автореф. дис...докт. биол. наук: спец. 03.00.15 / И. Н. Лебедев. М., 2008. – 40 с.
5. Назаренко, С. А. Нарушение эпигенетической регуляции активности генов и болезни человека / С. А. Назаренко // Вестник РАМН. – 2001. – № 10. – С. 43–48.
6. Наследственные нарушения обмена серосодержащих аминокислот / Е. Я. Гречанина, Р. Маталон, Ю. Б. Гречанина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 1. – С. 53–61.
7. Неиспользованные возможности пренатальной эхографии: дефекты закрытия нервной трубки – как маркер эпигенетических нарушений / Е. Я. Гречанина, Г. Р. Акопян, Р. Маталон [и др.] // Ультразвукова перинатальна діагностика. – № 22. – 2006. – С. 26–52.
8. Genetic Polymorphisms of Methylenetetrahydrofolate Reductase, Methionine Synthase Reductase, and Reduced Folate Carrier-1 in a High Neural Tube Defect Risk Population / E. Y. Grechanina, R. K. Matalon, B. B. Holmse [et al.] // J. Inherit. Metab. Dis. – 2007. – Vol. 30 (1). – P. 30.
9. Scriver, C. R. After the genome – the phenome? / C. R. Scriver // J. Inherit. Metab. Dis. – 2004. – Vol. 27 (3). – P. 305–317.
10. Search for phenol- and genotypical conformities in folate cycle defects beyond the usual genetics / O. Ya. Grechanina, R. V. Bogatireva, Matalon R. [et al.] // Journal of Inherited Metabolic Disease. – Vol. 31. – 2008. – P. 11.
11. Ulrey, C. L. The impact of metabolism on DNA methylation / C. L. Ulrey, L. Liu, L. G. Andrews, T. O. Tollefsbol // Hum. Mol. Genet. – 2005. – Vol. 14. – P. 139–147.

THE STUDY OF CLINICAL EFFECT OF EPIGENETIC VARIABILITY IN EARLY STAGES OF ONTOGENESIS

J. B. Grechanina
H. V. Bugayova
T. D. Alieva

*Kharkov Special Medical
 Genetical Center,
 Kharkov National Medical
 University*

e-mail: mgc@ukr.net

In the article deals with the study of clinical effect of epigenetic variability in the early stages of ontogenesis and its contribution in the development of antenatal fetal death. Analysis of reproductive losses in conjunction with parental chromosomal polymorphism and polymorphisms of genes folate cycle will develop individual action to prevent such violations, reduce the frequency of obstetric and genetic complications.

Key words: epigenetic variability, ontogenesis, antenatal fetal death, prevention.



АНАЛИЗ ГАПЛОГРУПП Y-ХРОМОСОМЫ В ВОСТОЧНОСЛАВЯНСКОМ ГЕНОФОНДЕ

И.Н. Лепендина¹

Л.А. Цапкова¹

Е.В. Балановская²

М.И. Чурносов¹

¹ *Белгородский
государственный
университет*

² *Медико-генетический научный
центр РАМН*

e-mail: Lependina@bsu.edu.ru

В рамках работы впервые изучен генофонд коренного русского и украинского населения Белгородской области по данным о полиморфизме Y-хромосомы. Установлены основные гаплогруппы, являющиеся основой мужского генофонда белгородской популяции. Проведен филогенетический анализ и рассчитан возраст основных гаплогрупп Y-хромосомы, характерных для населения области.

Ключевые слова: полиморфизм Y-хромосомы, гаплогруппа, гаплотип, филогенетический анализ, генофонд населения, ДНК-маркеры

Введение. Исследования, связанные с анализом происхождения и эволюционной истории популяций человека, в настоящее время являются наиболее актуальными в популяционной генетике. Данные о структуре генофондов современных популяций могут отражать основные микроэволюционные процессы в историческом прошлом этих популяций [1, 2].

Одним из подходов в изучении генетической структуры популяций человека является анализ гаплогрупп Y-хромосомы. Благодаря своим генетическим свойствам – гаплоидность, передача по отцовской линии, отсутствие рекомбинаций, Y-хромосома зарекомендовала себя как высокоперспективный маркер и широко используется в популяционно-генетических исследованиях. При отсутствии рекомбинаций и небольшой эффективной численности Y-хромосома в большей степени, чем аутосомы и мтДНК, подвержена эффектам генетического дрейфа и характеризуется большей степенью популяционной вариабельности, что приводит к высокому уровню географической дифференциации, которая может быть использована для исследования миграционных событий в истории тех или иных народов.

Полиморфизм Y-хромосомы широко изучен во многих мировых популяциях [3, 4, 5, 6]. В настоящее время идет активное накопление информации по маркерам Y-хромосомы в различных расово-этнических группах как в пределах России, так и в странах ближнего зарубежья [7, 8]. Тем не менее, полиморфизм Y-хромосомы недостаточно изучен как в популяциях русских, так и у восточных славян в целом. Имеется лишь незначительное количество работ, посвященных этому вопросу.

Изучение населения Белгородской области является особо актуальным, так как, во-первых, территория современной Белгородской области представляет южные районы исконного ареала русского народа, а сам город Белгород с окружающими его поселениями был основан в XVI в. в составе оборонительной черты у южной границы Руси. Во-вторых, популяция Белгородской области, территориально расположенная на стыке России и Украины, в XVI-XVII вв. формировалась под значимым влиянием как русского, так и украинского этносов. В-третьих, до настоящего времени практически не изучены особенности полиморфизма Y-хромосомы в русских популяциях, располагающихся в смежных областях расселения восточнославянских народов, не оценивалось их место в системе восточнославянского генофонда. Таким образом, Белгородская область может служить адекватной моделью для изучения генофонда двух основных восточнославянских групп – русских и украинцев.

В генофонде восточных славян представлены различные по времени и месту происхождения гаплогруппы Y-хромосомы, которые являются результатом миграций

различных этнических групп в историческом прошлом [3, 7, 8, 9]. Поэтому анализ гаплогрупп в генофонде восточных славян необходим для понимания процессов этногенеза и расселения современного человека на планете.

Объекты и методы исследования. В рамках данной работы проведено изучение генетической структуры русских и украинских популяций по данным о полиморфизме Y-хромосомы – рассмотрено 20 диаллельных маркеров (M1 (YAP), M9, M17, M46 (Tat), M70, M78, M170, M172, M173, M178, M201, M223, M231, M242, M253, M269, 12F2, P37, P43, 92R7).

Моделью исследования послужило русское и украинское население Белгородской области Российской Федерации. Географически эту область относят к южной части Центральной России. Территориально область располагается на границе с Украиной (Сумской и Харьковской областями), с севера и северо-запада – с Курской областью, а с востока – с Воронежской. Территория Белгородской области входит в исторический ареал расселения восточных славян, однако ее население формировалось под действием разнонаправленных миграционных волн как русских, так и украинцев, что делает ее привлекательной моделью для изучения.

Общий объем генетически изученной выборки составил 403 человека, из которых 350 коренных русских жителей проживающих в Яковлевском (140 человек), Прохоровском (114 человек), Красненском (96 человек) районах и 53 коренных украинского жителя, проживающих в Красногвардейском (33 человека) и Грайворонском районах Белгородской области (20 человек). Выборка формировалась из неродственных лиц (до третьей степени родства), все предки которых (на глубину не менее трех поколений по мужской линии) относятся к русскому или украинскому этносу и происходят из данной популяции. Забор образцов крови проводился согласно международным стандартам с письменного согласия обследуемых и под контролем Этической комиссии ГУ МГНЦ РАМН.

Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8-9 мл, взятая из локтевой вены обследуемого. ДНК выделяли из периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции.

В соответствии с классификацией гаплогрупп предложенной Консорциумом по исследованию Y-хромосомы (The Y-Chromosomal Consortium, 2002) нами изучен полиморфизм 20 диаллельных локусов нерекомбинирующей части Y-хромосомы: M1 (YAP), M9, M17, M46 (Tat), M70, M78, M170, M172, M173, M178, M201, M223, M231, M242, M253, M269, 12F2, P37, P43, 92R7. Выбор именно этой панели маркеров обусловлен их информативностью для изучения восточнославянских генофондов. Генотипирование диаллельных маркеров осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующего ПДРФ-анализа фрагментов ДНК в агарозном геле, либо непосредственным разделением продуктов с помощью аллель-специфичной ПЦР.

Статистический анализ. Для расчета частот генов, генного разнообразия, генетической дифференциации популяций были использованы стандартные статистические методы [10]. Ожидаемую гетерозиготность, индекс разнообразия гаплотипов (D_{hg}) рассчитывали по Nei.

Филогенетические взаимоотношения микросателлитных гаплотипов внутри гаплогрупп и их разнообразие выявляли путем построения филогенетических деревьев по методу медианных сетей с использованием программы Network 4.0.

Оценку времени, за которое было генерировано наблюдаемое разнообразие гаплотипов в гаплогруппах, оценивали двумя методами: 1) на основании средних квадратных различий в числе повторов по каждому локусу между всеми хромосомами и гаплотипом-основателем, 2) с помощью оценки генетической дистанции ρ , рассчитываемой как среднее число мутационных шагов от гаплотипа-основателя ко всем остальным гаплотипам в составе медианной сети. Время дивергенции популяций рассчитывали с использованием T_D -статистики [10].

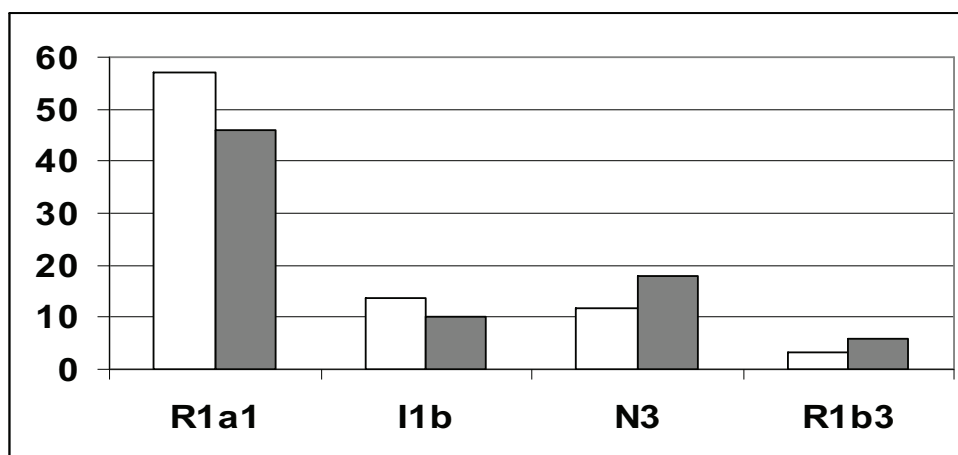
Попарное сравнение популяций по частотам аллелей локусов проводили с помощью критерия χ^2 . Генетические характеристики разнообразия популяций оценивались при помощи коэффициента генной дифференциации (G_{ST}) [10].

Результаты и обсуждение. Анализ распределения гаплогрупп Y-хромосомы у коренного русского и украинского населения Белгородской области. В результате изучения распределения гаплогрупп Y-хромосомы у населения Белгородской области выявлено 16 гаплогрупп. Их частоты составили: R1a1 – 55,82%, I1b – 14,64%, N3 – 10,92%, I1a – 4,23%, R1b3 – 2,98%, J2 – 2,48%, E3b1 – 2,48%, R1 – 1,74%, K2 – 0,99%, N2 – 0,74%, I1c – 0,50%, J – 0,50%, D и E – 0,50%, G – 0,50%, K – 0,25%, Q – 0,23%.

У русского населения области были установлены все 16 указанных гаплогрупп. Выше однопроцентного порога встречались 9 гаплогрупп – R1a1, I1b, N3, I1a, R1b3, J2, R1, K2, E3b1, из которых наиболее частыми оказались 3 гаплогруппы R1a1 (57,14%), I1b (13,72%), N3 (11,71%). Частота остальных гаплогрупп N2, I1c, J, Q, D и E, G, K не достигала 1%-го уровня. У украинцев было обнаружено 10 гаплогрупп – R1a1, R1, R1b3, N2, N3, I1a, I1b, J2, D, E, E3b1. Самыми частыми оказались 4 гаплогруппы – R1a1 (47,17%), I1b (20,75%), E3b1 (11,32%), N3 (5,66%).

Сравнивая вариабельность частот аллелей у русского и украинского населения Белгородской области с данными по русскому генофонду, можно выделить следующие особенности.

Во-первых, частоты гаплогрупп R1a1 и I1b среди русского населения Белгородской области достоверно выше среднерусских показателей ($p < 0,05-0,001$), а распределение гаплогрупп N3 и R1b3 – ниже среднерусских значений ($p < 0,05-0,001$). Концентрация гаплогрупп I1a, J2, E3b1 у русских Белгородской области соответствовала их средним частотам в русских популяциях (рис.1).



□ русское население Белгородской области ■ «среднерусская» популяция

Рис. 1. Средние частоты ряда гаплогрупп Y-хромосомы среди русского населения и населения Белгородской области

Во-вторых, у русского населения Белгородской области выявлен тренд повышения частот гаплогруппы E3b1 и снижения концентрации гаплогруппы R1b3 с запада на восток.

В-третьих, русское и украинское население Белгородской области по частотам гаплогрупп Y-хромосомы не отличается, за исключением гаплогруппы E3b1, концентрация которой у украинцев (11,32%) оказалась достоверно ($p < 0,001$) на порядок выше, чем у русских (1,14%).

Генетическая дифференциация населения Белгородской области по маркерам Y-хромосомы.

При исследовании генного разнообразия белгородской популяции установлено, что средний уровень генной дифференциации русского населения Белгородской

области, оцененный по данным о частотах 16 гаплогрупп Y- хромосомы, составил $G_{ST} \cdot 10^2 = 0,78$, а по данным о частотах 63 аллелей 7 STR локусов Y- хромосомы – $G_{ST} \cdot 10^2 = 0,66$. Таким образом, по данным двух систем (SNP и STR) Y-хромосомы получены примерно одинаковые значения уровня генной дифференциации белгородской популяции, что гораздо выше уровня генетического разнообразия полученного как по аутосомным ДНК маркерам $d=0,006$ так и по иммуно-биохимическим маркерам $d = 0,007$ [13, 14].

Для оценки степени значимости гетерогенности генофонда русского населения Белгородской области в системе русского генофонда, мы сравнили уровень генетической дифференциации русского населения с генетической изменчивостью всего русского народа. В связи с тем, что в доступной нам литературе имеются данные о генетической гетерогенности русского народа по SNP маркерам Y-хромосомы, оцененной лишь с использованием показателя генетических расстояний (d) [8], для такого сравнительного анализа мы тоже произвели расчет генетических расстояний между изученными популяциями Белгородской области через показатель (d). Средние генетические расстояния по гаплогруппам Y-хромосомы в общерусском генофонде составили $d=0,136$, а гетерогенность русского населения Белгородской области по нашим данным – $d=0,022$. Итак, как видно, уровень генной дифференциации русского населения Белгородской области по SNP маркерам Y-хромосомы ниже дифференциации русского генофонда в целом. Однако разнообразие русского населения Белгородской области, которое охватывает небольшой круг достаточно близко расположенных популяций, и представляет собой лишь небольшую часть всего русского народа, оказалось весьма существенным – на популяции Белгородской области приходится около 20% всего разнообразия русского генофонда. Аналогичные данные были получены нами ранее по иммуно-биохимическим маркерам. Было установлено, что на популяции юга Центральной России приходится около 25% всего разнообразия русского генофонда.

Выполненный нами сравнительный анализ генетической изменчивости русского населения Белгородской области с использованием различных систем генетических маркеров показал, что гетерогенность русского населения области, оцененная по SNP маркерам Y-хромосомы ($d=0,022$), существенно выше (в 3 раза) аналогичного показателя, полученного как по аутосомным ДНК маркерам $d=0,006$, так и по иммуно-биохимическим маркерам $d=0,007$. В русском генофонде средние генетические расстояния по SNP маркерам Y-хромосомы $d = 0,136$ также существенно выше, чем по иммуно-биохимическим маркерам $d=0,013$ [8, 12].

Филогенетический анализ микросателлитных гаплотипов внутри гаплогрупп.

Филогенетические взаимоотношения микросателлитных гаплотипов внутри гаплогрупп и их разнообразие выявляли путем построения филогенетических деревьев по методу медианных сетей с использованием программы Network 4.0. Медианные сети строили для шести основных гаплогрупп, характерных для русского и украинского населения Белгородской области в целом – I1a, I1b, J2, N3, R1a1, R1b3. С целью получения наиболее адекватной картины эволюционных взаимоотношений между гаплотипами в гаплогруппах медианные сети строили по собственным и доступным нам литературным данным.

На рис. 2 представлена медианная сеть самой распространенной среди населения Белгородской области гаплогруппы R1a1. Данная гаплогруппа характеризуется высокими показателями гаплотипического разнообразия.

Медианная сеть гаплогруппы R1a1 имеет сложную структуру с множеством ретикуляций и характеризуется накоплением отдельных гаплотипов. Предполагаемый предковый гаплотип данной гаплогруппы (на рисунке обозначен стрелкой) имеет аллельную структуру 11/14-12-25-11-11-13-16 (для DYS385a/b-388-390-391-392-393-19 соответственно). Характерны высокая частота гаплотипа-основателя и его минимальное среднее расстояние (по числу мутационных шагов) от других гаплотипов в выборке.

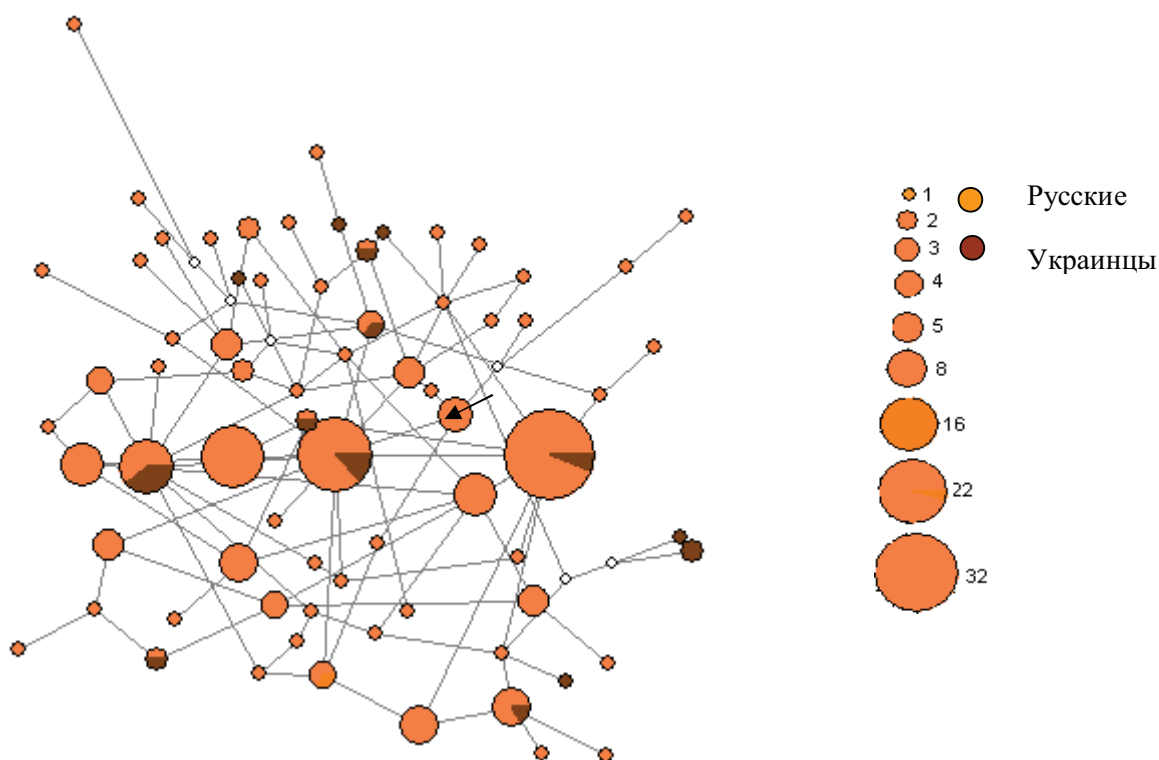


Рис. 2. Медианная сеть микросателлитных гаплотипов гаплогруппы R1a1 у русского и украинского населения Белгородской области

Оценка возраста гаплогрупп

Оценку возраста проводили для шести основных гаплогрупп (R1a1, I1b, N3, I1a, R1b3, J2), выявленных у населения Белгородской области по собственным данным, а также по собственным вместе с мировыми данными. Оценку проводили двумя методами: 1) на основании средних квадратичных различий в числе повторов по каждому локусу между всеми хромосомами и гаплотипом-основателем, 2) с помощью оценки генетической дистанции ρ рассчитываемой как среднее число мутационных шагов от гаплотипа-основателя ко всем остальным гаплотипам в составе медианной сети. Частоту мутаций микросателлитных локусов в обоих случаях определяли как равную $6,9 \cdot 10^{-4}$ на локус за 25 лет. При расчете возраста гаплогрупп с помощью ρ основывались на том, что для системы из семи микросателлитных локусов генетическому расстоянию $\rho = 1$ соответствует время, равное 5176 годам (пересчет выбранного темпа мутирования на одну мутацию). Из-за отсутствия в мировых данных в аллельной композиции гаплотипов локуса DYS385a/b для гаплогрупп I1b, I1a, R1b3 и локуса DYS388 для гаплогруппы N3, для этих гаплогрупп оценку возраста проводили на основании панели из шести локусов, и в соответствии с этим пересчет темпа мутирования на одну мутацию в данном случае оказался равным 6039 годам. Оценки возраста шести основных гаплогрупп, выявленных у населения Белгородской области, представлены в таблице.

По полученным нами результатам наиболее молодыми являются гаплогруппы R1a1, I1b, N3, I1a, R1b3. Наиболее древней оказалась гаплогруппа J2. Оценки возраста гаплогрупп I1a, I1b, R1b3, полученные по собственным данным, оказались несколько выше аналогичных оценок с включением мировых. Следует отметить, что расчеты по суммарному набору данных более точны, так как более правильно отражают общее гаплотипическое разнообразие в пределах гаплогрупп, что приводит к уточнению возраста. В небольшом наборе данных происходит накопление отдельных гаплотипов с частотой, не характерной для всего мирового разнообразия, что может завь-



шать среднее отличие повторов от предкового гаплотипа и увеличивать возраст гаплогрупп. В связи с этим необходимо отметить, что датировку возраста гаплогруппы J2 следует рассматривать с осторожностью, так как расчеты производились на ограниченном наборе данных, из-за отсутствия в доступной нам литературе информации о мировом разнообразии гаплотипов в пределах гаплогруппы J.

Таблица

Оценка возраста шести основных гаплогрупп белгородской популяции

Гаплогруппа	Время генерации разнообразия в гаплогруппах, тыс. лет.			
	по Zhivotovsry et al., 2004		по Forster et al., 1996, 2000	
	Собственные данные	Собственные, вместе с мировыми	Собственные данные	Собственные, вместе с мировыми
R1a1	9,55±3,07	11,44±3,87	9,38±2,64	10,76±2,45
I1b	10,62±3,24	6,74±2,45	9,80±1,99	5,14±1,26
N3	8,63±2,61	9,52±1,92	10,35±3,07	9,08±2,22
I1a	11,99±2,31	9,00±3,19	11,87±2,81	7,38±1,91
R1b3	18,12±4,60	12,72±3,06	14,73±3,96	11,19±3,07
J2	25,36±7,44	–	24,47±7,56	–

Оценки времени происхождения гаплотипического разнообразия внутри гаплогрупп, полученные в нашем исследовании в целом близки к оценкам возраста гаплогрупп по данным других авторов. Лишь для гаплогруппы R1a1 полученная нами оценка возраста оказалась несколько ниже датировок, приводимых другими авторами.

Выводы.

1. Дана характеристика структуры генофонда русских и украинских популяций Белгородской области (5 популяций, 403 человека) по данным о распределении частот 16 гаплогрупп.

2. Генетическая дифференциация населения Белгородской области по гаплогруппам Y-хромосомы ($d=0,022$) выше аналогичных показателей по аутосомным ДНК ($d = 0,006$) и иммунно-биохимическим ($d=0,007$) маркерам.

3. Оценки времени накопления генетического разнообразия и времени дивергенции этносов для большинства гаплогрупп восходят к эпохе мезолита.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России” (государственный контракт №02.740.11.0496 “Генетические факторы мультифакториальных заболеваний человека”).

Литература

1. Рычков, Ю.Г. Генофонд и геногеография народонаселения. Генофонд населения России и сопредельных стран. / Под ред. Ю.Г. Рычкова. – СПб.: Наука, 2000. – т.1. – 611 с.
2. Алтухов, Ю.П. Генетические процессы в популяциях. Монография / Ю.П. Алтухов–М.: Наука, 2003. – 431с.
3. Степанов, В.А. Этногеномика населения Северной Евразии. Монография / В.А. Степанов – Томск.: Печатная мануфактура, 2002. – 243 с.
4. Rosser, Z.H. Y-chromosomal diversity in Europe Is Clinal and Influenced Primarily by Geography, Rather than by Language/ Z.H. Rosser, T. Zerjal, M.E. Hurles et al. // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – V.67. – P.1526-1543
5. Semino, O. Origin, Diffusion, and Differentiation of Y-Chromosome Haplogroups E and J: Inferences on the Neolithization of Europe and Later Migratory Events in the Mediterranean Area/ O. Semino, C. Magri, G. Benuzzi et al. // Am. J. Hum. Genet. – 2004. – V. 74. – P.1023-1034
6. Seielstad, M.T. A Novel Y-Chromosome Variant Puts an Upper Limit on the Timing of First Entry into the Americas/ M.T. Seielstad, N. Yuldasheva, N. Singh et al. // Am. J. Hum. Genet. – 2003. – V.73. – P.700-705.



7. Лимборская, С.А. Этногеномика и геногеография народов Восточной Европы / С.А. Лимборская, Э.К. Хуснутдинова, Е.В.Балановская. – М.: Наука, 2002. – 261 с.
8. Балановская, Е.В. Русский генофонд. Взгляд в прошлое / Е.В. Балановская, О.П. Балановский. – М.: Луч, 2006. – 134 с.
9. Седов, В. В. Славяне: историко-археологическое исследование. Монография / В. В. Седов – Москва, 2002. – 628 с.
10. Животовский Л.А. Микросателлитная изменчивость в популяциях человека и методы ее изучения / Животовский Л.А. // Вестник ВОГиС. – 2006. т.10., №1. – С.74-96.
11. Дерябин, В.Е. Многомерные биометрические методы для антропологов. Монография / В.Е. Дерябин. – М.: ВИНТИ, 2001. – С. 105-265
12. Чурносов, М.И. Материалы по изучению структуры генофонда русского населения Центральной России/ М.И. Чурносов, В.Ю. Песик, Н.А. Рудых, И.Н. Сорокина, Л.А. Цапкова, В.С. Ващилин, И.Н. Лепендина, И.К. Аристова, М.С. Жерлицына, Е.В. Балановская // Медицинская генетика. – 2005. – Т.4. №6. С.289.
13. Лепендина, И.Н. Генофонд населения Белгородской области. Распределение иммунобиохимических маркеров генов/ И.Н. Лепендина Е.В. Балановская, М.И. Чурносов // Генетика. – 2008. – т. 44, № 4. – с. 543 – 557.
14. Лепендина, И.Н. Генофонд населения Белгородской области. Изучение биохимических маркеров генов в популяциях Украины, Белоруссии и положение белгородской популяции в системе восточнославянского генофонда/ И.Н. Лепендина, М.И. Чурносов, Л.А. Артаментова, М.А. Ищук, О.В. Тегако, Л.И. Тегако, Е.В. Балановская // Генетика. – 2008. – т. 44, № 4. – с. 548 – 569.

THE ANALYSIS OF HAPLOGROUP Y–CHROMOSOMES IN AN EAST SLAVIC GENOFOND

I.N. Lependina¹

L.A. Tsapkova¹

E.V. Balanovskaja²

M.I. Churnosov¹

¹*Belgorod State University*

²*Mediko-genetic centre of science
of the Russian Academy
of Medical Science*

e-mail: Lependina@bsu.edu.ru

Within the limits of work the genofund of radical Russian and the Ukrainian population of the Belgorod region by data about polymorphism of a Y-chromosome for the first time is studied. The cores, being a basis of a man's genofund of the Belgorod population are established. The phylogenetic analysis is carried out and the age of the cores haplogroups Y-chromosomes, characteristic for the area population is calculated.

Key words: polymorphism of Y-chromosome, haplogroup, the phylogenetic analysis, a population genofund, DNA-markers.



ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ

УДК 314.14 – 053.8 (470.325) : 616.3

МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ: ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЧИСЛЕННОСТИ И СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ТРУДОСПОСОБНОГО И ПЕНСИОННОГО ВОЗРАСТА ОТ ВСЕХ ПРИЧИН И ОТ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ В 1990 – 2008 ГОДАХ

Т.В. Дмитриева
В.Н. Дмитриев
А.А. Дерюшев

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail:tdmitrieva1@mail.ru

Установлено, что на фоне неблагоприятной медико-демографической ситуации за период 1990 – 2008 гг. увеличился уровень общей смертности взрослого населения Белгородской области на 14,5%, в том числе по классу болезней органов пищеварения на 53,5%. За период 1990 – 2008 гг. уровень общей смертности в трудоспособном возрасте увеличился на 11,4%, а от болезней органов пищеварения на 150%.

Ключевые слова: Белгородская область, болезни органов пищеварения, смертность.

Проанализирована медико-демографическая ситуация в Белгородской области в 1990 – 2008 гг. по таким базисным показателям, как численность, состав и смертность населения региона. Изучена динамика показателей численности населения, в том числе в трудоспособном возрасте (16 – 59 лет мужчины и 16 – 54 лет женщины) и старше трудоспособного возраста (старше 60 лет мужчины и 55 лет женщины), а также коэффициентов смертности населения общих (умершие от всех причин) и от болезней органов пищеварения из расчета на 100 000 населения по данным за 1990, 2000, 2005 и 2008 гг. [1-5].

Таблица 1

**Численность населения и коэффициенты его смертности
в Белгородской области в 1990 – 2008 гг.**

Год	Численность населения, человек	Темп роста или убыли, %	Общий коэффициент смертности населения	Темп роста или убыли, %	Коэффициент смертности населения от болезней органов пищеварения	Темп роста или убыли, %	Удельный вес умерших от болезней органов пищеварения, %
1	2	3	4	5	6	7	8
Все население							
1990	1392730	-	1286,0	-	26,9	-	2,1
2000	1504346	+ 8,0	1548,3	+ 20,4	32,6	+ 21,2	2,1
2005	1511522	+ 0,5	1598,9	+3,3	43,1	+ 32,2	2,7
2008	1519137	+0,5	1473,1	-7,9	41,3	-4,2	2,8



Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Население трудоспособного возраста							
1990	755682	-	485,8	-	14,7	-	3,0
2000	852316	+ 12,8	581,5	+ 19,7	25,0	+ 70,1	4,3
2005	931682	+ 9,3	615,3	+ 5,8	37,4	+ 49,6	6,1
2008	946310	+1,6	541,2	-12,0	36,7	-1,9	6,8

Общая численность постоянного населения в регионе медленно увеличивалась от 1 млн. 392,7 тыс. в 1990 г. до 1 млн. 504,3 тыс. в 2000 г. (на 8%), до 1 млн. 511,5 тыс. в 2005 г. (темп роста 0,5%), до 1 млн. 519,1 тыс. человек в 2008 г. (темп роста 0,5%) (табл. 1).

С 1990 по 2008 год численность населения трудоспособного возраста возросла с 755682 до 946310 человек (прирост на 25,2%) и старше трудоспособного возраста с 316701 до 348621 человек (прирост на 10,1%). Удельный вес населения трудоспособного возраста в общей популяции региона увеличился от 54,3 % в 1990 г. до 62,3% в 2008 г., старше трудоспособного возраста от 22,8 до 22,9% (табл. 2).

Таблица 2

**Соотношение величин коэффициентов смертности населения
в Белгородской области в 1990 – 2008 гг.**

Год	Удельный вес населения трудоспособного возраста, % от общей численности	Общие коэффициенты смертности			Коэффициенты смертности от болезней органов пищеварения		
		всего населения	населения трудоспособного возраста	соотношение показателей	всего населения	населения трудоспособного возраста	соотношение показателей
1990	54,3	1286,0	485,8	2,6 : 1	26,9	14,7	1,8 : 1
2000	56,7	1548,3	581,5	2,7 : 1	32,6	25,0	1,3 : 1
2005	61,6	1598,9	615,3	2,6 : 1	43,1	37,4	1,2 : 1
2008	62,3	1473,1	541,2	2,7 : 1	41,3	36,7	1,1 : 1

Общий коэффициент смертности всего населения увеличился от 1286,0 в 1990 г. до 1548,3 в 2000 г. (на 20,4%), до 1598,9 в 2005 г. (темп роста 3,3%), уменьшился до 1473,1 в 2008 г. (темп убыли 7,9%); в целом за 1990 – 2008 гг. увеличился на 14,5% (табл. 2-3).

Таблица 3

**Показатели численности и смертности населения в Белгородской области
за 2008 г. в сравнении с 1990 г.**

Показатели	1990	2008	Темп роста или убыли	
	абс. число	абс. число	абс. число	%
Все население, человек	1392730	1519137	+126407	+9,1
Число умерших от всех причин смерти на 100 тыс. человек населения	1286,0	1473,1	+187,1	+14,5
Число умерших от болезней органов пищеварения на 100 тыс. человек населения	26,9	41,3	+14,4	+53,5
Население трудоспособного возраста, человек	755682	946310	+190628	+25,2
Число умерших от всех причин смерти на 100 тыс. человек населения трудоспособного возраста	485,8	541,2	+55,4	+11,4
Число умерших от болезней органов пищеварения на 100 тыс. человек населения трудоспособного возраста	14,7	36,7	+22,0	+150,0

Коэффициент смертности всего населения от болезней органов пищеварения увеличился от 26,9 в 1990 г. до 32,6 в 2000 г. (на 21,2%), до 43,1 в 2005 г. (темп роста 32,2%), уменьшился до 41,3 в 2008 г. (темп убыли 4,2%); за 1990 – 2008 гг. увеличился на 53,5%. Удельный вес умерших от болезней органов пищеварения увеличился от 2,1% в 1990 и 2000 гг., до 2,7% в 2005 г., составил 2,8% в 2009 г. (табл. 2 – 3).

Общий коэффициент смертности населения трудоспособного возраста увеличился от 485,8 в 1990 г. до 581,5 в 2000 г. (на 19,7%), до 615,3 в 2005 г. (темп роста 5,8%), уменьшился до 541,2 в 2008 г. (темп убыли 12%); с 1990 по 2008 г. увеличился на 11,4%.

Коэффициент смертности населения трудоспособного возраста от болезней органов пищеварения увеличился от 14,7 в 1990 г. до 25,0 в 2000 г. (на 70,1%), до 37,4 в 2005 г. (темп роста 49,6%), уменьшился до 36,7 в 2008 г. (темп убыли 1,9%); с 1990 по 2008 г. увеличился на 150% (табл. 2, 3).

Удельный вес умерших от болезней органов пищеварения в трудоспособном возрасте увеличился от 3,0% в 1990 г. до 4,3% в 2000 г., до 6,1% в 2005 г., до 6,8% в 2008 г. от общего числа умерших. Соотношение коэффициентов смертности от болезней органов пищеварения и общих коэффициентов смертности населения трудоспособного возраста увеличилось от 1/1,8 в 1990 г. до 1/1,1 в 2008 г. (табл. 2, рис. 1).

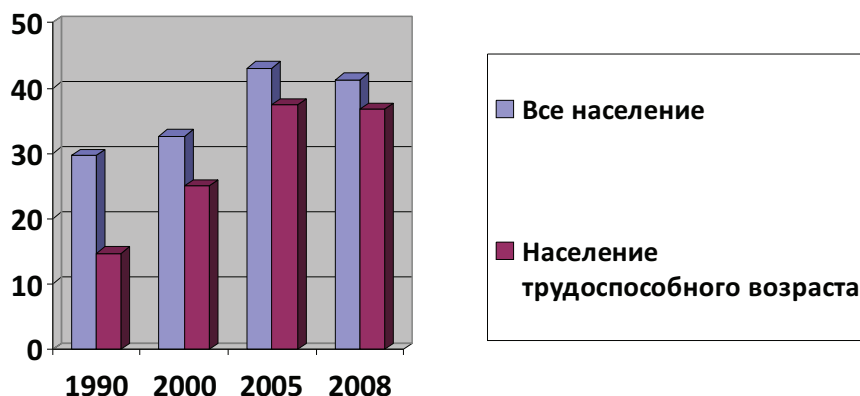


Рис. 1. Коэффициенты смертности населения от болезней органов пищеварения в Белгородской области в 1990 – 2008 гг. (число умерших на 100 тыс. человек соответствующего населения)

Общий коэффициент смертности мужчин трудоспособного возраста увеличился от 784,3 в 1990 г. до 947,9 в 2000 г. (на 20,9%), до 998,7 в 2005 г. (темп роста 5,4%), уменьшился до 878,3 в 2008 г. (темп убыли 12,1%); с 1990 по 2008 гг. увеличился на 11,9% (табл. 4).

Таблица 4

Коэффициенты смертности населения трудоспособного возраста от болезней органов пищеварения с учетом пола в Белгородской области в 1990 – 2008 гг.
(число умерших на 100 тыс. человек населения соответствующего пола и возраста)

Показатели	1990		2000		2005		2008		Отклонение показателей 2008 от 1990, %
	абс. число	абс. число	темп роста или убыли, %	абс. число	темп роста или убыли, %	абс. число	темп роста или убыли, %		
Мужчины									
Умершие от всех причин	784,3	947,9	+ 20,9	998,7	+ 5,4	878,3	-12,1	+11,9	
в том числе от болезней органов пищеварения	23,3	41,2	+ 76,8	59,3	+ 43,9	54,5	-8,1	+133,9	



Женщины								
Умершие от всех причин	172,8	211,4	+ 22,3	227,3	+ 7,5	193,4	-14,9	+11,9
в том числе от болезней органов пищеварения	5,7	8,7	+ 52,6	15,2	+ 74,7	18,3	+20,4	+221,1

Общий коэффициент смертности женщин трудоспособного возраста увеличился от 172,8 в 1990 г. до 211,4 в 2000 г. (на 22,3%), до 227,3 в 2005 г. (темп роста 7,5%), уменьшился до 193,4 в 2008 г. (темп убыли 14,9%); с 1990 по 2008 гг. увеличился в на 11,9% (табл. 4).

Коэффициент смертности мужчин трудоспособного возраста от болезней органов пищеварения увеличился от 23,3 в 1990 г. до 41,2 в 2000 г. (на 76,8%), до 59,3 в 2005 г. (темп роста 43,9%), уменьшился до 54,5 в 2008 г. (темп убыли 8,1%); с 1990 по 2008 гг. увеличился в целом на 133,9%.

Коэффициент смертности женщин трудоспособного возраста от болезней органов пищеварения увеличился от 5,7 в 1990 г. до 8,7 в 2000 г. (на 52,6%), до 15,2 в 2005 г. (темп роста 74,7%), до 18,3 в 2008 г. (темп роста 20,4%); с 1990 по 2008 гг. увеличился в целом на 221,1%.

Смертность мужчин в трудоспособном возрасте от болезней органов пищеварения значительно превысила таковую у женщин: в 4,1 раза в 1990 г., в 4,7 раза в 2000 г., в 3,9 раза в 2005 г. в 3 раза в 2008 г. (табл. 5, рисунок 2).

Таблица 5

Коэффициенты смертности населения трудоспособного возраста от болезней органов пищеварения с соотношением показателей у мужчин и женщин в Белгородской области в 1990 – 2008 гг.
(число умерших на 100 тыс. человек населения соответствующего пола и возраста)

Показатели	1990	2000	2005	2008
Мужчины	23,3	41,2	59,3	54,5
Женщины	5,7	8,7	15,2	18,3
Соотношение показателей (мужчины): (женщины)	4,1 : 1	4,7 : 1	3,9 : 1	3,0 : 1

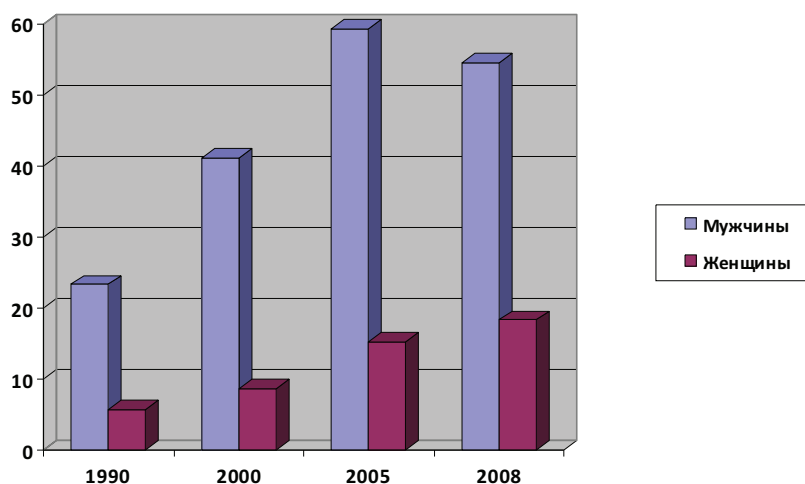


Рис. 2. Коэффициентов смертности мужчин и женщин трудоспособного возраста от болезней органов пищеварения в Белгородской области в 1990 – 2008 гг.
(по данным табл. 5)

В 2008 по сравнению с 2005 г. уменьшился общий коэффициент смертности мужчин трудоспособного возраста на 12,1% и женщин трудоспособного возраста на

14,9%, коэффициента смертности от болезней органов пищеварения мужчин трудоспособного возраста на 8,1%; увеличился коэффициент смертности от болезней органов пищеварения женщин трудоспособного возраста на 20,4%.

Выводы. В 1990 – 2008 гг. в Белгородской области имела место разнонаправленная по значимости динамика развития медико-демографической ситуации: позитивная по показателям численности и состава населения, негативная по показателям уровня смертности населения.

1. За период с 1990 по 2008 г. в регионе увеличилась численность всего населения на 9,1%, в том числе трудоспособного возраста на 25,2% и старше трудоспособного возраста на 10,1%. Доля населения трудоспособного возраста в нем увеличилась от 54,3 до 62,3% и старше трудоспособного возраста от 22,8 до 22,9% .

2. С 1990 по 2008 г. произошло увеличение общего коэффициента смертности на 14,5% всего населения, на 11,4% – населения трудоспособного возраста. В то же время значительно увеличился коэффициент смертности от болезней органов пищеварения всего населения – на 53,5%, и резко населения трудоспособного возраста – на 150%. Увеличился удельный вес умерших от болезней органов пищеварения: во всем населении от 2,1 до 2,8%, в населении трудоспособного возраста от 3 до 6,8%.

Величина коэффициента смертности от болезней органов пищеварения среди мужчин трудоспособного возраста превысила таковую среди женщин в 4,7 раза в 2000 г., в 3 раза в 2008 г.

При этом с 1990 по 2008 г. темп роста коэффициента смертности от болезней органов пищеварения среди женщин трудоспособного возраста оказался в 1,7 раза выше, чем у мужчин и составил 221,1 и 133,9% соответственно. В 2008 г. в Белгородской области отмечалось некоторое улучшение медико-демографической ситуации, в частности по показателям уровня смертности населения трудоспособного возраста от болезней органов пищеварения.

Литература

1. Здравоохранение в России. 2005 : стат. сб. / Федер. служба гос. статистики (Росстат) ; редкол.: А. Е. Суринов [и др.]. – М. : Федер. служба гос. статистики, 2006. – 390 с.
2. Здравоохранение в России. 2007 : стат. сб. / Федер. служба гос. статистики (Росстат) ; редкол.: А. Е. Суринов [и др.]. – М. : Статистика России, 2007. – 355 с.
3. Демографический ежегодник Белгородской области за 2009 год : стат. сб. / Федер. служба гос. статистики (РОССТАТ), Территор. орган федер. службы гос. статистики по Белгор. обл. (БЕЛГОРОДСТАТ) ; отв. за вып. В. А. Мазухина. – Офиц. изд. – Белгород : Белгородстат, 2009. – 259 с.
4. Социально-экономическое положение Белгородской области в 1993 году : стат. сб. / Госкомстат РФ, Белгор. обл. упр. статистики. – Белгород : Белгор. обл. комитет гос. статистики, 1994. – 199 с.
5. Здравоохранение в Белгородской области : стат. сб. / Белгор. обл. комитет гос. статистики. – Офиц. изд. – [Б. м.], 2003. – 100 с.

MEDICAL DEMOGRAPHIC SITUATION AND ANALYSIS OF ADULT MORTALITY FROM DISEASES OF DIGESTIVE ORGANS IN BELGOROD REGION DURING 1990- 2008

T.V. Dmitrieva
V.N. Dmitriev
A.A. Deryushev

Belgorod State University
e-mail: tdmitrieva1@mail.ru

It is common knowledge, that in 1990-2008 adult mortality rate of Belgorod Region was increased to 14,5%, as far as digestive organs are concerned to 53,5%. In this time the level of common mortality in the able to work group increased by 11,4%, digestive organs sickness by 150%.

Key words: Belgorod region, digestive organs diseases, mortality rate (level).



ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩЕЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ

В.М. Наскалов

*Полоцкий
государственный
университет,
Новополоцк,
Республика Беларусь*

tatgrig@list.ru

Экологическое образование студентов – не просто одна из важнейших задач современного общества, – это условие его дальнейшего выживания. Экологическое воспитание и образование предполагает формирование экологической культуры, бережного отношения к окружающей природной среде и обеспечение экологических знаний. Полученные в процессе моделирования результаты позволяют построить динамическую модель системы физического воспитания в регионе с учетом субъективных и объективных факторов внешней среды.

Ключевые слова: экологическое образование, студенты, здоровье, физическая подготовленность, индекс загрязнения.

Введение. Деятельность человека определяет эволюцию всей живой природы, нарушая исторически сложившиеся связи природных систем в ходе производственной деятельности. Человек, изменяя состояние равновесия природных систем, все чаще испытывает агрессивную ответную реакцию со стороны природы в виде ухудшения качественных характеристик воздуха, воды, уменьшения природных рекреационных ресурсов. Это прямо сказывается на здоровье и трудоспособности человека, ставит под угрозу дальнейшее развитие общества [6].

Быстрорастущая урбанизация резко осложнила в последние десятилетия экономические и экологические соотношения между обществом и природой, предопределила появление многих социально-гигиенических, социально-психологических и санитарно-демографических проблем, связанных со здоровьем человека [1].

Современный человек не может избежать влияния внешней среды, пусть даже преобразованной его деятельностью. Окружающая среда многофакторная и весьма обширная по своим потенциальным возможностям воздействия на организм человека с момента его рождения [3].

Острота экологических проблем во всем мире и очевидная взаимосвязь человека с проблемами окружающей среды являлись главной причиной разработки международных соглашений, договоров и формирования полного комплекса прав человека, прав на окружающую среду, включая и природную окружающую среду. 17 сентября 1970 года федеральное правительство ФРГ принимает «Программу немедленной защиты окружающей среды» («Sofortprogramm Umweltschutz»), которая стала началом планомерного законодательства в данной области. В ней сформулированы три принципа политики рационального использования окружающей среды: источников загрязнения; заблаговременной подготовки; кооперации. В 1971 году федеральным правительством Германии была принята «Экологическая программа федерального правительства» (Umweltprogramm der Bundesregierung), которая явилась причиной создания совета экспертов по вопросам защиты окружающей среды. В данной программе особое внимание уделялось вопросам профессионального обучения молодежи. В ней говорилось, что у обучаемых индивидуумов необходимо сформировать в первую очередь экологически правильное поведение в их будущей профессиональной деятельности [4].

Следовательно, экологическое образование студентов – не просто одна из важнейших задач современного общества, – это условие его дальнейшего выживания. Поэтому так важно содержание этого образования, фундамент знаний которого должен войти в мировоззрение нового поколения, стать основой его деятельности. Экологически грамотный человек будет знать, как уменьшить экологическую угрозу, снять ее

остроту, как построить свою деятельность, чтобы не допустить разрушения природы и не позволить расточительно относиться к ее ресурсам [12].

Актуальность экологического образования молодежи в вузах республики заключается в том, что студенты не умеют грамотно оценить экологическую информацию, выделить принципиальные для конкретного региона неблагоприятные условия окружающей среды, указать возможные способы минимизации влияния негативных процессов на здоровье человека. Необходимость повышения экологической направленности образования будущих специалистов актуальна не только для тех, кто в своей профессиональной деятельности широко использует факторы окружающей среды (воздух, воду, солнце, природные ландшафты и т.д.) для оздоровления населения, при подготовке спортсменов, в педагогической работе в школе, как утверждает И.В. Брускова [2], но, по нашему мнению, и для других специальностей.

Немаловажным является тот факт, что экологическое образование как часть общей культуры в целом призвано способствовать формированию у молодежи: во-первых, экологического сознания, представляющего совокупность понятий о взаимосвязях человека с окружающей средой, стратегии и тактике действий человека в окружающей среде; во-вторых, экологического поведения, основой которого является соблюдение норм общения с природой и природоохранная деятельность. Знание экологических проблем позволит им полноценно участвовать в решении задач по формированию здорового поколения людей [2].

Главной проблемой, стоящей перед системой экологического образования в Республике Беларусь, является недостаточное научное и методическое обеспечение этой области знаний. Это обусловлено как спецификой экологического образования и воспитания, так и субъективными факторами, вызванными недостатками организации и управления образованием [7].

Методика. В настоящее время практически во всех странах мира принято считать, что основной методологической предпосылкой переориентации экологического сознания является переход от антропоцентризма к эгоцентризму и соблюдение условий устойчивого развития. Формирование нового типа экологического сознания осуществляется в процессе обучения и воспитания. Именно образование, понимаемое как обучение и воспитание, играет ведущую роль в осознании проблем окружающей среды, способствует установлению рационального и бережного отношения к ней [7].

В государственной политике по охране окружающей среды и рациональному природопользованию одним из условий осуществления стратегии устойчивого развития, оздоровления окружающей среды рассматривается экологическая грамотность природопользователей и всего населения. А это значит, что образование в области экологии является неотъемлемым условием жизнедеятельности людей. К существенным недостаткам в области организации и управления экологического образования следует отнести отсутствие систематического информационного обеспечения профессиональной деятельности специалистов [7].

Экологическое воспитание и образование предполагает формирование экологической культуры, бережного отношения к окружающей природной среде и обеспечение экологических знаний.

По утверждению О.М. Дорожки существует два подхода к реализации внедрения в систему экологической подготовки культурологической парадигмы [5].

Первая – предполагает создание воспитывающей среды (пространство учебного заведения), а затем наполнять его культурным содержанием посредством включения в него культурных объектов социума, субъектов. Если данный подход направлен на формирование экологической культуры, то в пространство вуза вводятся элементы экологических знаний, природоохранительной деятельности, валеологические подходы к организации обучения. Широкое распространение, в этой связи приобретает процесс экологизации учебных программ практически всех учебных дисциплин, предусмотренных учебными планами. Достаточно популярен и подход введения новых



спецкурсов, затрагивающих экологические проблемы региона, области или вопросы методики организации экологического воспитания при подготовке будущих учителей.

Сторонники второго подхода указывают на необходимость создания пространственного ядра экологической культуры и по мере приобщения к нему субъектов учебно-воспитательного процесса, расширять пространственные и временные границы экологической культуры типа гармонии.

Результаты и их обсуждение. Современные методы экологического мониторинга, изучение процессов, происходящих в окружающей среде, исследование биологических объектов предполагают широкое использование информационных технологий как для обработки результатов измерений, анализа накопленных данных, так и для информационной поддержки принятия решений, что создает предпосылки для моделирования процесса экологического образования в процессе физического воспитания.

Полученные в процессе моделирования результаты позволяют построить динамическую модель системы физического воспитания в регионе с учетом субъективных и объективных факторов внешней среды.

Следовательно, экологическое образование студентов в системе физического воспитания в экологически неблагоприятных условиях включает получение:

- 1) знаний об основных понятиях, закономерностях, концепциях экологии, различных взаимоотношениях человека с окружающей средой, правовые вопросы;
- 2) умений по определению различных параметров окружающей среды, по планированию физкультурно-оздоровительных мероприятий, направленных на максимальное снижение влияния неблагоприятных факторов среды на организм человека;
- 3) навыков по выявлению и использованию экологически благоприятных условий при устройстве зон здоровья, строительстве спортивных площадок и других спортивных объектов;
- 4) постановки конкретных методических задач при проведении занятий по физической культуре и спорту в регионах с экологически неблагоприятной обстановкой;
- 5) ежедневной широкой, целенаправленно проводимой информационной работы среди населения в местах занятий физическими упражнениями и рекреационных мерах профилактики негативных последствий окружающей среды.

Так как экология становится важнейшим элементом системы образования, нами разработана концепция информационно-экологического обеспечения физического воспитания студентов, которая включает в себя следующие основные положения:

- изучение нормативно-правовых актов об охране природы в Международном спортивном движении;
- взаимодействие спорт – окружающая среда;
- мониторинг состояния окружающей экосреды, методика использования его в процессе занятий физическими упражнениями в оздоровительных целях;
- экология физической культуры и туризма;
- экоспорт;
- экология спортивных сооружений;
- информационное обеспечение о мониторинге экологического состояния мест для проведения физкультурно-спортивных и рекреативных мероприятий.

Экологические факторы разнообразны и изменчивы, но в их воздействии на живой организм можно установить общие закономерности. Влияние различных состояний окружающей среды зависит от силы их воздействия. При оптимальной интенсивности воздействия каждый вид растений и животных живет нормально, развивается и размножается (экологический оптимум). Оптимальные значения состояния среды не одинаковы не только для организмов различных видов, но и для особей одного и того же вида, но разных по возрасту. При значительных отклонениях от оптимума, как в сторону повышения, так и в сторону понижения, жизнедеятельность организма угнетается, причем большинство индивидуумов существуют только при строго определенных значениях экологических факторов и с большим трудом приспосабливаются к их изменениям. Доказано, что в связи с меняющимися экологическими и климато-

географическими условиями окружающей среды изменяется состояние здоровья и физическое развитие не только детей, но и других слоев населения [9].

Поэтому взаимосвязь экологической обстановки в городах Беларуси и состояния здоровья, уровня физического развития и физической подготовленности учащейся молодежи представляет значительный интерес для изучения как экологами так работниками сферы здравоохранения и физической культуры.

Экологические проблемы регионального и локального уровня ряда промышленных центров связаны с нарушением стабильности природных экосистем. Комплексная экологическая нагрузка на население Беларуси в результате радиационного заражения, увеличения транспортных потоков в городах, не снижающийся уровень химического загрязнения природной среды предприятиями нефтехимической промышленности привела не только к ухудшению состояния здоровья у почти 20% жителей, но и снижению общего уровня физической подготовленности. Увеличение заболеваемости взрослого населения в свою очередь привело к тому, что в Беларуси только 4% новорожденных появляются на свет без каких-либо отклонений, а 6% – с небольшими отклонениями в состоянии здоровья, 40% детей имеют большие отклонения от нормы, а остальные значительные отклонения и патологические изменения [8].

Изменение состояния здоровья школьников Беларуси под влиянием негативных факторов окружающей среды показали, что за последние 20 лет в г. Минске у детей, приступающих к обучению в школе, в структуре морфофункциональных отклонений увеличилось число нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата (с 9,7 до 19,9%), сердечно-сосудистой системы (с 5,1 до 9,0%), нервной системы (с 15,2 до 21,2%); прибавились нарушения со стороны эндокринной системы (с 0,3 до 5,1%), болезней органов пищеварения. У каждого четвертого школьника, среди обследованных в 2001 г., отмечались проявления синдрома дезадаптации [11].

Данные медицинских осмотров показывают, что продолжает увеличиваться число старшеклассников и первокурсников с различными отклонениями в здоровье, заболеваниями хронического характера. Около 40% юношей призывного возраста по состоянию здоровья не могут нести воинскую службу [10].

Данные медосмотра более 1000 первокурсников, ежегодно поступающих в Полоцкий государственный университет позволили заключить, что 12% студентов по состоянию здоровья относятся к специальной медицинской группе, 20% – к подготовительной и 2% освобождены полностью от обязательных занятий по физическому воспитанию.

Анализ уровня и характера заболеваемости всех студентов ПГУ показал, что 34% из них имеют различные отклонения в состоянии здоровья от нормы. Наибольшее распространение среди студентов имеют заболевания органов дыхания, из чего можно заключить, что экологически неблагоприятная среда в виде загазованного атмосферного воздуха значительно влияет на состояние здоровья учащейся молодежи, причем в большей степени на функции дыхательной системы.

Однако за последние годы характер заболеваемости студентов изменился. Так, в 2004/05 учебном году у 43% студентов выявлены нарушения осанки и сколиозы, а в последующие годы этот показатель вырос до 59%. Далее следуют заболевания миопией слабой, средней и высокой степени и глазные патологии; которые в 2004/05 учебном году составляли 20,2% от общего числа заболеваний; а в дальнейшем увеличилось до 24%. Кроме названных, выявлено повышение количества желудочно-кишечных заболеваний и мочеполовой системы; соответственно с 12% до 19,2%. Увеличение отклонений от нормы зафиксированы в состоянии сердечно-сосудистой (на 9,7%) и дыхательной систем (на 11,8%).

В ходе дальнейшего исследования нами определялась зависимость между уровнем состояния здоровья и физической подготовленностью студентов поступивших на первый курс из контролируемых регионов Республики Беларусь.

Из приведенных в таблице 1 данных можно определить, что из города Витебск наибольший процент больных среди поступивших первокурсников (45). Они также



имеют более низкий уровень физической подготовленности по сравнению со сверстниками из других городов (девушки – 312, юноши – 230 баллов). Высокий уровень заболеваемости у студентов из таких городов как Новополоцк и Полоцк.

Таблица 1

Заболеваемость и уровень физической подготовленности студентов, поступивших на первый курс ПГУ

Регионы	Среднее количество больных за 1999 – 2002 гг., %	Уровень ФПС, баллы	
		девушки	юноши
Витебск	45	312	230
Новополоцк	30	326	237
Полоцк	23	316	240
Орша	20	322	277
Полоцкий район	22	289	238
Сельская местность	11	293	249

Физическая подготовленность, оцениваемая по системе рейтингового контроля, также несколько ниже по сравнению со студентами из регионов с более благоприятной экологической средой. Так, в городе Орше сумма баллов у юношей и девушек превышает показатели всех других групп студентов. Наименьшая заболеваемость у представителей сельской молодежи. По физической подготовленности они превосходят студентов, поступивших из г. Витебска, который имеет самый высокий индекс загрязнения воздуха (ИЗАВ).

В то же время в населенных пунктах Полоцкого района, находящихся в юго-западном направлении от нефтехимических предприятий ПО «Полимир» и ПО «Нафтан» г. Новополоцка, также наблюдался высокий уровень заболеваемости. Это объясняется тем, что при неблагоприятных метеоусловиях и направлении розы ветров наибольшая масса выбросов химических веществ от источников загрязнения происходит в этом направлении.

Обследование студентов, поступивших в ПГУ из регионов с различным ИЗАВ, было проведено с целью выявления отличительных особенностей в уровне физической подготовленности. Для сравнения были отобраны группы студентов и студенток первого курса из городов Новополоцк, Полоцк, а также приехавших обучаться из Витебска и других крупных промышленных центров Республики Беларусь, Полоцкого района, сельской местности. Эти административные пункты по данным экологических лабораторий имеют различные ИЗАВ.

Анализ физической подготовленности студентов проводился по результатам выполнения девяти контрольных нормативов. Чтобы иметь представление об уровне физического состояния первокурсников, в начале учебного года было проведено тестирование. Данные, полученные при обследовании, сравнивались со средними показателями физической подготовленности студентов, обучавшихся в ПГУ за последние 10 – 12 лет.

Интегральная оценка выполнения контрольных нормативов по системе рейтингового контроля позволила выявить преимущество в уровне физической подготовленности первокурсниц, поступивших из городских населенных пунктов (табл. 2).

Таблица 2

Уровень физической подготовленности студенток Полоцкого государственного университета

Регионы	ИЗАВ	Средний балл по системе рейтингового контроля
Новополоцк	5,1	326
Полоцк	5,3	316
Витебск	8,3	312
Полоцкий район	3,2	289
Сельская местность	1,2	293



Города Беларуси	5,1	322
-----------------	-----	-----

Уровень физической подготовленности выше у девушек из г. Новополоцка. Почти на одном уровне с ними показали результаты девушки из других белорусских городов. Хуже всех выглядели представительницы Полоцкого района.

Однако следует отметить, что уровень физической подготовленности студентов, поступивших в ПГУ из города, выше, чем у девушек из сельской местности. Причем, в основном, за счет лучших показателей в скоростно-силовых качествах и координационных способностях. Девушки из сельской местности показали лучшие результаты в общей и скоростной выносливости по сравнению, как с исследуемым контингентом, так и со среднестатистическими данными по университету.

Выявлена зависимость между показателем ИЗАВ и уровнем физической подготовленности студенток. Так девушки из Новополоцка, Полоцка и других городов Беларуси, в которых ниже ИЗАВ, показали более высокие результаты по физической подготовленности, чем, например, студентки из города Витебска, ИЗАВ в котором значительно выше. В тоже время у представительниц из сельской местности, где ИЗАВ меньше, чем в городах, выявлен также низкий уровень физической подготовленности. Однако это противоречие частично вызвано недостатками в организации физического воспитания в сельской школе. Уровень физической подготовленности студентов, поступивших в вуз из регионов с различным ИЗАВ, определялся также по девяти контрольным упражнениям.

Оценка результатов выполнения девяти тестов по системе рейтингового контроля позволила определить, что уровень физической подготовленности выше у студентов из городов Беларуси и сельской местности, а хуже всех подготовлены представители городов Витебска и Новополоцка. Следует отметить, что студенты из городов, имеющих более высокие ИЗАВ, показали более низкий уровень физической подготовленности (таблица 3).

Таблица 3

**Уровень физической подготовленности студентов
Полоцкого государственного университета**

Регионы	ИЗАВ	Средний балл по системе рейтингового контроля
Новополоцк	5,1	237
Полоцк	5,3	240
Витебск	8,3	230
Полоцкий район	3,2	238
Сельская местность	1,2	259
Города Беларуси	5,1	257

Выводы.

1. Студенты не умеют грамотно оценить экологическую информацию, выделить принципиальные для конкретного региона неблагоприятные условия окружающей среды, указать возможные способы минимизации влияния негативных процессов на здоровье человека. Одним из компонентов экологического образования будущих специалистов является повышение экологического сознания, экологического поведения.

2. Знание экологических проблем позволит им полноценно участвовать в решении задач по формированию здорового поколения людей. Одним из компонентов теоретической подготовки студентов должна быть информация об индексе загрязнения атмосферного воздуха и других климатических условиях.

3. Существует зависимость между уровнем физической подготовленностью студентов, состоянием здоровья и индексом загрязнения атмосферного воздуха в регионах, из которых они поступили. Выявлено, что увеличение индекса загрязнения вы-



зывает ухудшение физического состояния населения, проживающего на данной территории.

Литература

1. Баранов, А.И. Социальные аспекты экологии человека / А.И. Баранов // Проблемы экологии человека. – М.: Наука, 1986. – С. 22 – 32.
2. Брускова, И.В. Повышение экологической направленности образования в физкультурном вузе / В.М. Брускова // Экологические проблемы природно-техн. комплексов: тез. докл. I Междунар. эколог. симпозиума: в 2 т., Полоцк, 10 – 11 сент. 2004 г. / Пол. гос. ун-т. – Полоцк, 2004. – Т. II. – С. 8 – 10.
3. Волович, В.Г. Человек в экстремальных условиях природной среды / В.Г. Волович. – М.: Мысль, 1980. – 190 с.
4. Джух, Е.Н. Современные подходы в решении экологического образования в Германии / Е.Н. Джух // Экологические проблемы природно-технических комплексов: тез. докл. II Междунар. эколог. симпозиума: в 2 т., Полоцк, 2 – 3 сент. 2005 г. / Пол. гос. ун-т. – Полоцк, 2005 – Т. II – С. 33 – 34.
5. Дорожко, О.М. Подготовка будущих учителей к экологическому воспитанию в условиях культурологической парадигмы / О.М. Дорожко // Экологические проблемы природно-технических комплексов: тез. докл. II Междунар. эколог. симпозиума: в 2 т., Полоцк, 2 – 3 сент. 2005 г. / Пол. гос. ун-т. – Полоцк, 2005 – Т. II – С. 34 – 36.
6. Калацей, А.М. Особенности заболеваемости органов дыхания населения Минска в зависимости от степени загрязнения атмосферного воздуха / А.М. Калацей, В.Н. Тернов, Е.Г. Макарова // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2004. – № 2. – С. 41.
7. Кундас, С.П. Экологическое образование в Республике Беларусь: состояние, проблемы и направления дальнейшего развития / С.П. Кундас, А.И. Тимошенко // Вестник Полоц. гос. ун-та. – 2005. – № 5. – С. 1 – 8.
8. Кучма, В.Р. Оценка физического развития детей и подростков в гигиенической диагностике системы «Здоровье населения – среда обитания» / В.Р. Кучма. – М.: Изд-во Нац. центр здоровья детей Рос. акад. мед. наук, 2003. – 316 с.
9. Раевский, Р.Т. Современная концепция биологической защиты от вредных и опасных факторов внешней среды / Р.Т. Раевский // Региональные проблемы экологии: пути решения: тез. докл. II Междунар. эколог. симпозиума в Полоцке; Полоцк, 2 – 3 сент. 2005 г. / Полоц. гос. ун-т. – Полоцк, 2005. – С. 86 – 87.
10. Фурманов, А.Г. Формирование здорового образа жизни учащихся и студентов учебных заведений, находящихся на территориях радионуклидного загрязнения / А.Г. Фурманов, Ю.Н. Князев // Мир спорта. – 2001. – № 3 – С. 52 – 55.
11. Чеботарев, П.А. Гигиенические проблемы охраны здоровья населения в г. Новополоцке и пути их решения / П.А. Чеботарев [и др.] // Вестник Полоц. гос. ун-та. – 2005. – № 5. – С. 137 – 139.
12. Энхольм, Э. Окружающая среда и здоровье человека / Э. Энхольм. – М.: Прогресс, 1995. – С. 61 – 65.

ECOLOGICAL PROBLEMS OF STUDENTS' HEALTH PROTECTION

Ecological education of students is not one of the most important tasks of the modern society, out the condition for its further survival. Ecological bringing-up and education supposes the formation of the ecological culture, careful attitude to the environment and ecological knowledge supply. The results obtained during the process of modeling allow to construction the dynamic model of the physical education in the region taking into accent subjective and objective factors of environment.

V.M. Naskalov

*Polotsk State University,
Novopolotsk,
Belarus*

tatgrig@list.ru

Key words: ecological education, students, health, physical readiness, pollution index.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НАСЕЛЕНИЯ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ В 1981-2005 гг.

Т.П. Голивец
Б.С. Коваленко
И.В. Сухотерин
Д.В. Волков

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: golivets@yandex.ru

В статье рассмотрена заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) у населения Белгородской области на протяжении 25-летнего периода наблюдения (1981-2005 гг.). Изучена динамика заболеваемости по пятилетним периодам в различных возрастных группах мужчин и женщин. Показано, что в постчернобыльский период отмечается рост РЩЖ по всем возрастным группам, включая детей и подростков, что подтверждает известные данные о негативном влиянии чернобыльских радионуклидов на развитие тиреоидной онкопатологии.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, Белгородская область, авария на Чернобыльской АЭС, злокачественные новообразования.

Введение. Эпидемиологические исследования последних десятилетий свидетельствуют об увеличении заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) во многих регионах мира в 1,3-2 раза. Согласно международным регистрам, стандартизованный показатель на 100 тыс. населения колеблется в разных странах от 0,8 до 5,0 у мужчин и от 1,9 до 19,4 у женщин [16]. В мире ежегодно регистрируется 122 тыс. новых заболеваний, что составляет примерно 1% всех случаев рака. Дети РЩЖ болеют редко: менее 1 случая на 1 миллион детей в год. В структуре общей онкозаболеваемости Российской Федерации на долю опухолей щитовидной железы приходится 1,8%. «Грубый» показатель заболеваемости РЩЖ в России в 2005 г. составил 6,0 случаев на 100 тыс. населения. За период 1989-2005 гг. прирост этого показателя составил 192,2%, а по среднегодовому темпу прироста, РЩЖ в последнее десятилетие прочно занимает первое место в России (5-6% в год). Риск развития злокачественных новообразований щитовидной железы значительно выше в женской популяции. Так, в возрасте 30-49 лет, женщины заболевают в 6,1 раза чаще мужчин [11].

Определенную роль в развитии РЩЖ отводят ионизирующей радиации и генетическим факторам [7, 13]. Причем, ионизирующие излучения среди множества факторов экзогенного характера занимают первое ранговое место, что было установлено многими эпидемиологическими исследованиями [3, 4, 14, 15]. Известно, что более чем в 10 раз возросла заболеваемость папиллярным раком щитовидной железы среди лиц, которые находились в детском возрасте на территории, пострадавшей в результате аварии на Чернобыльской АЭС [1, 2, 6, 10, 12, 14]. Несколько позже опубликованы сведения о росте случаев рака ЩЖ не только у детей и подростков, но и у взрослого населения пострадавших территорий [8, 10]. Кроме того, результаты анализа статистических данных о динамике заболеваемости РЩЖ на «наиболее» загрязненных радионуклидами территориях оказались сопоставимыми с таковыми у населения «менее» загрязненных территорий, к числу которых относится Белгородская область. Начиная с 1990 года в Белгородской области стали регистрироваться случаи рака с такой же закономерностью, как и на «наиболее» загрязненных территориях, эти сведения были опубликованы нами ранее [5, 8]. Однако, к сожалению, анализ заболеваемости РЩЖ прежде проводился только по суммарным показателям у мужчин и женщин. В ходе дальнейшего изучения данной проблемы оказалось, что для получения полной картины тиреоидной онкозаболеваемости в постчернобыльский период, необходимо рассматривать половозрастное распределение РЩЖ в популяции. Определенные сложности также имели место при сопоставлении уровня



заболеваемости с доаварийным периодом, поскольку данные о заболеваемости РЩЖ включены в официальную российскую статистику только с 1989 г. Таким образом, по всем имеющимся медицинским документам ретроспективно была восстановлена заболеваемость РЩЖ у жителей Белгородской области в доаварийный период (1981-1985 гг.), которую можно использовать для сравнительного анализа как условно спонтанную. Эти материалы использованы в настоящем исследовании.

Цель исследования. Изучить заболеваемость РЩЖ у населения Белгородской области по полу и возрасту в динамике с 1981 по 2005 год.

Материально-техническое обеспечение исследования. Использована база данных территориального популяционного ракового регистра, которая создана на основании первичных документов Белгородского онкодиспансера и других лечебных учреждений области, занимающихся диагностикой и лечением онкологических заболеваний. Восстановлена полная картина всей тиреоидной онкозаболеваемости Белгородской области с 1981 по 2005 гг. Проанализирован весь имеющийся в онкодиспансере клинический материал, полученный с помощью современных методов диагностики. Клинический диагноз верифицирован морфологически в 95% случаев. В сомнительных случаях пациенты консультированы в Медицинском радиологическом научном центре РАМН г. Обнинск, Российском онкологическом научном центре РАМН им. Н.Н. Блохина, Московском научно-исследовательском онкологическом институте Минздравсоцразвития РФ им. П.А. Герцена.

Методология исследования. В анализ включены все впервые зарегистрированные случаи рака ЩЖ за период с 1981 по 2005 гг., всего 1269 случаев, из них -214 у мужчин и 1055 случаев у женщин. Технология анализа заболеваемости раком ЩЖ строилась на сравнении данных по 5-летним периодам наблюдения, дифференцированно для лиц мужского и женского пола и для принятых в онкологической статистике возрастных групп (0-4, 5-9, 10-14, 15-19,80-84, 85 и более лет).

Для сравнительного анализа были определены следующие периоды:

1. 1981-1985 гг. – доаварийный период – условно спонтанный уровень заболеваемости раком ЩЖ;
2. 1986-1990 гг. – минимальный латентный период, как принято считать на сегодняшний день, необходимый для развития радиогенных РЩЖ;
3. 1991-1995 гг. – начальная реализация радиогенного эффекта в показателях онкозаболеваемости ЩЖ;
4. 1996-2000 гг. – наиболее высокий уровень заболеваемости РЩЖ;
5. 2001-2005 гг. – стабилизация роста онкозаболеваемости ЩЖ;

Для комплексного анализа использованы методологические приемы:

- 1) годовая динамика РЩЖ отдельно у мужчин и женщин, сгруппированная по пятилетним периодам наблюдения;
- 2) удельный вес (%) вклада впервые выявленных случаев РЩЖ у мужчин и женщин в общую структуру злокачественных новообразований (ЗНО) области;
- 3) сравнительная оценка накопленной до определенного возраста заболеваемости РЩЖ в возрастных группах мужчин и женщин в динамике пятилетних периодов наблюдения;

Для такого анализа сделаны следующие расчеты:

а) последовательно суммировано по возрастным группам число впервые выявленных случаев ЗНО (0-4; +5-9; +10-14; +..... до 85 лет и старше), т. е. зафиксировано сколько диагностировано случаев до определенного возраста: 0-4; 0-9; 0-14; ...0-85 и более.

б) последовательно суммирована численность населения по возрастным группам, т. е. определено, какое число лиц в определенном возрасте находилось под риском заболеть ЗНО – чел. лет.

в) рассчитана накопленная до определенного возраста дожития относительная заболеваемость РЩЖ (накопленное число случаев / накопленную численность населения *100000).



4) оценка темпа прироста накопленной заболеваемости РЩЖ в течение одного пятилетнего периода наблюдения по сравнению с предыдущим по возрастным группам, который рассчитывается следующим образом:

$$ТП = (b - a) / a * 100\%, \text{ где } a - \text{исходный, } b - \text{текущий показатель.}$$

Результаты и обсуждение. В табл. 1 представлены данные о впервые выявленных случаях РЩЖ и тиреоидной онкозаболеваемости на 100 тыс. соответствующего пола населения Белгородской области в динамике пятилетних периодов с 1981 по 2005 гг.

Таблица 1

Заболеваемость РЩЖ в абсолютных значениях и относительных показателях на 100 тыс. и удельный вес рака щитовидной железы в общей структуре онкозаболеваемости мужчин и женщин Белгородской области в различные периоды наблюдения (1981-2005 гг.)

Периоды наблюдения, годы	Число случаев		Заболеваемость на 100 тыс.		Удельный вес в структуре ЗНО %	
	м	ж	м	ж	м	ж
1981-1985	14	36	0,4	1,0	0,2	0,4
1986-1990	31	65	1,0	1,7	0,3	0,7
1991-1995	38	225	1,2	5,8	0,4	2,1
1996-2000	69	368	2,0	9,2	0,6	3,1
2001-2005	62	361	1,6	9,1	0,5	2,7
1981-2005	214	1055	1,2	5,4	0,4	2,0

Из табл. 1 видно, что уже в первой пятилетке после аварии в Белгородской области заболеваемость РЩЖ увеличилась по сравнению с доаварийным периодом с 0,4 до 1,0 случая на 100 тыс. у мужчин и с 1,0 до 1,7 случаев у женщин. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечены в 1996-2000 гг. – у мужчин до 2,0, а у женщин до 9, 2 случаев на 100 тыс. населения соответствующего пола. При этом удельный вес РЩЖ в общей структуре ЗНО возрос до 0,6 у мужчин и 3,1% у женщин, вместо 0,1 и 0,4% соответственно в 1981-1985 гг.

Нужно заметить, что заболеваемость РЩЖ в Белгородской области на протяжении 1991-2000 гг. превышает российские показатели, которые в 1991-1995 гг. и 1996-2000 гг. составляли соответственно 1,1 и 1,4 случая на 100 тыс. мужского населения и 4,6 и 7,1 случая – у женского населения (различия статистически значимы по сравнению с данными по России, $p < 0,05$) [8].

Рассматривая динамику развития онкозаболеваемости ЩЖ в поставарийный период, важно понять, за счет каких возрастных групп отмечается рост заболеваемости РЩЖ у населения Белгородской области. Учитывая тот факт, что клинические признаки действия радиации проявляются не сразу, а спустя определенное время (т. н. латентный период), причем с последующим нарастанием эффекта, необходимо, на наш взгляд, проводить анализ данных по критерию дожития, т. е. как формируется заболеваемость ЗНО с возрастом в различные периоды наблюдения (табл. 2).

На основании данных, представленных в табл. 2 и на рис.1,2 можно выделить ряд ключевых моментов. Во-первых, рост заболеваемости РЩЖ в постчернобыльский период отмечается по всем возрастным группам одновременно у мужчин и женщин, причем практически в тех возрастных соотношениях, которые характерны для спонтанной ситуации. Во-вторых, как у мужчин, так и у женщин онкозаболеваемость в первом и втором послеаварийных периодах (1986-1990гг.) и (1991-1995гг.) начинает регистрироваться в наиболее молодом возрасте, включая детей и подростков. И, наконец, в третьих, заболеваемость в четвертый поставарийный период (2001-2005гг.) по всем возрастным группам ниже, чем в предыдущий (1996-2000 гг.) период наблюдения.



Важным показателем развития онкозаболеваемости в постчернобыльский период является темп прироста, который является одним из основных признаков оценки воздействия (или его отсутствия) на популяцию дополнительного фактора, в данном случае – радионуклидов йода. Для такого анализа имеется строго фиксированное время действия радионуклидов йода (апрель-июнь 1986 г.) и длительный срок наблюдения, более 20 лет. Следует заметить, что показатели темпа прироста могут иметь как положительные, так и отрицательные значения [9].

Таблица 2

Накопленная до определенного возраста заболеваемость раком щитовидной железы населения Белгородской области в различные периоды наблюдения. «Грубые» показатели на 100 тыс. соответствующего пола и возраста

Возраст дожития, лет	Периоды наблюдения, годы									
	1981 – 1985	1986-1990		1991-1995		1996-2000		2001-2005		
	Заболеваемость	Заболеваемость	Темп прироста (%)	Заболеваемость	Темп прироста (%)	Заболеваемость	Темп прироста (%)	Заболеваемость	Темп прироста (%)	
	мужчины									
0-14	0	0,3	30	0,1	-66,7	0,1	0,0	0,1	0,0	
0-29	0,1	0,5	400	0,6	50,0	0,5	-16,7	0,3	-40,0	
0-44	0,2	0,8	300	0,8	0,0	0,9	12,5	0,8	-11,1	
0-59	0,4	0,9	125	1	11,1	1,5	50,0	1,2	-20,0	
0-74	0,5	1	100	1,1	10,0	1,9	72,7	1,6	-15,8	
0-85 и ст.	0,4	1	150	1,2	20,0	2	66,7	1,6	-20,0	
	женщины									
0-14	0	0,3	30	0,5	66,7	0,3	-40,0	0,2	-33,3	
0-29	0,4	0,8	100,0	2,7	237,5	2	-25,9	2,0	0,0	
0-44	0,9	1,6	77,8	4,5	181,3	6,7	48,9	4,9	-26,9	
0-59	1	1,7	70,0	5,9	247,1	9,4	59,3	8,2	-12,8	
0-74	1	1,8	80,0	6,0	233,3	9,5	58,3	8,9	-6,3	
0-85 и ст.	1	1,7	70,0	5,8	241,2	9,2	58,6	9,1	-1,1	

Данные табл. 2 наиболее демонстративны в графическом изображении (рис. 1, 2).

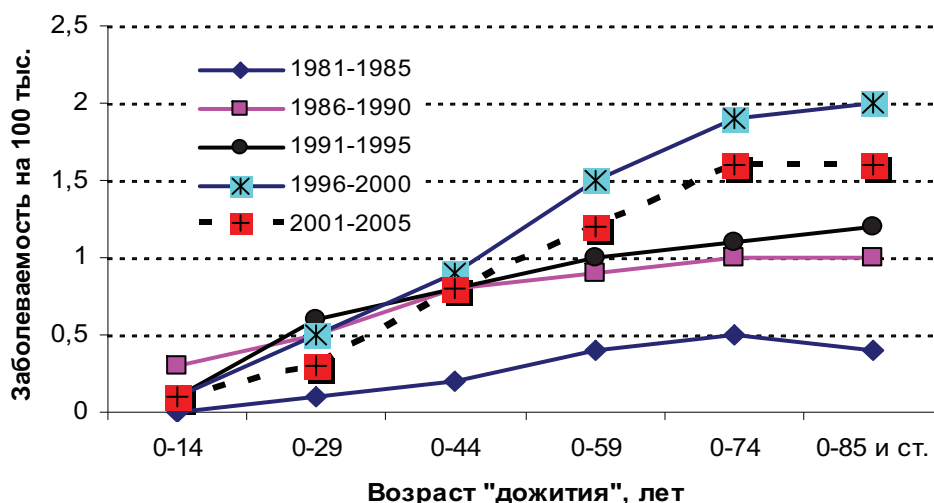


Рис. 1. Динамика накопленной возрастной заболеваемости раком щитовидной железы у мужчин Белгородской области (1981-2005 гг.). «Грубые» показатели на 100 тыс. соответствующего возраста и пола

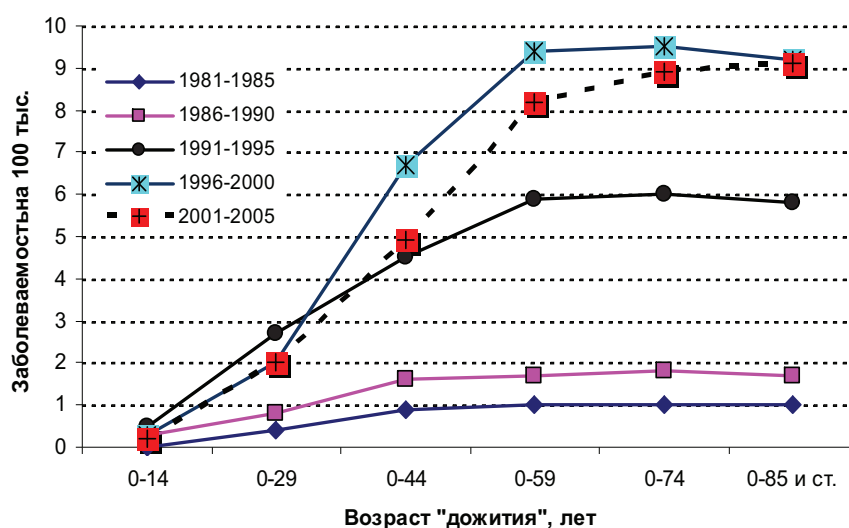


Рис. 2. Динамика накопленной возрастной заболеваемости раком щитовидной железы у женщин Белгородской области (1981-2005 гг.). «Грубые» показатели на 100 тыс. соответствующего возраста и пола.

В табл. 2 представлена динамика темпа прироста РЩЖ у населения Белгородской области в различных возрастных группах. Видно, что у мужчин наиболее высокий рост заболеваемости наблюдался в первый пятилетний период после аварии (1986-1990 гг.), причем во всех возрастных группах. Причем более высокий темп прироста в этом периоде наблюдался у молодых мужчин от 0 до 29 лет (400%). Такой быстрый рост РЩЖ у мужчин в первой пятилетке после аварии сменился снижением темпа заболеваемости в возрастных группах 0-29 лет в 1991-2000 гг., и по всем возрастным группам (0-85 лет) в 2001-2005 гг.

У женщин в первом послеварийном периоде наиболее высокий показатель темпа прироста заболеваемости РЩЖ также наблюдается в молодых возрастных группах 0-29 лет (100%), который подобным образом, как и у мужчин, сменяется отрицательным приростом в последующие периоды наблюдения.

Во втором послеварийном периоде высокий темп прироста наблюдается по всем возрастным группам женской популяции (66,7- 247,1%), с последующим отрицательным приростом в четвертой пятилетке (2001-2005 гг.).

Такая картина онкозаболеваемости может свидетельствовать о присутствии и, соответственно, негативном действии дополнительного канцерогенного фактора. С учетом аварии на Чернобыльской АЭС, таким дополнительным фактором могли быть радионуклиды с характерной ответной реакцией развития ЗНО: наличие латентного периода, стремительный рост заболеваемости, с последующим замедлением роста вплоть до отрицательных значений [15].

Характер роста заболеваемости РЩЖ у населения Белгородской области сопоставим с таковым на территориях, наиболее пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС [5, 8].

Выводы.

1. Динамика темпа прироста свидетельствует, что малые дозы радиации не привели к запредельному росту РЩЖ в популяции, наоборот, положительный темп заболеваемости сменился отрицательным.

2. Темп прироста заболеваемости РЩЖ населения Белгородской области с нарастающим эффектом отмечен в течение первых 10 лет после аварии на Чернобыльской АЭС (1986-1995 гг.), который сменился снижением в следующий период наблюдения (1996-2000 гг.) и отрицательным приростом заболеваемости во всех возрастных группах мужчин и женщин в 2001-2005 гг.

3. Рост РЩЖ в Белгородской области отмечается одновременно у мужчин и женщин, причем в тех же соотношениях, которые характерны по возрасту для спонтанной ситуации.



Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы в направлении (№ НК-630/1 внешний грант) «Оценка влияния малых доз радиации на формирование онкологической заболеваемости в районах, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС»/

Литература

1. Астахова, Л. Н. Рак щитовидной железы у детей: последствия Чернобыля / Л. Н. Астахова. – Минск, 1996. – 214 с.
2. Абросимов, А. Ю. Радиогенный (чернобыльский) рак щитовидной железы / А. Ю. Абросимов, Лушников Е. Ф., Франк Г. А. // *Арх. пат.* – 2001. – Т. 63, – Вып. 4. – С. 3-9.
3. Герасимов, Г. А. Влияние ионизирующей радиации на щитовидную железу / Г. А. Герасимов // *Проблемы эндокринологии.* – 1991. – Т. 37, № 4. – С. 64-67.
4. Иванов, В. К. Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: оценка радиационных рисков / В. К. Иванов, А. Ф. Цыб. – М.: Медицина, 2000. – 392 с.
5. Голивец, Т. П. Рак щитовидной железы у детей и взрослых Белгородской области в постчернобыльский период (15-летний опыт наблюдения) / Т. П. Голивец // *Совр. онкология.* – 2002. – № 5. – С. 193-196.
6. Демидчик, Е. П. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС) / Е. П. Демидчик, А. Ф. Цыб, Е. Ф. Лушников. – М.: Медицина, 1996. – 208 с.
7. Канцерогенез / С. Заридзе; под ред. С. Заридзе. – М.: Научный мир, 2000. – 187 с.
8. Лушников, Е. Ф. Рак щитовидной железы в России после Чернобыля / Е. Ф. Лушников, А. Ф. Цыб, Ф. Ямасита. – М.: ОАО «Изд. Медицина», 2006. – 114 с.
9. Организация онкологической службы России: метод. рекомендации / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Б. Н. Ковалев; под ред. В. И. Чиссова. – М.: Изд-во Московского научно-исследовательского института им. П.А. Герцена (Ассоциация онкологов России). 2007. – 114 с.
10. Паршков, Е. М. Рак щитовидной железы у детей и взрослого населения Брянской области после аварии на Чернобыльской АЭС / Е. М. Паршков, В. А. Соколов, А. Д. Прошин, В. Ф. Степаненко // *Вопр. онкол.* – 2004. – № 5. – С. 533-539.
11. Петрова, Г. В. Злокачественные новообразования щитовидной железы в России (1989-2005 гг.) / Г. В. Петрова, О. П. Грецова, Н. В. Харченко // *Тез. докл. межрег. конф. с международным участием «Рак щитовидной железы и эндемический зоб.* – Екатеринбург, 2007. – С. 224-225.
12. Поляков, В. Г. Рак щитовидной железы у детей из загрязненных радионуклидами регионов / В. Г. Поляков, Р. В. Шишков, А. И. Павловская и др. // *Рос. онкол. журн.* – 1998. – № 2. – С. 13-18.
13. Штреффер, К. Карциногенез после воздействия ионизирующих излучений / К. Штреффер // *Международный журнал радиационной медицины.* – 1999. – № 3-4. – С. 4-6.
14. Cardis, E. Risk of thyroid cancer after exposure to iodine-131 in childhood / E. Cardis A. Kesminiene, V. Ivanov et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – Vol. 97. – P. 724-732.
15. Ron, E. Thyroid cancer after exposure to external radiation: A pooled analysis of seven studies / E. Ron, J. Lubin, R. Schore // *Radiat. Res.* – 1995. – Vol. 141. – №3. – P.259-277.
16. World Cancer Report (Edited by W.Stewart, P. Kleihues). – Lyon: IARC Press, 2003. – 351 p.

THYROID CARCINOMA MORBIDITY RATE IN POPULATION OF BELGOROD REGION IN 1981 – 2005

T.P Golivets
B.S. Kovalenko
I.V. Sukhoterin
D.V. Volkov

Belgorod State University

e-mail: golivets@yandex.ru

It was investigated a number of cases of thyroid carcinoma among the population in the Belgorod region during 25-year period (1981-2005). The dynamics of disease was studied during several five-year periods in different groups of men and women. It was shown, that increasing of cases of thyroid carcinoma in all age groups, including children and adolescents in post-Chernobyl period was observed. This data confirm well-known facts of negative influence of Chernobyl radionuclears to the development of thyroid oncopathology.

Keywords: thyroid carcinoma, Belgorod region, Chernobyl nuclear power plant accident, malignant neoplasia.

РАЗВИТИЕ УЧАСТКОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ

Д.П. Боженко¹
М.А. Степчук²
Т.М. Пинкус²
С.В. Абрамова²

¹ *Чернянская центральная районная больница Белгородской области*

² *Медицинский информационно-аналитический центр г. Белгород*

e-mail: m.stepchuk@km.ru

В статье показано развитие участковой службы по принципу врача общей практики в регионе, что привело к значительному улучшению работы участковых врачей и их мотивации в конечных результатах труда, а также улучшению количественных и качественных показателей работы учреждений здравоохранения Белгородской области.

Ключевые слова: участковая служба, врач общей практики.

Развитие участковой службы по принципу врача общей практики (ВОП) является одним из приоритетных направлений развития здравоохранения в Белгородской области. Число участковых врачей в 2008 г. увеличилось на 2,5% и составило 955 (2007 г.—932). Число ВОП увеличилось на 14,3% и составило 217 (2007 г.—190), обеспеченность ими—1,4 на 10 000 населения (2007 г.—1,3), что значительно выше среднего показателя по РФ.

В 2001—2008 гг. подготовлено 312 ВОП. В области развиваются различные организационные модели ОВП. 12 отделений общей врачебной практики (ОВП) развернуты на базе крупных городских поликлиник и поликлинических отделений сельских участковых больниц, где работают 93 врача ВОП. В центрах семейной медицины на базе сельских амбулаторий трудятся 12 ВОП. Групповая практика в рамках АТПК организована в 5 районах области. Монопрактику в сельских амбулаториях ведут 135 ВОП. 65 ВОП осуществляют прием детей и взрослого населения. 83 ВОП работают в городах.

Из 217 ВОП 18 (8,3%) работают заведующими отделениями ОВП, главными врачами и другими организаторами ПМСП; 53 (24,4%)—ожидают лицензирования центров ВОП, 23 (10,6%)—работают участковыми терапевтами (педиатрами), 10 (4,6%)—в декретном отпуске.

Основной причиной работы не по специальности уже подготовленных ВОП является слабое материально-техническое обеспечение учреждений здравоохранения (особенно в сельской местности), которое не позволяет осуществить их лицензирование и недостаточное количество обученного среднего медицинского персонала.

В целях дальнейшего развития общей врачебной практики в 2003 г. был создан учебно-ресурсный центр. На укрепления его материально-технической базы в 2008 г. было израсходовано более 1,8 млн. рублей, 72,4 млн. рублей освоено на капитальный ремонт и строительство центров ВОП (33 объекта). На базе института последипломного медицинского образования Белгородского государственного университета (БелГУ) обучено в 2008 году 196 врачей, кроме того, 371 врач прошли подготовку на выездных циклах. Средних медицинских работников обучено 3 975 человек. В рамках непрерывного профессионального образования в центре ОВП не реже 1 раза в месяц проводятся научно-практические конференции по актуальным проблемам для ВОП. Совместно с Белгородским областным отделением ассоциации ВОП проведено в 2008 г. 17 конференций.

С 2007 г. ВОП, как и все врачи области, переведены на дифференцированную систему оплаты труда и более совершенную систему финансирования (подушевой принцип).



Эти прогрессивные системы финансирования, укрепление материально-технической базы центров ВОП, повышение квалификации медицинских работников позволили добиться (по данным учебно-ресурсного центра) положительных результатов. Количество посещений к врачам муниципальных учреждений здравоохранения в 2008 г. увеличилось на 1,2% и составило 14 155 530 или 8,6 на 1 жителя в год (2007 г.—8,5). Из них 55,8% посещения по поводу заболеваний и 25,6%—с профилактической целью. Число посещений по поводу заболеваний к ВОП в поликлинике увеличилось на 13,5% и составило 84,0% (2007 г.—74), а число обслуженных вызовов на дому уменьшилось на 10% и составило 16,0% (2007 г.—26,0), что является положительным моментом, так как вызова на дом в основном к хроническим больным. Их обслуживание ограничивалось измерением давления, простыми методами осмотра, что вполне могут выполнить средние медицинские работники, а в условиях центра общей врачебной (семейной) практики, оснащенного современным лечебно-диагностическим оборудованием, качество медицинской помощи значительно выше.

По возрасту принятые (обслуженные) ВОП пациенты распределились: дети—5,8%, трудоспособного возраста—44,9%, нетрудоспособного возраста—49,3%. Из общего числа посещений уменьшилось на 21,1% число посещений терапевтического профиля и составило 31% (2007 г.—51,1). На 14,8% уменьшилось число посещений офтальмологического, эндокринологического, ряда др. профилей и их доля составила—2,7%. Наряду с этим, увеличилось на 10,0% число посещений неврологического профиля и составило 32,4% от всех принятых, хирургического—на 8,1% и составило 10,3%, отоларингологического—на 0,3% и составило 2,8%.

Структура заболеваний, выявленных ВОП, следующая: системы кровообращения—33,7%, органов дыхания—21,7%, неврологические заболевания—9,8%.

На 37,3% уменьшилось число онкологических больных с заболеваниями видимых локализаций, выявленных в 3-4 клинической стадии.

Возросла на 14,8% диспансерная группа и составила 67 000 хронических больных, коэффициент диспансеризации составил 178,1 на 1 000 пациентов. В ряде районов и г. Белгороде он достиг 332,0—448,0. Из числа подлежащих диспансерному наблюдению оздоровление получили: в круглосуточных стационарах 9 000 (13,4%) человек, на койках дневных стационаров при АПУ—13 243 (19,8%) и 17 118 (25,5%)—были оздоровлены в стационарах на дому. Это позволило сэкономить (при разнице стоимости лечения в круглосуточном и дневном стационаре) более 91 млн. рублей.

Улучшилась профилактическая работа ВОП. Увеличилось число посещений с профилактической целью на отдельных участках до 29,2%—37,7% (2007 г.—12,3—17,1%). Охват профилактическими прививками, подлежащих контингентов, достиг 100%, за исключением 3 районов, где он остался на уровне 2007 г. (от 90,0% до 97,6%). Проведено профилактических индивидуальных консультаций 27 394 (2007 г.—7 273), занятий в школах «Здоровье»—5 720 (2007 г.—3 130), обучение родственников—8 144 (2007 г.—1 061).

Расширились функции средних медицинских работников по профилактике заболеваемости и пропаганде здорового образа жизни, содействию изменения модели поведения и качества жизни пациентов, предоставлению реабилитационных услуг, увеличению количества процедур и манипуляций.

Уровень госпитализации на участках ВОП уменьшился, и показатель колебался в пределах от 13,7 до 164 на 1 000 обслуживаемого населения (норматив—170).

Число вызовов скорой медицинской помощи уменьшилось, и показатель по отдельным участкам ВОП составил от 24,6 до 286,0 на 1 000 населения (318). В двух районах он превысил средний показатель по области в связи с отсутствием на некоторых участках санитарного транспорта. 33 615 вызовов обслужили ВОП во внерабочее время и условно сэкономили более 3 млн. рублей. Из обслуженных вызовов было направлено в стационар 17% больных по неотложной помощи.

Получили инвалидность в 2008 г. 2 143 больных, показатель составил 57,0 на 10 000 обслуживаемого населения.

Снизился показатель смертности на дому. К сожалению, остается на высоком уровне смертность населения в трудоспособном возрасте, что обусловлено ростом смертности от сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, а также травм, отравлений и других воздействий внешних причин.

Таким образом, политика Правительства, департамента здравоохранения и социальной защиты населения Белгородской области, направленная на развитие участковой службы (первичного звена здравоохранения) по принципу врача общей практики, привела к значительному улучшению работы участковых врачей и ВОП, их мотивации в конечных результатах труда. Одновременно произошло улучшение количественных и качественных показателей работы учреждений здравоохранения области.

С целью дальнейшего совершенствования ПМСП необходимо внедрение прогрессивных моделей оказания ОВП, совершенствование финансирования первичного звена и дальнейшая мотивация участковых врачей и ВОП в конечных результатах труда, уменьшение затрат на оказание ПМСП, увеличение её доступности, качества и применение современных технологий лечения и профилактики заболеваний.

Литература

1. Абрамова, С. В. Организация скорой медицинской помощи на современном этапе / С. В. Абрамова, Т. М. Пинкус, М. А. Степчук // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2008. – №6. – С. 74-76
2. Меркулов, А. А. Управление здравоохранением как территориальной социально-экономической системой / Автореферат дисс...канд. мед. наук. – Саратов: 2008. – С. 1-24.
3. Первичная медико-санитарная помощь сегодня, актуальнее, чем когда-либо / Доклад о состоянии здравоохранения в мире 2008 году – Женева, Всемирная организация здравоохранения, – 2008. – С. 1-125.
4. Пинкус, Т. М. Повышение структурной эффективности системы здравоохранения области / Т. М. Пинкус, Степчук, М. А. , С. В. Абрамова // Проблемы экономики и управления. – Белгород: 2009. – №4. – С. 183.
5. Сафронова, Ж. О. Организационно-экономический механизм инвестирования в здравоохранение в рамках федеральных целевых программ (региональный аспект) / Автореферат дисс...канд. мед. наук. – М.: 2009. – С. 1-27.
6. Степчук, М. А. Деятельность лечебно-профилактических учреждений // Основные показатели деятельности лечебно-профилактических учреждений и состояние здоровья населения Белгородской области за 2001-2008 гг. / М. А. Степчук. – Белгород: 2001-2008. – С. 285.
7. Степчук, М. А. Совершенствование управления системы регионального здравоохранения / М. А. Степчук, Т. М. Пинкус, С. В. Абрамова // Проблемы экономики и управления. – Белгород: 2009. – №4. – С. 235-236.
8. Степчук, М. А. Эффективность работы ВОП / М. А. Степчук // Основные показатели деятельности лечебно-профилактических учреждений и состояния здоровья населения Белгородской области за 2008. – Белгород: 2009. – С. 283-285.
9. Степчук М.А., Эффективность работы врачей общей практики в Белгородской области / М. А. Степчук и др. // Менеджер здравоохранения. – М.: 2009. – №10. – С. 12-15.
10. Юсикова, Ю. А. Управление качеством социальных услуг (на примере услуг в здравоохранении и образовании в республике Башкортостан) / Автореферат дисс...канд. мед. наук. – Уфа: 2009. – С. 1-25.

DEVELOPMENT OF LOCAL MEDICAL SERVICE

D.P. Bozhenko¹

M.A. Stepchuk²

T.M. Pinkus²

S.V. Abramova²

¹ Chernyanka central region hospital, Belgorod region

² Medical information-analytical centre

e-mail: m.stepchuk@km.ru

In article development of local service by a principle of the general practitioner in region that has led to considerable improvement of work of local doctors and their motivation in work end results, and also to improvement quantitative and quality indicators of work of establishments of public health services of the Belgorod region is shown.

Key words: local service, general practitioner.



КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 617.55-089.844

ПРИМЕНЕНИЕ АЛЛОГЕННЫХ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

С.В. Иванов¹
А.А. Должиков²
И.С. Иванов¹
А.А. Мартынецв¹

¹ *Курский государственный
медицинский университет*

² *Белгородский
государственный
университет*

e-mail: main@kgmu.kursknet.ru

Появление современных синтетических протезов позволило изменить подходы к лечению послеоперационных вентральных грыж. Основным недостатком метода является имплантация чужеродного материала в организм и соответственно местные проявления воспалительного процесса. В связи с этим необходима разработка материала, вызывающего меньшую воспалительную реакцию при условии сохранения удовлетворительных прочностных и стоимостных характеристик. Важная составляющая течения раневого процесса – получение прочного рубца. Введение культуральных фибробластов позволяет получить на более ранних сроках зрелую соединительную ткань. На 270 белых мышах проведено экспериментальное исследование синтетических протезов из лавсана, полипропилена и политетрафторэтилена с введением и без введения культуральных фибробластов. Получены результаты морфологических изменений в зависимости от использованного типа протеза и введения фибробластов.

Ключевые слова: послеоперационная грыжа, лавсан, полипропилен, политетрафторэтилен, фибробласт, эндопротезирование, соединительная ткань.

Проблема возникновения и лечения послеоперационных вентральных грыж остается актуальной до сих пор. Не вызывает сомнения, что наиболее эффективным методом лечения грыж передней брюшной стенки обширных и гигантских размеров является эндопротезирование с использованием синтетических эндопротезов. Однако, существенным недостатком данной методики является имплантация чужеродного материала в организм и соответственно местные проявления воспалительного процесса.

Стадийность течения раневого процесса является обязательным условием репаративной регенерации, приводящей к восстановлению тканей. В случае применения синтетических эндопротезов процессы репарации протекают в присутствии инородного тела и отличаются некоторыми особенностями. Главной же задачей при лечении ПОВГ является «получение» прочного соединительно-тканного рубца. Соединительная ткань состоит из белковых и гликопротеидных соединений, и взаимосвязанных с ними клеточных элементов, таких как фибробласты, фиброциты, тканевые макрофаги, тучные клетки, лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты и т.д.

Наиболее распространенным клеточным элементом соединительной ткани является фибробласт, играющий основную роль в формировании соединительной ткани и участвующий в регенераторных и регуляторных процессах. Фибробласты считаются регуляторами воспалительного процесса, благодаря контактному взаимодействию с клетками микроокружения и продукции растворимых медиаторов.



Одной из целей нашего исследования является экспериментальное изучение морфологической картины при введении и без введения культуральных фибробластов в область имплантации различных протезов.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на 270 белых мышах. Протезы «Эслан»-лавсан, «Эсфил»-полипропилен и «Экофлон»-политетрафторэтилен имплантировали только над мышечно-апоневротическим слоем, имитируя пластику типа «onlay». Производилась как имплантация без последующего введения культуральных фибробластов, так и однократное или двукратное введение фибробластов в область расположения эндопротеза.

В качестве исходного материала для культивирования аллогенных эмбриональных фибробластов использовали эмбрионы белых мышей на сроке беременности 2 – 4 недели.

Взятие материала мышечно-апоневротического слоя, с эндопротезом, передней брюшной стенки из области послеоперационного рубца выполнялось на 10, 30, 60-е сутки (эти сроки являются показательными с точки зрения естественного временного промежутка регенерации мышечно-апоневротической ткани). Изъятый материал сразу после извлечения фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, затем участки тканей подвергали обезвоживанию и заливали в парафин по стандартной методике. Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином Майера и эозином, окраской по Ван Гизон.

Для достоверности исследования проводилась морфометрическая оценка микропрепаратов полученных от 10-ти животных на каждом сроке. Подсчет клеток производился суммарно до 1000 клеток.

Учитывались следующие признаки:

- 1) клеточный состав (лейкоциты, макрофаги) инфильтрата в процентах;
- 2) активность воспалительной реакции по процентному содержанию сегментоядерных нейтрофилов в инфильтрате;
- 3) абсолютное количество лимфоцитов в инфильтрате,
- 4) степень зрелости фибробластов по процентному соотношению молодых форм и фиброцитов.

Таблица 1

Характеристика клеточного состава области расположения протеза
(без введения фибробластов)

Сутки наблюдения	Фибробласты M+m	Макрофаги M+m	Лимфоциты M+m	Сегм. лейкоциты M+m
10 сутки «Эслан»	27,4±5,9*	26,2±5,6*	19,4±6,6	27±9,7*
10 сутки «Эсфил»	60,1±11 *	6±2*	14,5±6,8	19,4±10,8
10 сутки «Экофлон»	49±5,1*	17±7,4*	16±6,3	18±8,5
30 сутки «Эслан»	38,2±6,3*	7,9±1,9	26,5±7,9	27,4±8,8*
30 сутки «Эсфил»	63,2±13,6 *	6,1±5,8	16,1±3,7	14,6±5,6*
30 сутки «Экофлон»	53,9±11,7*	10,9±3,6*	33,2±3,6*	2±1,5*
60 сутки «Эслан»	47,8±11,6 *	7±2,4	15,7±5,3	29,5±5,2*
60 сутки «Эсфил»	65±13,2*	6±2,7	16±1,8	13±2,9*
60 сутки «Экофлон»	70,3±16,4*	2±0,9*	26±6,3*	1,7±1*

(n=10)

p<0,05 * – при сравнении показателей на одинаковых сроках.

Результаты и их обсуждение. Анализируя полученные количественные



признаки при исследовании гистологических препаратов в контрольных и опытных сериях на 10-е сутки исследования, можно отметить следующее: плотность клеточного инфильтрата, отражающая количественную сторону воспалительной реакции, достоверно выше в контрольной группе без введения фибробластов.

В экспериментах с введением культуральных фибробластов на сроке 7 суток, 7 и 10 суток обнаружено парадоксальное снижение содержания фибробластов в сопоставлении с предыдущими сериями.

Анализ цитограмм и морфологических картин, выявленных на данном сроке, свидетельствует, что причиной этого является, во-первых, гибель значительного числа введенных фибробластов, во-вторых, вероятный задерживающий эффект экзогенных фибробластов по типу механизма обратной связи. Среди показателей цитограммы косвенным свидетельством этому является большее в сравнении с серией без фибробластов содержание макрофагов, которые, вероятно, обеспечивают элиминацию дегенерировавших компонентов клеточной культуры.

В структуре тканевого ложа трансплантатов выявляется неоднородность. Явные очаги дистрофических изменений и гибели фибробластов, дезорганизации матрикса сочетаются с участками типичной грануляционной ткани, соответствующей по структуре 10-суточной давности.

Кроме этого, в отдельных микропрепаратах выявлены крупные поля скопления незрелых фибробластических клеток и явления активного неоангиогенеза. Незрелые фибробластические клетки, имеющие «мезенхимойдную» структуру при этом тесно связаны со стенками новообразующихся сосудов.

Таблица 2

Характеристика клеточного состава области расположения протеза
(введение аллогенных эмбриональных фибробластов на 7-е сутки эксперимента)

	Фибробласты M±m	Макрофаги M±m	Лимфоциты M±m	Сегм. лейкоциты M±m
10 сутки «Эслан»	28,4±7	31,1±12,6	20,2±7,8	20,3±13,2 (p < 0,05)
10 сутки «Эсфил»	43,2±7,1 (p < 0,05)	19,5±8,2 (p < 0,05)	13,4±6,9	23,9±13,6
10 сутки «Экофлон»	29,9±5,5 (p < 0,05)	15,8±4,6	23,5±4,2	30,8±11,3 (p < 0,05)
30 сутки «Эслан»	50,2±5,6 (p < 0,05)	19,3±6,4 (p < 0,05)	16,5±6,8 (p < 0,05)	14,0±6,8 (p < 0,05)
30 сутки «Эсфил»	66,2±14,4	12,2±6,2	5,8±2 (p < 0,05)	15,8±6,9
30 сутки «Экофлон»	45,7±13,3 (p < 0,05)	22,8±14,4 (p < 0,05)	16,4±4,4 (p < 0,05)	15,1±4,2 (p < 0,05)
60 сутки «Эслан»	64±11,6 (p < 0,05)	18,4±9,9 (p < 0,05)	12,2±4,3	5,4±3,9 (p < 0,05)
60 сутки «Эсфил»	74,3±16,6 (p < 0,05)	16,0±14,5 (p < 0,05)	3,1±1,8 (p < 0,05)	6,6±2,9 (p < 0,05)
60 сутки «Экофлон»	78,3±19,1 (p < 0,05)	11,8±6,3 (p < 0,05)	6,7±4,3 (p < 0,05)	3,2±2

(n=10)

p – в таблице сравнение контрольной и опытной (однократное введение фибробластов) серий

В сериях с использованием сетки «Экофлон» с введением фибробластов на 7-е и на 7-е + 10-е сутки содержание их в составе клеточного инфильтрата еще меньше, в сравнении как с сеткой «Эсфил», так и с сеткой «Эслан» без введения фибробластов. Помимо отмеченных признаков гибели культуральных фибробластов в экспериментах с сеткой «Экофлон» установлена и вторая причина «потери» клеточной культуры. Пористая структура наружного слоя протеза способствует активной миграции в ее толщу фибробластов, которые вследствие этого не попадают в подсчет цитограммы. В динамике созревания соединительной ткани вокруг протезов содержание миг-



рировавших клеток в толще сетки снижается до единичных, вокруг сетки формируется тонкая фиброзная капсула. В опытной группе возрастает процентное содержание лимфоцитов в инфильтрате, что указывает на смену стадий воспаления с переходом от экссудативной к пролиферативной.

Таким образом, на 10-е сутки в микропрепаратах опытных серий уменьшается плотность клеточного инфильтрата по сравнению с контрольной группой, увеличивается процентное содержание лимфоцитов в инфильтрате.

Анализируя полученные данные в контрольных и опытных сериях на 30-й день исследования, можно отметить следующее. Процентное содержание лимфоцитов выше в сериях при ведении аллогенных эмбриональных фибробластов на 7-е и 10-е сутки послеоперационного периода выше по сравнению с другими сериями, что указывает на смену фаз воспаления и переход от экссудативной фазы к пролиферативной. В опытных сериях достоверно больше количество фибробластов, чем в контрольных сериях, что указывает на более лучшие условия для реализации стимулирующих свойств эмбриональных фибробластов на этом сроке после операции.

Анализ соотношения молодых фибробластических элементов и фиброцитов при использовании всех сеток свидетельствует о значимом модифицирующем действии введения культуральных клеток на скорость созревания соединительной ткани. При использовании сетки «Эсфил» с введением фибробластов на 7-е и на 7-е + 10-е сутки соотношение молодых клеток и фиброцитов на 60-е сутки противоположно в сравнении с серией без имплантации клеточной культуры и по динамике не отличается от сетки «Экофлон».

При использовании сетки «Экофлон» с введением фибробластов на сроке 60-суток содержание фиброцитов больше, чем в серии без использования клеточной культуры. Среди значительно преобладающих фиброцитов встречаются мелкие очаги пролиферации незрелых фибробластов.

Таблица 3

Характеристика клеточного состава области расположения протеза
(введение аллогенных эмбриональных фибробластов на 7-е сутки и 10-е эксперимента)

	Фибробласты M±m	Макрофаги M±m	Лимфоциты M±m	Сегм. лейкоциты M±m
10 сутки «Эслан»	32,4±6 (p < 0,05)	30,9±10,2	20,4±7,7	16,3±14,5 (p < 0,05)
10 сутки «Эсфил»	42,5±7,5 (p < 0,05)	21,5±5,1 (p < 0,05)	16,0±5,5	20,0±14,9
10 сутки «Экофлон»	31,8±4,6 (p < 0,05)	21,2±4,7*	17,1±8*	29,9±9,3 (p < 0,05)
30 сутки «Эслан»	53,2±6 (p < 0,05)	15,6±6,2	15,4±7 (p < 0,05)	15,8±5,8 (p < 0,05)
30 сутки «Эсфил»	60,7±13,3	13,4±5,2	13,0±5,3*	12,9±7,2
30 сутки «Экофлон»	64,8±17,0* (p < 0,05)	12,1±3,3*	14,1±4,4 (p < 0,05)	9,0±4,8* (p < 0,05)
60 сутки «Эслан»	67,0±13,3 (p < 0,05)	15,0±4,1 (p < 0,05)	10,7±4,5 (p < 0,05)	7,3±2,9 (p < 0,05)
60 сутки «Эсфил»	79,8±12,3* (p < 0,05)	11,4±8,9 (p < 0,05)	5,8±4,1 (p < 0,05)	3,0±2,4* (p < 0,05)
60 сутки «Экофлон»	80,0±19,4 (p < 0,05)	11,2±3,5 (p < 0,05)	6,7±5,4 (p < 0,05)	2,1±1,2

(n=10)

p < 0,05 * – сравнение опытной (однократное введение фибробластов) и опытной (двукратное введение фибробластов) серий;

p – в таблице сравнение контрольной (без введения фибробластов) и опытной (двукратное введение фибробластов) серий.

В опытных сериях сформировалась зрелая фиброзная ткань; в контрольной группе она имела структуру грануляционной. Плотность клеточных инфильтратов в



опытных сериях достоверно ниже, чем в контрольной группе. Это говорит о более быстром разрешении воспаления при введении эмбриональных фибробластов. Процент активных форм фибробластов в опытных сериях достоверно ниже, чем в контрольных, и находится на минимальных цифрах ($p < 0,05$), что указывает на завершение фибропластических процессов.

При сравнении опытных серий на 60-й день после операции следует отметить следующее: в опытных сериях достоверно ниже, чем в контрольных сериях активность воспалительной реакции, количество лимфоцитов в инфильтрате, что говорит о более быстром стихании воспаления при введении аллогенных эмбриональных фибробластов на 7-е сутки после операции; содержание активных форм фибробластов в опытных сериях достоверно ниже, чем в контрольных сериях, что говорит о более быстром завершении фибробластических процессов при введении аллогенных эмбриональных фибробластов на 7-е сутки после операции.

При использовании же сетки «Экофлон» отмечается эффект второго введения в виде более раннего (на 30-е сутки) выравнивания содержания фибробластических элементов в сравнении с использованием сетки «Эсфил». При однократном введении содержание фибробластов при использовании разных сеток выравнивается только на 60-е сутки. Вероятно, второе введение компенсирует «потерю» культуральных клеток по указанным выше причинам.

Кроме этого, раньше (также на 30-е сутки) наступает изменение пропорции клеток фибробластической популяции с преобладанием фиброцитов.

Введение культуральных фибробластов оказывает выраженный модифицирующий эффект на формирование и созревание клеточных компонентов волокнистой соединительной ткани при использовании как сетки «Эслан», так и сеток «Эсфил», «Экофлон», ускоряя во всех случаях дифференцировку фиброцитов.

Двукратное введение культуры фибробластов дополнительно ускоряет созревание фибробластических элементов при использовании сетки «Экофлон». При использовании сеток «Эслан» и «Эсфил» данный эффект двукратного введения клеточной культуры не выявлен.

Эндопротез «Эслан» при имплантации в ткани характеризуется низкими биосовместимыми свойствами, что подтверждают результаты наблюдения за послеоперационными ранами, данные цитологического и гистологического исследований. Полифиламентный характер, адгезионные и реактогенные свойства полиэфирных нитей обуславливают неблагоприятное течение раневого процесса.

Имплантация эндопротеза «Эсфил» характеризуется наиболее благоприятным течением раневого процесса. Это говорит об идеальных биосовместимых свойствах этого материала и подтверждается данными наблюдений за состоянием послеоперационных ран, цитологическим и гистологическим методами исследования. Монофиламентный характер нитей, отсутствие воспалительной реакции при имплантации и экономическая доступность делают его материалом выбора для пластики брюшной стенки. Этот эндопротез характеризуется достаточной механической прочностью для противодействия внутрибрюшному давлению и отсутствием воспалительной реакции тканей при имплантации вплоть до поздних сроков наблюдения.

«Экофлон», так же характеризуется достаточной механической прочностью для противодействия внутрибрюшному давлению и отсутствием воспалительной реакции тканей при имплантации вплоть до поздних сроков наблюдения.

В сериях с введением аллогенных эмбриональных фибробластов выявляется опережающее формирование фиброзной соединительной ткани, сходной по структуре с апоневротическими структурами, и рубцовых участков с низкой клеточностью и гомогенной структурой гиалинизированного межклеточного вещества. Это свидетельствует об активном индуцирующем влиянии культуральных фибробластов на дифференцировку соединительной ткани в области пластики передней брюшной стенки.

Таким образом, гистологические и морфометрические исследования тканей передней брюшной стенки, используя различные материалы для ее пластики, выявили существенные особенности течения раневого процесса при имплантации аллогенных эмбриональных фибробластов по сравнению с контрольной группой. Это проявлялось более быстрым купированием воспалительной реакции, значительно более ранней по срокам и более выраженной пролиферативной активностью фибробластов, что влекло за собой более раннее наступление фаз организации и ремоделирования соединительной ткани, создания анатомической целостности апоневротического регенерата. Эти данные позволяют сделать выводы:

1. Трансплантация аллогенных эмбриональных фибробластов в зону герниопластики количественно и качественно изменяет течение воспалительного процесса в ране, приводит к ускоренному купированию воспалительной реакции, потенцирует и ускоряет процесс созревания фиброзной ткани.

2. Применение аллогенных эмбриональных фибробластов в герниологии способствует уменьшению срока образования прочного рубца в зоне хирургического вмешательства и профилактике послеоперационных осложнений.

3. Двукратное введение культуры фибробластов дополнительно ускоряет созревание фибробластических элементов при использовании сетки «Экофлон». При использовании сеток «Эслан» и «Эсфил» данный эффект двукратного введения клеточной культуры не выявлен.

Литература

1. Келлер, Г. Сохранность инъецируемых аутологических человеческих фибробластов / Г. Келлер, Дж. Себастиан, Ю. Лакомбс и др. // Бюллетень эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т. 130, № 8. – С. 203–206.
2. Колокольчикова, Е. Г. Морфологические изменения ожоговых ран после пересадки аллогенных фибробластов / Е. Г. Колокольчикова, Л. И. Будкевич, А. Э. Бобровников и др. // Бюллетень эксперим. биол. и мед. – 2001. – № 1. – С. 107–111.
3. Милонов, О. Б. Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии / О. Б. Милонов, К. Д. Тоскин, В. В. Жебровский. – М.: Медицина, 1990. – 558 с.
4. Саркисов, Д. С. Теоретические и практические аспекты использования культивированных фибробластов при восстановлении кожных покровов / Д. С. Саркисов, В. Д. Федоров, Е. В. Глущенко и др. // Вестник Рос. АН. – 1994. – № 6. – С. 6–11.
5. Сухих, Г. Т. Трансплантация фетальных клеток в медицине: настоящее и будущее / Г. Т. Сухих // Бюллетень эксперим. биол. и мед. – 1998. – Т. 126. – С. 3–13. – Прилож. 1: науч. тр. «Трансплантация фетальных тканей и клеток».
6. Тимошин, А. Д. Концепция хирургического лечения послеоперационных грыж передней брюшной стенки / А. Д. Тимошин, А. В. Юрасов, А. Л. Шестаков // Герниология. – 2004. – №1. – С. 5–10.
7. Фёдоров, И. В. Протезы в хирургии грыж: столетняя эволюция / И. В. Фёдоров, А. Н. Чугунов // Герниология. – 2004. – № 2. – С. 45–52.
8. Хрупкин, В. И. Использование фибробластов для лечения гранулирующих ран / В. И. Хрупкин, А. В. Низовой, С. В. Леонов и др. // Воен.-мед. журн. – 1998. – № 1. – С. 38–42.
9. Hebda, P. A. Transplanted fetal fibroblasts: survival and distribution over time in normal adult dermis compared with autogenic, allogenic, and xenogenic adult fibroblasts / P. A. Hebda, J. E. Dohar // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1999. – Vol. 121, № 3. – P. 245–251.
10. Jordana, M. Immune-inflammatory functions of fibroblasts / M. Jordana, B. Sarnstrand, P. J. Sime, I. Ramis // Eur. Respir. J. – 1994. – Vol. 7, № 12. – P. 2212–2222.
11. Sciaky, D. Cultured human fibroblasts express constitutive IL-16 mRNA: cytokine induction of active IL-16 protein synthesis through a caspase-3-dependent mechanism / D. Sciaky, W. Brazer, Center et al. // J. Immunol. – 2000. – Vol. 164, № 7. – P. 3806–3814.
12. Smith, R. S. Fibroblasts as sentinel cells. Synthesis of chemokines and regulation of inflammation / R. S. Smith, T. J. Smith, T. M. Blieden, R. P. Phipps // Am. J. Pathol. – 1997. – Vol. 151, № 2. – P. 317–322.



THE USE OF ALLOGENIC EMBRYONIC FIBROBLASTS WITH ARTHROPLASTY OF ANTERIOR ABDOMINAL WALL

S.V. Ivanov¹
A.A. Doljikov²
I.S. Ivanov¹
A.A. Martincev¹

¹ Kursk State Medical University

² Belgorod State University

e-mail: main@kgmu.kursknet.ru

The appearance of modern synthetic prostheses allowed us to change approaches to the treatment of postoperative ventral hernias. The main disadvantage is the implantation of foreign material, into the organism and, as a result, the development of local inflammatory process. It is necessary to create the material, which leads to less inflammatory reaction while the satisfactory characteristics of strength and price are kept. The important component of wound process is getting the stable cicatrix. The introduction of cultural fibroblasts allows us to get mature connective tissue at early stages. The experimental research of synthetic prostheses from lavsan, polypropylene and polytetrafluorineethylene with the introduction of cultural fibroblasts or without it has been held on 270 white mice. They got the results of morphologic changes in according to the used type of prosthesis and fibroblasts introduction.

Key words: postoperative hernia, lavsan, polypropylene, polytetrafluorineethylene, fibroblast, endoprosthesis replacement, connective tissue.



УДК: 618.3 – 06 :616.379 – 008.641 – 07 – 085

ЗНАЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЛИКИРОВАННОГО АЛЬБУМИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.П. Калиман

Харьковский
национальный
медицинский
университет, Харьков

e-mail: kaliman.v@mail.ru

В статье обсуждается возможность диагностирования некомпенсированных гипергликемических состояний у беременных с сахарным диабетом по содержанию гликированного альбумина сыворотки крови после образования стабильного кетоаминового соединения.

Ключевые слова. Сахарный диабет у беременных, гликированный гемоглобин крови, гликированный альбумин сыворотки крови, хроническая гипергликемия.

Сахарный диабет (diabetes mellitus) – хроническое полиэтиологическое эндокринно-обменное заболевание, обусловленное абсолютной или относительной недостаточностью инсулина – гормона вырабатываемого β -клетками эндокринной части поджелудочной железы. Чаще всего диабет развивается на фоне генетической предрасположенности в результате действия различных экзогенно-эндогенных факторов и характеризуется нарушением процессов утилизации глюкозы, приводящим к системным структурно-метаболическим нарушениям обмена веществ в организме в целом.

Отмечается прогрессивное увеличение заболеваемости сахарным диабетом среди молодых женщин репродуктивного возраста, что не может не вызывать беспокойства национальной системы здравоохранения. Беременность у таких женщин, особенно на фоне некомпенсированного углеводного обмена, является опасной как для матери, так и для плода. Перинатальная смертность при беременностях, осложненных сахарным диабетом с некомпенсированным углеводным обменом, остается крайне высокой и составляет, по данным разных авторов, от 3 до 15% [1, 2]. У беременных с сахарным диабетом, особенно при некомпенсированном углеводном обмене, отмечается высокая частота возникновения спонтанных аборт; врожденных пороков развития у плода; частые и отягощенные гестозы второй половины беременности; инфекции мочеполовых путей и др. патология [3-5]. Исследования, проведенные в Великобритании и опубликованные в журнале «British Medical Journal» показали, что у беременных с сахарным диабетом на фоне некомпенсированного углеводного обмена риск рождения детей с врожденными пороками развития увеличивается до 10-ти раз и в 5-ть раз выше риск пренатальной смертности по сравнению с беременностями с компенсированным углеводным обменом. Отсюда не вызывает сомнений, что беременность у женщин с сахарным диабетом, особенно при некомпенсированном углеводном обмене приводит к значительной акушерской и перинатальной патологии. Поэтому все беременные с сахарным диабетом, особенно при некомпенсированном углеводном обмене, подлежат строгому гликемическому контролю и строгому диспансерному наблюдению.

В настоящее время одним из распространенных и доступных методов диагностики некомпенсированных гипергликемических состояний при сахарном диабете является показатель гликированного гемоглобина крови. Однако данный метод далеко не всегда объективно отражает полиморфизм метаболических нарушений происходящих в организме женщины при беременности [3, 6, 7]. Этому способствуют многочисленные редуцирующие факторы крови, потенцируемые гестацией, особенно структурно-метаболического гестационного периода, а так же длительный период жизни гемоглобина, который составляет 3-4 месяца. Все это значительно ограничивает диагностическую ценность и клиническую целесообразность определения

гликированного гемоглобина в акушерской практике, что часто, в дальнейшем, приводит к развитию тяжелой акушерской и перинатальной патологии.

Цель и задачи исследования. Целью данного исследования послужило изучение структурно-метаболических особенностей альбумина сыворотки крови, как высокоспецифичного протеина сыворотки крови с коротким периодом жизни в параллели с определением содержания гликированного гемоглобина крови и тощаковой глюкозы крови у беременных с сахарным диабетом.

Задачей данного исследования было изучение возможности использования в акушерской практике для ведения беременных с сахарным диабетом авторского лабораторно-диагностического метода качественного и количественного определения гликированного альбумина сыворотки крови после образования стабильного кетоаминового соединения с целью ранней диагностики некомпенсированных гипергликемических состояний.

Материалы и методы. Учитывая, что альбумин сыворотки крови является высокодоступным биологическим материалом, который имеет ограниченное влияние на себя сопутствующих редуцирующих компонентов крови, обладает высоким сродством к неферментобуслвленными реакциям, а так же имеет короткий период жизни в 19 – 20 суток (456-480 часов) – был выбран этот биологический материал.

Помимо того, процесс гликирования альбумина сыворотки крови зависит исключительно от наличия в нем свободных аминокрупп, количества ациклической формы редуцирующего моносахарида и длительности контакта с ним протеина. В этой связи единственным переменным и определяющим фактором, отвечающим за степень гликирования альбумина сыворотки крови, является содержание в крови глюкозы и время контакта с ней альбумина, высокоспецифичного протеина.

Общеизвестно, что неэнзиматическое гликозилирование (гликирование) белка – это биохимическая реакция присоединения моносахарида к протеину с последующим превращением образовавшегося соединения в стабильную кетаминовую группу, протекающая без участия ферментов, так называемая реакция альдольной конденсации. Такая реакция впервые была описана L. Maillard (Л. Мэйллардом) в 1913 году.

Схематично процесс перехода альбумина сыворотки крови и стабильный кетоамин через нестабильное основание Шиффа в условиях некомпенсированной гипергликемии схематично представлено на рисунке.

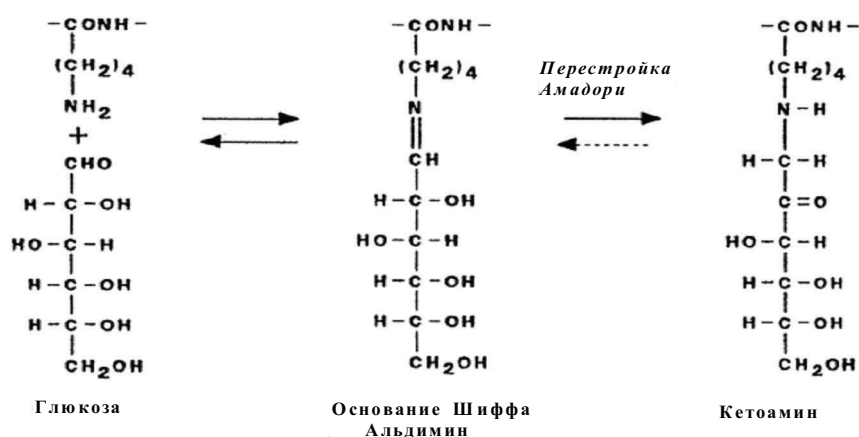


Рис. Образование стабильного кетоамина альбумина сыворотки крови через нестабильное альдиминоое соединение в условиях хронической гипергликемии у беременных с сахарным диабетом

В процессе клинического эксперимента под наблюдением находилось 28 женщин в сроке беременности от 8 до 32 недель беременности, которые состояли на дис-

пансерном учете по поводу сахарного диабета – *первая исследовательская (опытная) группа*.

Контрольную группу составляло 10 условно здоровых женщин аналогичного возраста и срока беременности – *вторая исследовательская (опытная) группа (контрольная группа)*.

У всех беременных, обеих исследовательских групп, определяли концентрацию глюкозы в крови натощак, гликированный гемоглобин и гликированный альбумин сыворотки крови. Содержание гликированного альбумина сыворотки крови проводили при помощи авторского метода, на который получен патент Украины №19667 [8] и в соответствии с методическими рекомендациями «Клинико-биохимическая диагностика гипергликемических состояний по уровню гликированного альбумина сыворотки крови» [9].

Определение гликированного гемоглобина проводили по модифицированному методу на стандартных наборах компании "Диабет-тест"[10].

Глюкозу крови определяли глюкозооксидазным методом (кат. №НРО09,02) на наборах ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» [11].

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили при помощи стандартного приложения программы Excel [12].

Полученные результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что в группе условно здоровых беременных женщин, у которых беременность протекала на фоне физиологического углеводного обмена, показатель глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина и гликированного альбумина сыворотки крови не выходили за пределы физиологической нормы (см. табл. 1).

Так, например, содержание глюкозы крови натощак у женщин без сахарного диабета, беременность у которых протекала на фоне компенсированного углеводного обмена, составляло $M=3,8\pm 0,7$ ммоль/л. Коэффициент достоверности при этом составлял $p<0,05$. Показатель гликированного гемоглобина крови у беременных в контрольной группе без сахарного диабета соответствовал показателю $M=4,68\pm 0,78\%$, что соответствовало физиологическому показателю. Коэффициент достоверности при этом составлял $p<0,05$. Содержание гликированного альбумина сыворотки крови в контрольной группе беременных без сахарного диабета с компенсированным углеводным обменом соответствовало $M=2,04\pm 0,38$ ммоль/л. Коэффициент достоверности при этом составлял $p<0,05$.

Аналогичные исследования по содержанию тощачковой глюкозы крови, гликированного гемоглобина крови и гликированного альбумина сыворотки крови у 28 беременных с сахарным диабетом с некомпенсированным углеводным обменом показали следующие результаты.

Содержание тощачковой глюкозы крови у 28 беременных с сахарным диабетом составляло $M=8,16\pm 1,49$ ммоль/л. Коэффициент достоверности при этом составлял $p<0,05$. Содержание гликированного альбумина сыворотки крови в виде кетоаминового соединения у беременных с сахарным диабетом составляло $M=4,2\pm 1,47$ ммоль/л. Коэффициент достоверности при этом составлял $p<0,05$.

Содержание гликированного гемоглобина крови у беременных с сахарным диабетом соответствовало $M=7,29\pm 1,41\%$, что достоверно $p<0,5$, но менее достоверно в сравнении с гликированным альбумином сыворотки крови, превышало аналогичные показатели у условно здоровых беременных второй экспериментальной группы.

Таким образом, проанализировав полученные результаты исследований, было выяснено что тощачковая глюкоза крови достоверно превышала ($p<0,05$) показатели содержания тощачковой глюкозы крови у практически здоровых беременных без сахарного диабета с компенсированным углеводным обменом.

Содержание гликированного альбумина сыворотки крови у беременных с сахарным диабетом достоверно ($p<0,05$) превышало содержание гликированного альбумина сыворотки крови у практически здоровых беременных без сахарного диабета с компенсированным углеводным обменом. Содержание гликированного гемоглоби-



на крови у беременных с сахарным диабетом превышало, но с меньшей степенью достоверности ($p < 0,5$) содержания гликированного гемоглобина крови в группе условно здоровых беременных без сахарного диабета с компенсированным углеводным обменом.

Отмечалась высокая степень корреляции ($r > 0,9$, $p < 0,05$) между содержанием гликированного альбумина сыворотки крови и гликированного гемоглобина крови у беременных с сахарным диабетом.

В таблице приведены обобщенные данные по содержанию тощачковой глюкозы крови, гликированного гемоглобина крови и гликированного альбумина сыворотки крови в виде кетоаминового соединения у беременных с сахарным диабетом и условно здоровых беременных с компенсированным углеводным обменом.

Таблица

Содержание глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина крови и гликированного альбумина сыворотки крови у беременных с сахарным диабетом и в контрольной группе условно здоровых беременных

Объект исследования	Условно здоровые беременные (контрольная группа) II – опытная группа	Беременные с сахарным диабетом I – опытная группа
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	$3,8 \pm 0,7$	$8,16 \pm 1,49$
Гликированный гемоглобин крови (%)	$4,68 \pm 0,78$	$7,29 \pm 1,41$
Гликированный альбумин сыворотки крови (ммоль/л)	$2,04 \pm 0,38$	$4,2 \pm 1,47$

Учитывая структурно-метаболические особенности альбумина сыворотки крови, его высокую специфичность к ферментонезависимым реакциям, а также на основании полученных результатов вышеприведенных исследований и данных литературы [13-14] можно прийти к следующим выводам.

Выводы. Содержание гликированного альбумина сыворотки крови, гликированного гемоглобина и тощачковой глюкозы крови у беременных с сахарным диабетом достоверно превышают аналогичные показатели у здоровых женщин, беременность у которых протекает на фоне компенсированного углеводного обмена.

Показатель гликированного альбумина сыворотки крови у беременных с сахарным диабетом может являться объективным маркером гликемического состояния за короткий период времени в 19 – 20 суток или в 456-480 часов.

Количественный показатель содержания гликированного альбумина в сыворотке крови позволяет диагностировать некомпенсированные гипергликемические состояния у беременных с сахарным диабетом и оценить степень метаболических нарушений в структурно-биохимических взаимоотношениях углеводного гомеостаза.

Учитывая, что период жизни альбумина сыворотки крови короткий и составляет всего 19-20 суток или 456-480 часов, коррекцию гипогликемической терапии можно производить в сжатые сроки, не дожидаясь развития вторичной акушерской и перинатальной патологии.

Литература

1. Арбатская, Н.Ю. Сахарный диабет типа 1 и беременность. "Consilium medicum" / Арбатская Н.Ю., Демидова И.Ю. – Том 5, №9, 2003г., стр. 3-7.
2. Арбатская, Н.Ю. Сахарный диабет 1 типа и беременность. Фарматека. / Арбатская Н.Ю. – 2002. № 5. С. 30-36.
3. Балаболкин, М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Руководство для врачей. / Балаболкин М.И., Клебанова ЕМ., Креминская В.М. – М: Медицина, 2005. – 512 с.
4. Microalbuminuria and C-reactive protein. Bakker S.J., Gansevoort R.T., Stuveling T.M. et al. Curr. Hypertens. Rep. 2005. 7(5): 379-384.
5. The Diabetes and Pregnancy Group, France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. Diabetes Care. 2003. 26:2990-2993.



6. Пашинцева, Л.П. Ограничение возможностей хроматографического определения гликированного гемоглобина при сахарном диабете в присутствии аномальных гемоглобинов. / Пашинцева Л.П., Буданцева Т.А., Троицкая О.В., Орлова Е.В., Клещева Л.В. // Клиническая лабораторная диагностика. «Медицина» – 2001. № 7. С. 39-43.

7. Королев, В.А. Анализ колориметрического метода определения гликированного гемоглобина. / Королев В.А., Головская Г.Г., Белокурченко В.П., Чимиричкина Н.И., Малахова О.Ю. // Клиническая лабораторная диагностика. «Медицина» – 2001. № 12. С.12-14.

8. Калиман, В.П. Патент України № 19667. Бюл. № 12. Д.п. 15.12.2006. Метод визначення глікованого альбуміну сироватки крові. Калиман В.П., Жуков В.И., Калиман П.А., М'ясоєдлв В.В.

9. Калиман, В.П. «Клініко-біохімічна діагностика гіперглікемічних станів за рівнем глікованого альбуміну сироватки крові». Калиман В.П., Клименко М.О., М'ясоєдов В.В., Жуков В.И., Калиман П.А., Малова Н.Г., Шкляр С.П., Герасименко С.В. Методичні рекомендації. Киев – 2008.

10. Камышников, В.С. Справосник по клинко-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. / Камышников В.С. – Москва, «МЕДпресс-информ» – 2004. С.734.

11. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. – Киев, Морион, 2000. – 320 с.

12. Калиман, В.П. Кетоамины в диагностике некомпенсированных гипергликемических состояний. Всероссийский конгресс «Диабет и почки». / Калиман В.П. – Москва, 17 мая 2009 – 20 мая 2009г. Сборник работ. Раздел 2. «Диабетическая нефрология». С. 33.

13. Калиман, В.П. Значение определения кетоаминов у беременных с сахарным диабетом. «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Дев'яти Данилевські читання). Матеріали науково-практичної конференції в міжнародною участю. / Калиман В.П. – Харків, 2-3 березня, 2010р. С. 42-43.

14. Калиман В.П., Жуков В.И., Клименко Ю.Н., Кудиярова Л.В. Короткоживущий кетоамин как маркер гликемических состояний у беременных с сахарным диабетом. Клініко-епідеміологічні аспекти боротьби та профілактики інфекційних і неінфекційних хвороб серед дітей і дорослих. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. / Калиман В.П., Жуков В.И., Клименко Ю.Н., Кудиярова Л.В. – Харків, 8-9 квітня 2010 року. С. 220 – 222.

IMPORTANCE OF STRUCTURALLY-METABOLIC FEATURES OF GLYCATED ALBUMEN OF BLOOD SERUM IN OBSTETRICAL PRACTICE

V.P. Kaliman

*Kharkov National
Medical University*

e-mail: kaliman.v@mail.ru

In the article discussed a possibility of diagnostics of noncompensated hyperglycemic states in pregnant women with diabetes mellitus using glycated albumen level in blood serum after formation of stable keta mine connection.

Key words: diabetes mellitus, pregnancy, glycated haemoglobin of blood, glycated albumen of blood, noncompensated hyperglycaemic state.



УДК 616.345–089–036.868

К ВОПРОСУ О МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОЖИЛЫХ ЛИЦ, РАНЕЕ РАБОТАВШИХ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

А.Н. Ильницкий¹
С.У. Мурсалов²
Г.И. Гурко²
К.В. Перельгин²
Д.С. Медведев²

¹ Полоцкий
государственный
университет

² Санкт-Петербургский
институт биорегуляции и
геронтологии СЗО РАМН

e-mail: samir_mursalov@mail.ru

Спецификой службы в органах Министерства по чрезвычайным ситуациям (МЧС) является высокая частая подверженность стрессам, что способствует формированию целого ряда заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистой системы. Изучена эффективность медицинской реабилитации ветеранов МЧС с последствиями мозгового инсульта в муниципальной поликлинике. Реабилитационные программы обладают способностью повышать резистентность пожилых к стрессу за счет формирования адекватного стереотипа здорового поведения, снижают выраженность депрессии, повышают качество жизни.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, стресс, депрессия, качество жизни.

Введение. Спецификой службы в органах Министерства по чрезвычайным ситуациям (МЧС) является высокая частая подверженность стрессам, что способствует формированию целого ряда заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистой системы. К ним относятся артериальная гипертензия, ИБС, нарушения ритма сердца. При достижении пожилого возраста эти заболевания часто являются причиной мозговых сосудистых катастроф. При этом перенесшие их пациенты нуждаются в пролонгированном комплексном ведении, важной частью которого является медицинская реабилитация (МР) [4]. Современная концепция реабилитации заключается в ориентации данного вмешательства в основном на повышение качества жизни больного, а не столько на улучшение клинической симптоматики [1]. Это особенно актуально в пожилом возрасте, когда снижение качества жизни обусловлено и имеющимися заболеваниями, и самими физическими и психическими возрастными особенностями. Наложение симптоматики последствий мозгового инсульта на возрастные особенности, социальные изменения в пожилом возрасте – выход на пенсию, изменение стиля жизни, одиночество, финансовые затруднения требуют усиления медико-социальной помощи, которая должна оказываться в условиях непосредственного места пребывания больного – муниципальной поликлиники [5]. Вместе с тем аспекты реабилитации пожилых пациентов с последствиями мозгового инсульта и ее эффективность в условиях муниципальных органов здравоохранения изучены недостаточно [3].

Цель исследования. Изучить эффективность МР ветеранов МЧС с последствиями мозгового инсульта в муниципальной поликлинике.

Материал и методы. В исследование вошло 136 ветеранов системы МЧС, средний возраст которых составил $67,2 \pm 1,5$ лет. Больные разделены на 2 группы – опытную ($n=65$) и контрольную ($n=71$). Пациенты опытной группы наряду с традиционной терапией получала реабилитационные мероприятия по разработанной нами схеме [1], контрольной – только медикаментозное лечение.

Критерии включения – легкие неврологические последствия мозгового инсульта (легкий гемипарез) при скорректированных цифрах артериального давления, синусовым ритмом, компенсацией сахарного диабета, нормализованным холестериновым обменом.

Критерии исключения – выраженный или умеренный неврологический дефицит, наличие интеллектуально-мнестических изменений, затрудняющих контакт с больным, декомпенсация сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Характеристика вмешательства. МР проводилась на базе отделений восстановительного лечения муниципальных поликлиник г. Петербурга. Продолжительность реабилитации составляла 6 месяцев, при этом на базе поликлиник проведено 3 курса по 14 дней. В процессе реабилитации были рекомендованы тридцатиминутные занятия через день на тредмиле и велоэргометре для укрепления мышц нижних конечностей, двадцатиминутные занятия через день на тренажерах с подъемом рук с целью тренировки мышц рук и плечевого пояса, занятия гимнастикой групповым методом. Были рекомендованы также мероприятия психотерапии, физиолечения (переменное магнитное поле области воротниковой зоны, электростимуляция отдельных мышечных групп верхних и нижних конечностей, миллиметровая терапия области биологически активных точек). Составной частью реабилитационной программы были занятия эрготерапии при помощи специальных тренажеров, а также образовательные программы (занятия в «Школе больного» с разъяснением особенностей применения немедикаментозных методов при последствиях мозгового инсульта).

Оценка эффективности МР. По истечении шести месяцев реабилитации проведена оценка степени депрессии; степени подверженности стрессам; уровня качества жизни.

Оценка динамика депрессивных явлений у пожилых проведена по следующему опроснику: удовлетворены ли Вы Вашей жизнью? (1); есть у Вас ощущение невосребованности в жизни? (2); часто ли у Вас возникает чувство тоски? (3); часто ли у Вас бывает хорошее настроение? (4); бывает ли у Вас чувство беспомощности? (5); Вы ощущаете себя полным сил и энергии? (6); есть у Вас ощущение безнадежности жизненной ситуации? (7); считаете ли Вы, что окружающие более счастливы? (8); бывает ли у Вас ощущение, что Ваша жизнь ничего не стоит? (9) [3].

Оценка степени подверженности стрессам в динамике МР проведена согласно следующему опроснику: «сплю по 7 – 8 часов еженощно» (1); «выкуриваю менее 10 сигарет в день» (2); «изыскиваю силы в религии» (3); «имею отзывчивых знакомых» (4); «имею одного верного друга, которому всецело доверяю» (5); «употребляю менее 3 чашек крепкого кофе в день» (6); «регулярно занимаюсь физической культурой» (7) [4].

Качество жизни изучено по опроснику WHOQOL-OLD по следующим позициям: боитесь ли Вы будущего? (1); в какой степени влияет ухудшение деятельности органов чувств на каждодневную активность? (2); в какой степени Вы можете самостоятельно решать свои проблемы? (3); в какой степени Вы можете самостоятельно строить свое будущее? (4); считаете ли Вы, что окружающие считают Вас способными самостоятельно решать Ваши проблемы? (5); считаете ли Вы изолированными себя от общества? (6); насколько сильно Вы боитесь смерти близких Вам людей? (7); беспокоит ли Вас то, как Вы будете умирать? (8); как сильно Вы боитесь смерти? (9); как сильно Вы боитесь боли при умирании? (10); как сильно Вы боитесь утраты контроля поведения при наступлении смертельной болезни? (11) [5].

Опрашиваемым пациентам по всем трем опросникам было предложено ответить на перечисленные вопросы или оценить утверждения (при выявлении резистентности к стрессам) по балльной схеме от 0 до 5 баллов.

Результаты исследования обработаны статистически, применены методы вариационной статистики, использован пакет компьютерных программ Statgraph.

Результаты и обсуждение. Под влиянием шестимесячных реабилитационных мероприятий происходит уменьшение выраженности симптомов депрессии у ветеранов МЧС пожилого возраста с последствиями мозгового инсульта (табл. 1). Достоверна динамика таких показателей как удовлетворенность жизнью, снижение частоты эпизодов тоски, ощущение безнадежности и низкой оценки жизни, $p < 0,05$. В результате суммарная сумма баллов, отражающая выраженность депрессии, в опытной группе под влиянием МР снижается с $19,3 \pm 1,2$ до $13,9 \pm 1,1$, причем показатель после реабилитации в опытной группе достоверно выше, чем в контрольной группе, $p < 0,05$.

Полученные нами данные согласовываются с результатами исследований по патофизиологическим эффектам физических упражнений. Они свидетельствуют о



нормализации корково-подкорковых взаимоотношений, снижении продукции про-депрессивных сигнальных молекул, нормализации обмена медиаторов головного мозга. Безусловный вклад в снижение депрессии играют психотерапевтические мероприятия, а также повышение уровня бытовой адаптации в результате занятий эр-готерапией [1, 2].

Таблица 1
Динамика симптомов депрессии в процессе реабилитации (в баллах)

Критерий оценки	Группа испытуемых			
	Опытная		Контрольная	
	До МР	После МР	До МР	После МР
Удовлетворены ли Вы Вашей жизнью? (1)	3,2±0,4	4,5±0,2*	3,1±0,3	3,4±0,1**
Есть у Вас ощущение неостре-бованности в жизни? (2)	2,5±0,2	2,6±0,1	2,5±0,1	2,6±0,2
Часто ли у Вас возникает чувст-во тоски? (3)	3,7±0,4	1,5±0,3*	3,6±0,3	3,5±0,2**
Часто ли у Вас бывает хорошее настроение? (4)	3,4±0,2	3,3±0,2	3,5±0,1	3,1±0,2
Бывает ли у Вас чувство беспомощности? (5)	1,2±0,1	1,1±0,1	1,3±0,2	1,2±0,1
Вы ощущаете себя полным сил и энергии? (6)	2,5±0,2	2,4±0,2	2,5±0,1	2,6±0,2
Есть у Вас ощущение безнадеж-ности жизненной ситуации? (7)	2,4±0,2	0,7±0,1*	2,2±0,1	2,2±0,2**
Считаете ли Вы, что окружаю-щие более счастливы? (8)	1,2±0,1	1,2±0,2	1,1±0,1	1,2±0,2
Бывает ли у Вас ощущение, что Ваша жизнь ничего не стоит? (9)	2,5±0,1	0,9±0,1*	2,4±0,1	2,5±0,3**
Суммарный балл	19,3±1,2	13,9±1,1*	19,1±1,4	18,7±1,0**

* $p < 0,05$ внутри одной группы

** $p < 0,05$ между опытной и контрольной группой

МР способствует также повышению резистентности к стрессовым воздействи-ям за счет формирования более адекватного стереотипа поведения. В частности, у пациентов, прошедших реабилитационные и образовательные программы в отличие от больных контрольной группы, удлиняется продолжительность сна, снижается количество выкуриваемых сигарет и потребление кофе, пациенты начинают занимать-ся физической культурой, $p < 0,05$ (табл. 2).

Таблица 2
Динамика резистентности к стрессу в процессе реабилитации (в баллах)

Критерий оценки	Группа испытуемых			
	Опытная		Контрольная	
	До МР	После МР	До МР	После МР
«Сплю по 7 – 8 часов еженощно» (1)	2,4±0,2	4,3±0,1*	2,4±0,1	2,2±0,3**
«Выкуриваю более 10 сигарет в день» (2)	4,2±0,5	2,1±0,2*	3,9±0,4	4,0±0,4**
«Изыскиваю силы в религии» (3)	2,5±0,2	2,6±0,1	2,4±0,4	2,3±0,1
«Имею отзывчивых знакомых» (4)	2,4±0,1	2,3±0,1	2,5±0,3	2,4±0,1
«Имею одного верного друга, которому всецело доверяю» (5)	2,6±0,2	2,7±0,1	2,5±0,2	2,6±0,4
«Употребляю более 3 чашек крепкого кофе в день» (6)	3,4±0,2	1,5±0,2*	3,4±0,6	3,6±0,3**
«Регулярно занимаюсь физической куль-турой» (7)	2,2±0,1	4,0±0,2*	2,3±0,2	2,4±0,1**

* $p < 0,05$ внутри одной группы

** $p < 0,05$ между опытной и контрольной группой



В настоящее время терапевтическое обучение является частью реабилитационных программ. При последствиях мозгового инсульта в образовательные программы входит обучение больного правильным стереотипам поведения, диете, активному образу жизни. Как видно из полученных нами данных, пожилые пациенты адекватно воспринимают эти знания и пользуются ими в жизни, что способствует формированию резистентности к стрессу [1].

При изучении динамики качества жизни пожилых людей в опытной группе и контрольной группе выявлено, что наиболее выраженные отличия наблюдаются по позициям боязни будущего (1) – соответственно $1,1 \pm 0,1$ и $3,1 \pm 0,2$ баллов; способности самостоятельно строить будущее (4) – $4,9 \pm 0,1$ и $3,2 \pm 0,2$; восприятие больного окружающими как человека, способного самостоятельно решать свои проблемы (5) – $4,0 \pm 0,1$ и $2,1 \pm 0,2$ балла; степень изоляции от общества (6) – $1,1 \pm 0,2$ и $2,9 \pm 0,3$ балла; боязнь утраты контроля поведения при наступлении смертельной болезни (11) – $2,1 \pm 0,3$ и $3,3 \pm 0,2$ балла, $p < 0,05$. Надо отметить, что по окончании реабилитации в контрольной группе наблюдается достоверно более низкое качество жизни по сравнению с пациентами опытной группы, соответственно, $29,4 \pm 2,1$ и $19,7 \pm 1,9$ баллов, $p < 0,05$. Эти данные свидетельствуют о достижении основной цели МР ветеранов МЧС в муниципальной поликлинике.

Выводы.

1. МР ветеранов МЧС пожилого возраста с легкими последствиями мозгового инсульта способствует снижению у них выраженности депрессии.
2. Реабилитационные программы обладают способностью повышать резистентность пожилых к стрессу за счет формирования адекватного стереотипа здорового поведения.
3. МР достоверно повышает качество жизни пожилых больных с легкими последствиями мозгового инсульта – ветеранов МЧС, что диктует необходимость широкого внедрения реабилитационных программ в лечебно-диагностический процесс муниципальных поликлиник.

Литература

1. Ильницкий, А.Н. Организация этапной медицинской реабилитации больных терапевтического профиля [Текст] / А.Н. Ильницкий, Э.Э. Вальчук.- Минск: «Белорусская наука», 2003.- 317 с.
2. Ильницкий, А.Н. КВЧ-терапия в программах лечения климактерического синдрома [Текст] / А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, Д.С. Медведев.- Белгород: «БелОГОРАН», 2009.- 60 с.
3. Evropska charta pacientu senioru. – Praga: «CGGS», 1999. – 54 p.
4. Haskovcova, H. Lekarska etika / H. Haskovcova.- Praga: Galen, 2002. – 275 p.
5. Venglarova, M. Problematicke situace v peci o senioru / M. Venglarova. – Praga: «Grada», 2007. – 96 p.

TO THE PROBLEM OF MEDICAL REHABILITATION OF ELDER PATIENTS WHICH HAD STRESS-PRODUCED JOB

A.N. Ilnitski¹

S.U. Mursalov²

G.I. Gurko²

K.V. Perehygin²

D.S. Medvedev²

¹ *Polotsk State University*

² *Sant-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology*

e-mail: samir_mursalov@mail.ru

The job in stress condition is one of the main reason of diseases in elder, for example cardiovascular pathology. The data of effectiveness of out-patient medical rehabilitation in patients with stroke are represented in this article. The programs of medical rehabilitation improve the resistance for stress, decrease the depression and increase the quality of life.

Key words: medical rehabilitation, stress, depression, quality of life.



УДК 616.053.2:615.1:615.37:612.017

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛОФЕРОНА В КОМПЛЕКСЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ДЕТЕЙ С ИММУННЫМ ДИСБАЛАНСОМ, ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Т.А. Крючкова
Е.В. Подсвинова

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: haraba.tanya@mail.ru

Проблема реабилитации часто болеющих ОРЗ детей остается актуальной в связи с большим количеством инфекционных агентов, вызывающих респираторные заболевания. Иммунная система ребенка, относящегося к категории часто и длительно болеющих детей, характеризуется напряженностью процессов иммунного реагирования, недостаточностью резервных возможностей, что является результатом длительного антигенного воздействия на организм. В статье представлены особенности нарушений иммунной системы у часто болеющих ОРЗ детей. Отмечена эффективность применения циклоферона в комплексе реабилитационных мероприятий у часто болеющих ОРЗ детей.

Ключевые слова: дети, острые респираторные заболевания, иммунитет, циклоферон.

Термин «часто болеющие дети» появился в отечественной медицинской литературе в первой половине 80-х годов прошлого века. Этот термин обозначает группу детей, характеризующуюся более высоким, чем у их сверстников, уровнем заболеваемости острыми респираторными заболеваниями. Среди этих детей значительно чаще выявляются хронические заболевания ЛОР-органов и бронхолегочной системы [5].

Следует отметить, что у часто болеющих детей, даже в период клинического благополучия и при отсутствии признаков острого респираторного заболевания, выявляются отчетливые изменения в иммунной системе, что сопровождается сочетанными изменениями Т- и В-звена иммунитета, дисиммуноглобулинемией, повышается содержание цитокинов, участвующих в хронизации процессов воспаления (ИЛ-6,8) [2].

Показатели интерферонового ответа характеризуются снижением продукции интерферонов гамма и альфа. Такое состояние иммунной системы приводит к развитию, как местных, так и общих осложнений, что обуславливает выделение группы часто болеющих детей в особую категорию в практике врача-педиатра.

В связи со сказанным медицинскую помощь часто и длительно болеющим детям необходимо оказывать, исходя из направлений: реабилитационное лечение, направленное на снижение антигенной нагрузки, санация очагов хронической инфекции и повышение резистентности организма ребенка в целом [3].

Выявляемые у часто болеющих детей нарушения иммунной системы позволяют использовать адекватную иммунокорректирующую терапию у значительного числа больных детей [1].

Целью настоящего исследования явилось изучение иммунного статуса у часто болеющих ОРЗ детей в возрасте от 3 до 7 лет и эффективности применения циклоферона в комплексе реабилитационных мероприятий у данной группы детей.

Объекты и методы исследования. В исследование были включены 86 детей в возрасте от 3 до 7 лет. Из них у 46 детей в анамнезе в течение года отмечались более 6 эпизодов ОРЗ. Группу сравнения составили 40 эпизодически болеющих детей (ЭБД) – условно здоровых детей, посещающих детские дошкольные учреждения. В основной группе проводили иммунологическое обследование в спокойный от острых респираторных заболеваний период.

Циклоферон применяли у 24 детей (1 группа), часто болеющих ОРЗ, в возрасте от 3 до 6 лет в дозе 150 мг (1 таб.) 1 раз в день на 1, 2, 4, 6, 8. дни, далее с интервалом 72 часа еще 5-7 дней. При необходимости курс повторялся.

Контрольную группу (2 группа) составили 22 ребенка, часто и длительно болеющих ОРЗ, получавших комплекс традиционных реабилитационных мероприятий.

Для обработки полученных данных использован пакет программ статистического анализа Statistica 6,0 (Statsoft, США). Достоверность различий количественных перемен, представленных в виде среднего значения и его стандартного отклонения, определяли с помощью t-теста Стьюдента. Результаты сравнения рассматривали как статистически достоверные.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ клеточного звена иммунитета показал снижение абсолютного и относительного числа зрелых CD3 + Т-лимфоцитов, а также изменения в составе субпопуляций Т-лимфоцитов (более выраженное снижение уровня CD 4+ лимфоцитов по сравнению со снижением уровня CD 8+ лимфоцитов), что привело к существенному понижению иммунорегуляторного индекса.

При анализе показателей гуморального звена иммунитета у часто болеющих ОРЗ детей дошкольного возраста концентрация абсолютного количества CD 22+ клеток, содержание сывороточного иммуноглобулина А и М были достоверно снижены по сравнению с группой контроля. Уровень иммуноглобулина G находился около нижней границы нормы.

Таким образом, особенности иммунного статуса у часто болеющих детей (ЧБД) подтверждают наличие значимых взаимосвязей между всеми звеньями иммунитета, а характер этих изменений свидетельствует об определенной нестабильности иммунной системы у часто болеющих ОРЗ детей дошкольного возраста.

Установленные изменения иммунного статуса вне очередного эпизода ОРЗ у часто болеющих детей в возрасте от 3 до 7 лет позволили определить этот период как функционально-несостоятельный за счет отсутствия возобновления полноценного иммунного ответа, что обусловило необходимость проведения специфической иммунной терапии у этих детей. С учетом этого нами было предложено применение циклоферона у ЧБД вне очередного эпизода ОРЗ согласно инструкции.

Добавление циклоферона к комплексу традиционных реабилитационных мероприятий привело к достоверному повышению уровня CD3+ клеток и значительному увеличению (в 1,8 раза) CD4+ клеток ($p < 0,03$).

В гуморальном звене иммунитета после применения циклоферона регистрировалось увеличение В-лимфоцитов в 1,7 раза. Уровень иммуноглобулина А увеличился в 2,5 раза ($p < 0,01$), а концентрация иммуноглобулина М повышалась в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, назначение циклоферона в комплексе с традиционными реабилитационными мероприятиями доказывает целесообразность его использования детьми дошкольного возраста, как средство неспецифической профилактики ОРЗ и открывает новые перспективы иммунореабилитации детского населения [4].

Литература

1. Кузьменко, Л.Г., Лопухин Ю.М., Арион В.Я. Иммунокоррекция тактивинном в комплексном лечении часто болеющих детей: Пособие для врачей / Л.Г. Кузьменко, Ю.М. Лопухин, В.Я. Арион // М.: МИА, 2005. – 90 с.
2. Намазова, Л.С. Часто болеющие дети: материалы для интерактивного семинара. / Л.С. Намазова, Р.М. Торшхоева // М.: МИА, 2005. – 100 с.
3. Романцов, М.Г. Сравнительная профилактическая и фармакоэкономическая эффективность противовирусных препаратов при острых респираторных заболеваниях. / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов, О.Г. Шульдякова. – СПб., 2004. – 132 с.



4. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей: Пособие для врачей-педиатров, семейных врачей, студентов педиатрических факультетов медицинских вузов / Под ред. М.Г. Романцова. – СПб., 2006. – 142 с.

5. Самсыгина, Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Г.А. Самсыгина. – Практика педиатра. – 2005. – №12. – с. 34-37.

ADMINISTRATION OF CYCLOFERON IN COMPLEX OF REHABILITATION PROCEDURES FOR CHILDREN WITH IMMUNE DYSBALANCE BEING FREQUENTLY ILL WITH ACUTE RESPIRATORY DISEASES

T.A. Kruchkova
E.V. Podsvirova

Belgorod State University

e-mail: haraba.tanya@mail.ru

The problem of rehabilitation for children with acute respiratory disease is still a very actual one in connection with a great number of infectious agents, causing respiratory diseases. The immune system of a child related to the category of children being frequently ill is characterized by the tension of immune reactive processes, the insufficiency of reserve abilities, which are considered to be the results of lingering antigenic influence on the organism.

The article describes the particular disorders of the immune system of children being frequently ill with acute respiratory disease. It points out the efficiency of cycloferon administration in the complex of rehabilitation procedures for children being frequently ill with acute respiratory disease.

Key words: children, acute respiratory disease, immunity, cycloferon.

ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ГОДИЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

О.А. Ефремова¹
Л.А. Камышникова²

¹⁾ *Белгородский
государственный
университет*

²⁾ *Муниципальное
учреждение
здравоохранения
«Городская поликлиника №2»*

e-mail: ludmila__kam@mail.ru

В статье изложены полученные данные по гемодинамическим и структурно функциональным показателям при хронической сердечной недостаточности (ХСН) в зависимости от фракции выброса в динамике годичного наблюдения и лечения. Обследовались больные преимущественно пожилого возраста, с различными стадиями и функциональными классами ХСН в сочетании с другими сопутствующими патологическими состояниями.

Ключевые слова: гемодинамика, хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, функциональный класс, лечение.

Актуальность темы. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является прогрессирующим синдромом и пациенты, имеющие бессимптомную ХСН, в течение 1–5 лет могут перейти в группу самых тяжелых больных, плохо поддающихся лечению [1]. Именно ХСН станет основной проблемой кардиологии в ближайшие 50 лет.

Распространенность клинически выраженной ХСН среди населения России составляет 5,5%, а если принять во внимание пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), то речь может идти о 11,7% населения. Высокий уровень госпитализации и смертности (за 15 лет число госпитализаций с диагнозом ХСН утроилось, а за 40 лет увеличилось в 6 раз; пятилетняя выживаемость больных с ХСН ниже 50%), причем до половины всех смертей приходится уже на первый год болезни [2].

После завершения исследования IMPROVEMENT HF выяснилось, что эхокардиография (ЭхоКГ) выполняется у 92,5% больных с ХСН моложе 70 лет, ФВ ЛЖ измеряется лишь у 33,5% из них. У пациентов старше 70 лет эти показатели еще хуже и ФВ измеряется в 19,4% случаев. Интересно, что при измерении ФВ в 84,8% она превышала 40%, иными словами, не менее 26% всех больных с ХСН имели диастолическую ХСН, выраженность которой была умеренной. Эти цифры никак не соответствуют частоте диагностики I ФК ХСН только у 8–10% больных, обследованных по программе IMPROVEMENT HF. Если же говорить не об эхокардиографии, а о пробах с физическими нагрузками, необходимыми для выявления начальных признаков ХСН, то положение гораздо хуже. Эти методики применяются при ХСН крайне редко, хотя, это один из наиболее простых и доступных методов обследования больных с ХСН [3].

После завершения исследования ЭПОХА-О-ХСН, которое продемонстрировало недооценку врачами первичного звена клинических проявлений начальных стадий ХСН у больных АГ и ИБС, стала очевидной необходимость рационализации ведения больных ХСН на амбулаторно-поликлиническом этапе на основе раннего выявления критериев неблагоприятного течения заболевания и своевременного назначения медикаментозной терапии [4].

Значимость симптомов и клинических признаков чрезвычайно велика, поскольку именно они заставляют врача подозревать наличие у больного СН. Однако для объективизации состояния больного и оценки результатов лечения необходим ряд гемодинамических и структурных показателей с целью установления наиболее показательных и значимых изменений, часть из которых будут освещены в этой статье.



Owan T. и соавт. (2006), показали, что диастолические маркеры точнее систолических отражают функциональное состояние миокарда и его резерв (способность к выполнению нагрузки), а также надежнее других гемодинамических параметров могут быть использованы для оценки качества жизни и эффективности лечебных мероприятий [5].

Таким образом, актуальность данного исследования заключается в необходимости проведения анализа особенностей клинического течения и структурных показателей ХСН с учетом фракции выброса и ФК ХСН.

В связи с изложенным, была поставлена **цель работы** – изучить особенности гемодинамики и структурно-функционального состояния сердца у больных ХСН в зависимости от функционального класса и фракции выброса левого желудочка в динамике годичного наблюдения и лечения.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явились больные преимущественно пожилого возраста, с различными стадиями и функциональными классами ХСН в сочетании с другими сопутствующими патологическими состояниями. Для реализации поставленной цели исследования проводилась выборка 60 больных ХСН из кардиологического отделения областной клинической больницы г. Белгорода и были сформированы 2 группы (1 группа с фракцией выброса до 45% – 14 человек, 2 группа с ФВ выше 45% – 46 человек. На каждого исследуемого была заполнена стандартизированная скрининг-карта.

Структурно-функциональные параметры сердца оценивались с помощью эхокардиографии, проводимой по общепринятой методике в М-модальном режиме. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по результатам исследования трансмитрального диастолического кровотока в импульсном доплеровском режиме. Оценка систолической функции желудочков проводилась по фракции выброса ЛЖ (ФВ), сердечному индексу (СИ), индексу ударного объема (ИУО), индексу конечного систолического объема ЛЖ (ИКСО), индексу конечного диастолического объема ЛЖ (ИКДО), также по конечным диастолическим размерам (КДР) левого предсердия (ЛП), левого желудочка (ЛЖ), правого предсердия (ПП), правого желудочка (ПЖ), индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ 125 г/м² и более у мужчин и 110 г/м² и более у женщин.

Для определения типа гипертрофии дополнительно рассчитывалась относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС). $ОТС = 2 \times ТЗСЛЖ / КДРЛЖ$, где ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка.

Обследовано 60 больных ХСН причем в 1-ой группе средний возраст – $60 \pm 11,7$ лет, а во 2-ой – $62,8 \pm 8,45$ лет, $p < 0,05$. Из них мужчин в 1 группе 71,4%, во 2-ой – 54,3%.

Диагнозы основных нозологических форм устанавливались на основании общепринятых критериев, изложенных в соответствующих рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Наличие ХСН было подтверждено результатами стационарного обследования пациентов в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН [6].

Для оценки выраженности клинических проявлений ХСН использовали разделение по ФК согласно критериям, предложенным Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов. В 1-ой группе число лиц с ХСН I ФК не было, II ФК – 4 человека (28,6%), III ФК – 10 (71,4%). Во 2-ой группе число лиц с ХСН I ФК составило 4 (8,7%) пациента, II ФК – 32 (70%), III ФК – 10 (21,7%).

Основной причиной ХСН в обеих исследуемых группах была АГ различных степеней и сроков давности. В 1-ой группе в сочетании с АГ была выявлена стенокардия напряжения, II ФК – у 1 (7,1%) человека, III ФК у – 5 (35,7%). Постинфарктный кардиосклероз отмечался в 1-ой группе у 8 (57,1%) человек, во 2-ой группе – у 17 пациентов (37%). Сахарный диабет 2 типа встречался у 5 человек (35,7%) в 1-ой группе, против 7 чел (15,2%) во 2-ой группе. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) для первой группы составило $32,2 \pm 5$, для второй $29,8 \pm 3,8$, $p < 0,05$. Фибрилляция предсердий наблюдалась у 50% больных 1 группы и у 30,4% – второй. Блокады ножек пуч-



ка Гиса выявлялись в 57,1% случаев в 1 группе и у 17,4% – 2-ой группы. По длительности первичного заболевания группы практически не отличались: 1 группа (12,1±5,3 лет) 2-я (10±5,3 лет), $p < 0,05$.

В исследование не включались больные ХСН на фоне активного воспалительного процесса в сердце (миокардит, ревмокардит, инфекционный эндокардит, перикардит), с тяжёлыми нарушениями ритма и проводимости сердца, инфарктом миокарда или инсультом, развившихся в течение последних 6 мес., больные с гемодинамически значимым первичным клапанным поражением, а также с сопутствующей патологией внутренних органов, которая могла существенным образом повлиять на прогноз пациентов – онкологические заболевания, тяжелая почечная недостаточность, бронхиальная астма, декомпенсированный сахарный диабет и др.

Все больные проходили стандартную медикаментозную терапию, согласно последним рекомендациям по лечению ХСН [6]: ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, блокаторы АРА, блокаторы кальция. При необходимости получали нитраты, диуретики, гиполипидемические препараты, антиагреганты, антиаритмики. Часть больных получали блокаторы альдостероновых рецепторов – спиронолактон в дозе 25 мг – 1 раз в день.

Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0». При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц Microsoft Excel, 2007. Результаты выражены как среднее (M) и его стандартное отклонение (σ) для непрерывных величин, коэффициент достоверности (p) и как доля (процентное отношение) для категориальных переменных (т.е. переменных, описывающих качественные признаки). Отличия считали достоверными при $p < 0,05$. Сравнительный статистический анализ проводили параметрическими (множественное сравнение по Стьюденту с использованием поправки Бонферони, обычный корреляционный анализ, регрессионный анализ).

Результаты и обсуждение. Проведенные результаты показали, что функциональный класс ХСН имел сильную корреляцию с возрастом (-0,63) в первой группе больных и слабую – во второй (-0,043). При этом между ФК ХСН выявлены слабые корреляции в обеих группах с ИМТ, числом лет первичного заболевания, ФК стенокардии, систолическим артериальным давлением (САД), диастолическим артериальным давлением (ДАД), частотой сердечных (ЧСС). Со степенью АГ корреляция ФК ХСН была средней силы и составила (-0,41) в 1-ой группе, тогда как во второй связь показателей была слабой (-0,11).

Базовая терапия больных в зависимости от ФВ ЛЖ представлены в табл.1.

Таблица 1

Базовая терапия больных ХСН в зависимости от ФВ (n=60)

Препараты	ФВ<45%	ФВ>45%
Ингибиторы АПФ	10 (71,4%)	34 (73,9%)
Бета-адреноблокаторы	10 (71,4%)	35 (76%)
Спиронолактон	12 (85,7%)	10 (21,7%)*
Диуретики	13 (92,6%)	30 (65,3%)*
Сердечные гликозиды	5 (35,7%)	3 (6,5%)*
Блокаторы АРА	0	3 (6,5%)*
Нитраты	6 (42,9%)	18 (39,1%)
Блокаторы Са	5 (35,7%)	23 (50%)*
Статины	12 (85,7%)	36 (78,2%)*
Антиаритмики	3 (21,4%)	9 (19,6%)
Дезагреганты	11 (78,6%)	36 (78,2%)

Примечание: * – $p < 0,05$

Из таблицы видно, что ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы в обеих группах получали чуть более 70% пациентов, спиронолактон назначался достоверно



выше в 1-ой группе, что объяснимо с точки зрения доказательной медицины и в последних рекомендациях по лечению ХСН говорится о необходимости назначения блокаторов альдостероновых рецепторов при тяжелой систолической ХСН. Диуретики и сердечные гликозиды достоверно чаще назначались в 1-ой группе, что соответствует мировым исследованиям и стандартам. Блокаторы АРА назначались сравнительно редко, всего в 6,5% во второй группе. Блокаторы кальция достоверно чаще назначались во 2-ой группе, что тоже объяснимо, поскольку они не включены в основную группу препаратов по лечению ХСН, но показали не плохие результаты в отдельных исследованиях по лечению диастолической ХСН. Нитраты, гиполипидемическими препаратами, антиагреганты, антиаритмики назначались с примерно равной частотой в обеих группах.

После лечения в 1-ой группе процент пациентов со II ФК ХСН достоверно вырос с 28,6% в начале лечения до 50% через год, в то время как процент пациентов с III ФК уменьшился с 71,4% до 31,5%. Во 2-ой группе процент пациентов со II ФК ХСН достоверно вырос с 70% до 85,7% через год, в то время как количество пациентов с III ФК уменьшилось с 21,7% до 14,3%.

Гемодинамические показатели больных в зависимости от ФВ ЛЖ представлены в таблице 2, 3.

Таблица 2

Гемодинамическая характеристика обследованных больных с ФВ < 45

Параметр	1 посещение n=14	Через 6 мес. n=12	Через 12 мес. n=8
САД (мм рт.ст.)	131,7±21,9	119,2±12,4	123,12±12,5
ДАД (мм рт.ст.)	85,4±13,2	76,6±9,4	78,75±6*
ЧСС (уд. в минуту)	86±17,5	85,75±14,6	80,37±14,6*

Примечание: * – $p < 0,05$

Таблица 3

Гемодинамическая характеристика обследованных больных с ФВ > 45

Параметр	1 посещение n=46	Через 6 мес n=35	Через 12 мес n=21
САД (мм рт.ст.)	137,2±15,8	136,8±17,6	134,5±19,8
ДАД (мм рт.ст.)	83,7±10,8	84,3±11,9	84,5±10,9
ЧСС (уд. в минуту)	68,3±11,3	70±12,3	70,9±8,7

Во 2-ой группе среднее САД было недостоверно выше, чем в 1-ой, что объяснимо, поскольку, ХСН в этой группе, как правило, развивается из-за АГ, при этом ДАД отличалось незначительно. Средняя ЧСС в 1-ой группе достоверно выше, чем во 2-ой, что может быть связано с более частой в этой группе фибрилляцией предсердий.

В обеих группах после проведенного лечения среднее САД снижается, а среднее ДАД достоверно снижается в 1-ой группе и практически не меняется во 2-ой. Средняя ЧСС в 1-ой группе достоверно снижется, а во 2-ой незначительно возрастает, что также может быть связано с более частой в этой группе фибрилляцией предсердий.

Результаты исследования структурно-функционального состояния сердца представлены в табл. 4, 5. В 1-ой группе средняя фракция выброса в этой группе составила $34,0 \pm 7,9\%$ до лечения и достоверно выросла до $46 \pm 11,6\%$ через год лечения. Показатели систолической функции недостоверно снижаются: ИКДО, ИКСО, УО, СИ. За год лечения происходит обратное ремоделирование сердца: снижается ТЗСЛЖ, ТМЖП, КДР ЛЖ, ИММЛЖ, практически не меняется ОТС.

Во второй группе средняя фракция выброса составила $61,7 \pm 9,7\%$ до лечения и $61,6 \pm 9,4\%$ через год лечения, т.е. практически не изменилась. Показатели систолической функции меняются слабо. За год лечения происходит недостоверное обратное ремоделирование сердца: снижается ТЗСЛЖ, ТМЖП, КДР ЛЖ, ИММЛЖ, ОТС.



Таблица 4

Структурные показатели до лечения и после с ФВ<45

Параметр	1 посещение n=14	Через 6 мес. n=12	Через 12 мес n=8
ФВ ЛЖ (%)	34±7,9	35±9,99	46±11,6*
КДО (мл)	216±64,5	197,4±56,8	171,22±81
ИКДО	103,3±24,2	94,15±21,2	88,26±39,64
КСО (мл)	144,2±46	128,5±42,3	102,77±53,76
ИКСО	69±18,6	61,5±19,5	53,1±26,34
УО (мл)	71,7±28,1	68,9±22,4	68,44±30,7
ИУО	34,3±11,1	32,6±8,4	35,18±15,15
МО (л)	6±2,1	5,9±2,25	5,22±1,67
СИ	2,9±0,88	2,8±1	2,7±0,907
ТЗСМ (см)	1,13±0,24	1,1±0,27	1,12±0,12
ТМЖП (см)	1,14±0,3	1,16±0,34	1,11±0,16
ОТС	0,36±0,12	0,366±0,1	0,4±0,1
ММЛЖ (г/м2)	331,6±126,	317,2±139,8	266,05±51,94
ИММЛЖ	160,3±53,4	153,7±62	122±53,55
КДР ЛП (см)	4,7±0,38	4,74±0,55	4,6±0,59
КДР ПП (см)	4,2±0,53	4,4±0,55	4,03±0,45
КДР ЛЖ (см)	6,4±0,86	6,13±0,77	5,78±1,08
КДР ПЖ (см)	3,5±1,4	7,44±9,6	3,01±0,37
Диастолическая дис- функция I тип	2(14,3%)	4 (33,3%)	5 (62,5%)*
Диастолическая дис- функция II тип	5 (36%)	5 (41,7%)	2 (25%)*

Примечание: * – p<0,05

В результате исследования была установлена положительная динамика всех показателей. Анализ проводимой терапии позволил установить, что в период пребывания в стационаре пациенты получали медикаментозные средства в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными с учетом доказательной медицины для больных ХСН.

Таблица 5

Структурные показатели до лечения и после с ФВ>45

Параметр	1 посещение n=46	Через 6 мес. n=35	Через 12 мес. n=21
ФВ ЛЖ (%)	61,7±9,7	61,9±10,4	61,64±9,4
КДО (мл)	113,2±29,6	116,4±30	107,6±23,6
ИКДО	55,2±20,4	57±19,6	56,4±12
КСО (мл)	44,3±20,2	44,8±19,3	41,45±14,6
ИКСО	21±11,7	22±11,3	21,5±6,8
УО (мл)	64,8±23,8	67,5±24,6	66,2±15,1
ИУО	33,1±13,4	35±11,8	34,8±8,8
МО (л)	4,3±1,9	4,62±1,67	4,66±1,17
СИ	2,25±0,98	2,42±0,84	2,46±0,7
ТЗСМ (см)	1,23±0,18	1,19±0,14	1,16±0,2
ТМЖП (см)	1,26±0,21	1,24±0,18	1,23±0,24
ОТС	0,5±0,09	0,48±0,07	0,49±0,1
ММЛЖ (г/м2)	244±64,3	242±62,7	217,4±66
ИММЛЖ	126±29,7	125±28,6	112,6±29,8
КДР ЛП (см)	4,1±0,48	4,17±0,43	4,1±0,57
КДР ПП (см)	3,7±0,35	3,9±0,9	3,7±0,37
КДР ЛЖ (см)	4,9±0,5	4,96±0,53	4,7±0,48
КДР ПЖ (см)	2,77±0,4	2,8±0,8	2,83±0,52
Диастолическая дис- функция I тип	35 (76,1%)	29 (82,8%)	17 (81%)*
Диастолическая дис- функция II тип	10 (21,7%)	4 (11,4%)	2 (9,5%)*

Примечание: * – p<0,05



Большинство больных имели диастолическую дисфункцию (ДД) левого желудочка или сочетание диастолических нарушений со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Двое больных 2-ой группы имели клинические проявления выраженной сердечной недостаточности, митральную регургитацию 2-ой степени, при этом фракция выброса превышала 45%, нам не удалось подтвердить наличие у них диастолических нарушений, которые расценивались по трансмитральному кровотоку (пикам А, Е). Клиническую ситуацию мы расценили как ХСН с сохранной систолической функцией и псевдонормальным типом диастолической дисфункции, поскольку она могла быть не выявлена по этим показателям, кроме того при обследовании через 6 мес. и год у этих людей выявлялся 2-ой тип диастолической дисфункции. В 1-ой группе у 2 человек (14,3%) был выявлен первый тип (с замедленной релаксацией) ДД, у 5 человек (36%) – второй, третий тип, у 7 человек (50%) – ДД не выявлялась. У некоторых было невозможно выявить ДД, т.к. имелась постоянная фибрилляция предсердий, мы их не включали в группы с ДД. Во 2-ой группе у 35 человек (76,1%) был выявлен первый тип (с замедленной релаксацией) ДД, у 10 человек (21,7%) – второй, третий тип.

Таким образом, преобладающим типом диастолических нарушений был тип замедленной релаксации (I тип) у 35 пациентов 2-ой группы (76,1%), в 1-ой группе преобладал рестриктивный тип – 5 пациентов (36%).

После лечения в обеих группах достоверно увеличился процент больных с диастолической дисфункцией по I типу (с замедленной релаксацией) и соответственно уменьшилось число больных с рестриктивным типом ДД, что свидетельствует об улучшении прогноза в этих группах больных.

Согласно Российским Национальным рекомендациям (2007) [6] для диагностики ХСН необходимо иметь клинические проявления сердечной недостаточности и наличие нарушений систолической или диастолической функции сердца в покое. Систолическая дисфункция ($\PhiВ < 45\%$) выявлена только у 14 (23,3%) больных, 46 (76,7%) больных имели нарушение диастолической функции левого желудочка ($\PhiВ > 45\%$).

Таким образом, диастолические нарушения являлись основной причиной ХСН у больных с артериальной гипертензией, не имеющих ишемической болезни сердца. Преимущественно наблюдался тип замедленной релаксации. Это свидетельствует о том, что на начальном этапе развития ХСН, связанной, как правило, с АГ, пока еще не присоединилась систолическая дисфункция, развивается 1 тип ДД (с замедленной релаксацией), более легкий по своим клиническим проявлениям и проще поддающийся терапии

Исследование показало, что проведение ЭхоКГ лицам пожилого возраста, до появления клинических явлений СН, позволит выявить диастолическую дисфункцию левого желудочка и рекомендовать соответствующий режим и адекватную терапию для профилактики прогрессирования СН. В связи с этим, возможно будет достигнуть некоторого уменьшения роста заболеваемости и смертности от ХСН

Выводы:

1. Исследование показало, что функциональный класс ХСН имел сильную корреляционную связь с возрастом (-0,63) больных и средней силы связь со степенью АГ (-0,41) в группе больных с фракцией выброса до 45%.

2. Ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы в обеих группах получали чуть более 70% пациентов, спиронолактон назначался достоверно выше в 1-ой группе, что объяснимо с точки зрения доказательной медицины и в последних рекомендациях по лечению ХСН говорится о необходимости назначения блокаторов альдостероновых рецепторов при тяжелой систолической ХСН. Диуретики и сердечные гликозиды достоверно чаще назначались в 1-ой группе, что соответствует мировым исследова-

ниям и стандартам. Блокаторы АРА назначались сравнительно редко, всего в 6,5% во второй группе. Блокаторы кальция достоверно чаще назначались во 2-ой группе, что тоже объяснимо, поскольку они не включены в основную группу препаратов по лечению ХСН, но показали не плохие результаты в отдельных исследованиях по лечению диастолической ХСН. Нитраты, гиполипидемическими препаратами, антиагреганты, антиаритмики назначались с примерно равной частотой в обеих группах.

3. После лечения в 1-ой группе процент пациентов со II ФК ХСН достоверно вырос с 28,6% в начале лечения до 50% через год, в то время как процент пациентов с III ФК уменьшился с 71,4% до 31,5%. Во 2-ой группе количество пациентов со II ФК ХСН достоверно выросло с 70% до 85,7% через год, в то время как количество пациентов с III ФК уменьшилось с 21,7% до 14,3%

4. В обеих группах после проведенного лечения среднее САД снижалось, а среднее ДАД достоверно снижалось только в 1-ой группе и практически не менялось во 2-ой. Средняя ЧСС в 1-ой группе достоверно снижалась, а во 2-ой незначительно возрастала, что может быть связано с более частой в этой группе фибрилляцией предсердий.

5. В результате исследования была установлена положительная динамика всех показателей. Анализ проводимой терапии позволил установить, что в период пребывания в стационаре пациенты получали медикаментозные средства в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными с учетом доказательной медицины для больных ХСН.

6. Систолическая дисфункция ($ФВ < 45\%$) выявлена у 14 больных, что составило 23,3% от всех больных с ХСН, 46 (76,7%) больных имели нарушение диастолической функции левого желудочка ($ФВ > 45\%$).

7. Преобладающим типом диастолических нарушений был тип замедленной релаксации (I тип) у 35 пациентов 2-ой группы (76,1%), в 1-ой группе преобладал рестриктивный тип – 5 пациентов (36%). После лечения в обеих группах достоверно увеличился процент больных с диастолической дисфункцией по I типу (с замедленной релаксацией) и соответственно уменьшилось число больных с рестриктивным типом ДД, что свидетельствует об улучшении прогноза.

8. Исследование показало, что проведение эхокардиографического исследования лицам пожилого возраста, до появления клинических явлений СН, позволит выявить диастолическую дисфункцию левого желудочка и рекомендовать соответствующий режим и адекватную терапию для профилактики прогрессирования СН.

Литература

1. Напалков, Д.А. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания / Д.А. Напалков, В.А. Сулимов, Н.М. Сеидов // Лечащий врач. – 2008. – №4. – С.122-128.
2. Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году / В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 1. – С.16–21.
3. Беленков, Ю.Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев. – Москва, 2000. – 266 с.
4. Беленков, Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) / Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. 2004. – Т. 5. – № 1. – С. 4–7.
5. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction./ T.E. Owan, D.O. Hodge, R.M. Herges et al // N Engl J Med. – 2006. – 355. – P.251-259.
6. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН, второй пересмотр / В.Ю. Мареев [и др.] – Москва: ООО ОССН, 2007. – 76 с.



DYNAMIC CHANGES OF STRUCTURAL INDICATORS AT SICK OF CHRONIC WARM INSUFFICIENCY DEPENDING ON FRACTION OF EMISSION BY RESULTS OF YEAR SUPERVISION AND TREATMENT

O.A. Efremova¹

L.A. Kamyshnikova²

¹⁾Belgood State University

²⁾Municipal institution public health «Municipal polyclinic №2»

e-mail: ludmila__kam@mail.ru

In article the obtained data on haemodynamic and structurally functional indicators are stated at chronic cardiac insufficiency (CCI) depending on emission fraction in dynamics of year supervision and treatment. Patients mainly advanced age, with various stages and functional classes CCI in a combination to other accompanying pathological conditions were surveyed.

Key words: haemodynamics, chronic cardiac insufficiency, emission fraction, a functional class, treatment.

ГЕНДЕРНЫЕ ОТЛИЧИЯ В ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОЛУЧАЮЩИХ КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ С МЕЛАКСЕНОМ

Р.М. Заславская¹
Э.А. Щербань²
С.И. Логвиненко³

¹Городская клиническая
больница №60, г. Москва

²Областная клиническая
больница Святителя
Иоасафа, г. Белгород

³Белгородский
государственный
университет

e-mail: andreyella@yandex.ru

Проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) на системе «BR-102 Schiller, Switzerland» 17 больных, страдающих артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) до и после комплексной терапии с мелатонином (М) (мелаксен, «Unifarm, USA) в дозе 3-6 мг в 22:00. Среди пациентов были 8 мужчин (средний возраст которых составил 50,9±1,3 года) и 9 женщин (средний возраст 55,9±3,0 года). Оценивали в динамике такие показатели, как систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), пульсовое артериальное давление (ПАД), среднее артериальное давление (АДср), число сердечных сокращений (ЧСС), двойное произведение (ДП), вариабельность АД. Гипотензивный эффект был выявлен и у мужчин, и у женщин. Однако у мужчин наблюдался более выраженный антигипертензивный эффект, а также достоверное снижение ПАД и уменьшение вариабельности САД и ДАД в ночные часы суток.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гендерные отличия, мелатонин.

Введение. По статистическим данным последних лет в России общее количество пациентов с АГ составляет более 30 млн. человек. Страдают данной патологией 39% взрослого мужского и 45% женского населения. АГ повышает риск развития инфаркта миокарда на 61% у мужчин и на 84% у женщин [1]. В 2006г смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации составила 56,5% в общей структуре смертности. Из них около половины приходится на смертность от ИБС у мужчин в возрасте старше 50 лет, у женщин в более позднем возрасте [2]. В развитии АГ и ИБС имеются множество факторов риска [3], одним из которых является снижение содержания нейrogормона эпифиза мелатонина [4]. Он тормозит развитие атеросклероза, так как предотвращает окисление липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Этот гормон понижает содержание холестерина в крови более чем на 35%. В сердечной мышце здорового человека в 5 раз больше мелатонина, чем в больном. Мелатонин снижает опасность появления тромбов, аневризм и вероятность инфарктов и инсультов [5, 6].

Цель. Изучить гендерные отличия влияния комплексного лечения с включением мелаксена на показатели гемодинамики по данным СМАД у больных АГ и ИБС.

Материалы и методы. Группа пациентов состояла из 17 человек в возрасте от 41 до 67 лет. АГ I стадии страдал 1 пациент, II стадии – 14 человек, III стадии – 2 пациента. Двое больных страдали стенокардией напряжения, у 2 пациентов был постинфарктный кардиосклероз. Течение заболевания осложнилось хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I стадии – у 6, IIа стадии – у 5 больных. Функциональный класс ХСН I – у 2 человек, II – у 6, III – у 1 больного (по NYHA). В группе было 9 женщин (средний возраст 55,9±3,0) и 8 мужчин (средний возраст 50,9±1,3). Пациенты на фоне традиционной терапии (β-адреноблокаторы, нитраты, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антиагреганты и диуретики) получали мелатонин (мелаксен «Unifarm, Inc.», USA) в дозе 3-6 мг в 22 часа. До и после лечения проводили СМАД на системе «BR-102 Schiller».

Результаты. Выявлено достоверное снижение АД как у мужчин, так и у женщин. Однако у мужчин выявлено более выраженное гипотензивное действие прово-



димой терапии, а также снижение вариабельности АД в ночные часы. Итак, у женщин среднесуточные значения САД уменьшились с $140,6 \pm 3,8$ по $127,7 \pm 3,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД снизилось с $82,2 \pm 2,4$ по $79,2 \pm 2,5$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), АД_{ср} уменьшилось с $106,9 \pm 2,8$ по $94,8 \pm 2,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), выявлена тенденция к уменьшению ПАД с $52,3 \pm 3,5$ по $48,6 \pm 2,6$ мм рт. ст. ($p = 0,06$). ЧСС и ДП достоверно не изменились. У женщин дневные значения САД уменьшились с $143,2 \pm 4,1$ по $131,9 \pm 4,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД снизилось с $91,1 \pm 2,3$ по $82,5 \pm 2,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Ночные значения САД уменьшились с $131 \pm 3,4$ по $112,2 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД снизилось с $79,1 \pm 2,4$ по $65,6 \pm 1,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) (табл.1).

Таблица 1

Показатели СМАД у женщин до и после терапии с мелаксеном

Показатели	До лечения (n=9)		После лечения (n=9)		p
	M±m	σ	M±m	σ	
Суточные значения показателей					
ЧСС, уд/мин	73,4±3,9	11,7	75,2±3,7	11,8	0,35
САД, мм рт.ст	140,6±3,8	11,3	127,7±3,9	11,6	<0,001
ДАД, мм рт.ст	82,2±2,4	7,1	79,2±2,5	7,4	<0,001
АД _{ср} , мм рт.ст	106,9±2,8	8,3	94,8±2,8	8,4	<0,001
ПАД, мм рт.ст	52,3±3,5	10,4	48,6±2,6	7,7	0,06
ДП, усл. ед	103,4±6,1	18,2	97,2±5,2	15,4	0,16
Дневные значения показателей					
САД, мм рт.ст	143,2±4,1	12,2	131,9±4,1	12,2	<0,001
ДАД, мм рт.ст	91,1±2,3	6,9	82,5±2,4	7,3	<0,001
ИВ САД, %	52,6±9,6	28,9	24,7±9,0	26,9	0,003
ИВ ДАД, %	56,7±9,1	27,3	22,9±6,1	18,3	<0,001
Ночные значения показателей					
САД, мм рт.ст	131±3,4	10,2	112,2±2,1	6,2	<0,001
ДАД, мм рт.ст	79,1±2,4	7,1	65,6±1,4	4,2	<0,001
ИВ САД, %	70,9±10,5	31,4	15,6±5,2	15,7	<0,001
ИВ ДАД, %	55,4±10,2	30,7	12,3±3,3	9,9	0,001

Показатели вариабельности АД у женщин достоверно не изменились ни в дневные, ни в ночные часы суток (табл.2).

Таблица 2

Влияние комбинированного лечения с включением мелаксена на показатели вариабельности АД у женщин

Показатели	До лечения (n=9) (M ± m)	После лечения (n=9) (M ± m)	p
День STD САД, мм рт. ст	13,7±1,0	12,6±1,5	0,28
STD ДАД, мм рт. ст	10,9±0,7	11,8±1,1	0,25
Ночь STD САД, мм рт. ст	11,2±1,3	9,3±0,9	0,10
STD ДАД, мм рт. ст	9±0,9	8,2±0,9	0,29

У мужчин среднесуточные значения САД уменьшились с $148 \pm 3,9$ по $129,8 \pm 3,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД снизилось с $90,5 \pm 3,4$ по $80,4 \pm 3,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), АД_{ср} уменьшилось с $111,6 \pm 3,3$ по $97,1 \pm 3,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ПАД снизилось с $57,6 \pm 1,9$ по $49,1 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($p = 0,003$). ЧСС достоверно не изменилось, выявлена тенденция к снижению ДП с $110,8 \pm 8,7$ по $102,8 \pm 6,0$ усл. ед. ($p = 0,07$). Дневные значения САД уменьшились с $149,8 \pm 4,1$ по $132,8 \pm 3,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД снизилось с $92,1 \pm 3,4$ по $83,5 \pm 3,2$ мм рт. ст. ($p = 0,005$). Ночные значения САД уменьшились с $140,3 \pm 4,7$ по $118,4 \pm 2,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД снизилось с $84,5 \pm 4,0$ по $69,3 \pm 3,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Индексы времени САД и ДАД (ИВ САД, ИВ ДАД) достоверно уменьшились в обеих группах больных, как в дневные, так и в ночные часы суток (табл.3).



У мужчин ночные значения вариабельности САД достоверно снизились с 15,1±1,2 по 9,5±0,6 мм рт. ст. (p=0,002), ДАД с 10,5±0,9 по 7,4±0,9 мм рт. ст. (p=0,05) (табл.4).

Таблица 3

Показатели СМАД у мужчин до и после терапии с включением мелаксена

Показатели	До лечения (n=8)		После лечения (n=8)		p
	M ± m	σ	M ± m	σ	
Суточные значения показателей					
ЧСС, уд/мин	74,7±4,8	13,7	78,6±4,4	12,3	0,06
САД, мм рт.ст	148±3,9	11,0	129,8±3,4	9,7	<0,001
ДАД, мм рт.ст	90,5±3,4	9,6	80,4±3,1	8,7	<0,001
АД _{ср} , мм рт.ст	111,6±3,3	9,4	97,1±3,3	9,3	<0,001
ПАД, мм рт.ст	57,6±1,9	5,3	49,1±1,9	5,4	0,003
ДП, усл. ед	110,8±8,7	24,7	102,8±6,0	16,9	0,07
Дневные значения показателей					
САД, мм рт.ст	149,8±4,1	11,6	132,8±3,8	10,6	<0,001
ДАД, мм рт.ст	92,1±3,4	9,6	83,5±3,2	9,1	0,005
ИБ САД, %	76,8±9,1	25,6	22,9±10,3	29,3	<0,001
ИБ ДАД, %	64,5±9,4	26,5	26,8±10,5	29,8	<0,001
Ночные значения показателей					
САД, мм рт.ст	140,3±4,7	13,3	118,4±2,8	7,8	<0,001
ДАД, мм рт.ст	84,5±4,0	11,2	69,3±3,4	9,6	<0,001
ИБ САД, %	76,1±10,2	28,8	38,5±11,0	31,2	0,002
ИБ ДАД, %	65,1±10,2	28,9	17,9±8,7	24,6	<0,001

Таблица 4

Влияние комбинированного лечения с включением мелаксена на показатели вариабельности АД у мужчин

Показатели	До лечения (n=8) (M ± m)	После лечения (n=8) (M ± m)	p
День STD САД, мм рт.ст	15,5±2,5	11,3±1,0	0,10
STD ДАД, мм рт.ст	10,3±1,2	10,1±0,6	0,47
Ночь STD САД, мм рт.ст	15,1±1,2	9,5±0,6	0,002
STD ДАД, мм рт.ст	10,5±0,9	7,4±0,9	0,05

Выводы. Выявлены гендерные отличия в эффективности гипотензивной терапии больных АГ и ИБС, получающих комплексное лечение с мелаксеном. Среднесуточные значения САД у женщин уменьшились на 9%, ДАД – на 4%; у мужчин САД снизилось на 12%, ДАД – также на 12%. У мужчин выявлено более выраженное гипотензивное действие проводимой терапии, а также снижение вариабельности АД в ночные часы.

Литература

1. Дмитриева, Т.Б. Медико-социальные аспекты отечественного здравоохранения и современной фармакологии/ Т.Б. Дмитриева// Избранные лекции XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство».- 2005.- С.28-36.
2. Савенков, М.П. Пути повышения эффективности лечения больных артериальной гипертонией/ М.П. Савенков// Consilium Medicum. –2005.– Т.7.– №5.– С.3-6.
3. Савенков, М.П. Фармакологическая коррекция метеопатических реакций у больных с артериальной гипертонией./ М.П. Савенков, С.Н. Иванов, Т.Е. Сафонова // Журнал для врачей «Трудный пациент».- 2007. – Т.5. – №3. – С.17-20.
4. Бобрович, П.В. Мелатонин- лекарство внутри вас.// П.В. Бобрович.-2003.- С.174.



5. Малиновская, Н. К. Основные представления о роли мелатонина в организме человека./ Н.К. Малиновская, В.Н. Анисимов, Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт // Мелатонин в норме и патологии. М: ИД Медпрактика-М. – 2004. – С.85-101.

6. Lee, Y.M. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia reperfusion injury in vivo / Y.M. Lee, H.R. Chen, G. Hsiao et al. // J.Pineal. Res. – 2002; 33: 72-80.

SEX-DIFFERENCES OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY WITH MELAXEN EFFICACY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ISCHEMIC HEART DISEASE

R.M. Zaslavskaya¹

E.A. Shcherban²

S.I. Logvinenko³

¹*City Clinical Hospital №60,
Moscow*

²*Belgorod region
hospital of St. Ioasaf*

³*Belgorod
State University*

e-mail: andrejella@yandex.ru

17 patients (pts) were investigated by BP-monitoring «BR-102 Schiller, Switzerland» before and after 14 days of therapy with melatonin (M) (melaxen, «Unifarm», USA) in a dose of 3-6 mg, receiving at 22.00. Among them there were 8 men (50,9±1,3 years old) and 9 women (55,9±3,01 y.o.) with AH, stage II. There were examined SBP, DBP, Mean BP, Pulse BP, HP, double product (DP), time index, value of morning BP increase, grad of night decrease, BP variability during day and night. Data testified to antihypertensive effect and decreasing time index of SBP and DBP of M in men and women. But in men there was revealed more expressive antihypertensive action of M and decreasing BP – variability at night, and statistically significant PBP decreasing.

Key words: melatonin, gender differences, arterial hypertension.

МЕТОД ДИАГНОСТИКИ КЛИНИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ НА ОСНОВЕ РЕЛЯЦИОННОЙ МОДЕЛИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Ф.А. Пятакович
О.М. Кузьминов
Т.И. Якунченко

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: piatakovich@mail.ru

В статье представлены материалы об использовании новых информационных технологий для решения диагностических задач в медицине. В качестве основного инструмента принятия решения использован системный принцип с формализацией медицинских данных и ранжированием симптомов по их информативной значимости. Информация о симптомах и синдромах хранится в реляционной базе данных. База знаний содержит программное средство с алгоритмами принятия решений, которое формируется на основе анализа симптомов с выделением ведущего синдрома и последующим проведением внутрисиндромной дифференциальной диагностики. Вероятный диагноз при анализе дополнительной информации о пациенте превращается в статус достоверного диагноза

Ключевые слова: информационные технологии, диагностика, симптомы, синдромы, реляционная база данных.

Внедрение информационных технологий в клиническую практику является важной частью стратегического развития здравоохранения и одним из приоритетных инновационных направлений научно-практической деятельности [1,2]. Внедрение информационных систем направлено на повышение качества всех сфер врачебной деятельности. В связи с чем актуальным направлением является и применение информационных технологий в диагностических процедурах.

В литературе известно большое количество автоматизированных систем, направленных на поддержку принятия диагностических решений. Большинство из них направлено на выполнение узкоспециализированных задач диагностики. Отличаются они и математическим аппаратом классификации заболеваний в процессе принятия диагностического или прогностического решения. Все они в той или иной степени предусматривают несколько уровней автоматизации каждой функции врача, включающей в себя работу с медицинской информацией. Это, например, обеспечение возможности ввода в компьютер и последующего хранения произвольной текстовой информации, описывающей его деятельность, связанную с диагностикой и лечением больных. Или обеспечение информационной поддержки деятельности врача в виде ввода информации (включая принятые решения) посредством выбора из соответствующих баз данных. И, наконец, выполнение интеллектуальной поддержки деятельности врача в форме руководства сбором информации и формированием рекомендаций, касающихся принятия тех или иных диагностических или лечебных решений [6,7,8].

Что же объединяет все подобные системы? Не идеальность, то есть возможности к совершению ошибок: или гиподиагностики, или гипердиагностики. Уровень ошибок и определяет эффективность той или иной автоматизированной системы распознавания заболеваний.

Целью настоящей работы является оптимизация диагностики основных патологических синдромов внутренних болезней посредством разработки программного средства для автоматизации процесса принятия решения.

Работа выполнена при поддержке проекта РНПВШ.2.2.3.3/4307 и в соответствии с планами проблемной комиссии по хронобиологии и хрономедицине РАМН и научным направлением медицинского факультета БелГУ «Разработка универсальных методологических приемов хронодиагностики и биоуправления на основе биоциклических моделей и алгоритмов с использованием параметров биологической обратной связи».

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- провести анализ предметной области с выделением элементов диагностической процедуры для компьютерной обработки;
- определить основные информационные объекты диагностического процесса;
- разработать информационно-логическую модель диагностического процесса клинических синдромов;
- сформировать функциональную структуру для принятия диагностического решения в виде реляционной базы данных;

Материалы и методы. Для решения поставленных задач использованы методы системного анализа, системотехнического моделирования и алгоритмизации.

Медицинская диагностика включает различные этапы обработки клинической информации [3,4,5]. Одним из условий ее эффективности является знание большого количества симптомов, синдромов и достаточное время для их анализа. В современных условиях узкой специализации, нарастания объема информации и дефицита времени компьютерные технологии могут существенно повысить эффективность диагностического процесса.

На рисунке 1 представлен обобщенный алгоритм клинической диагностической процедуры.

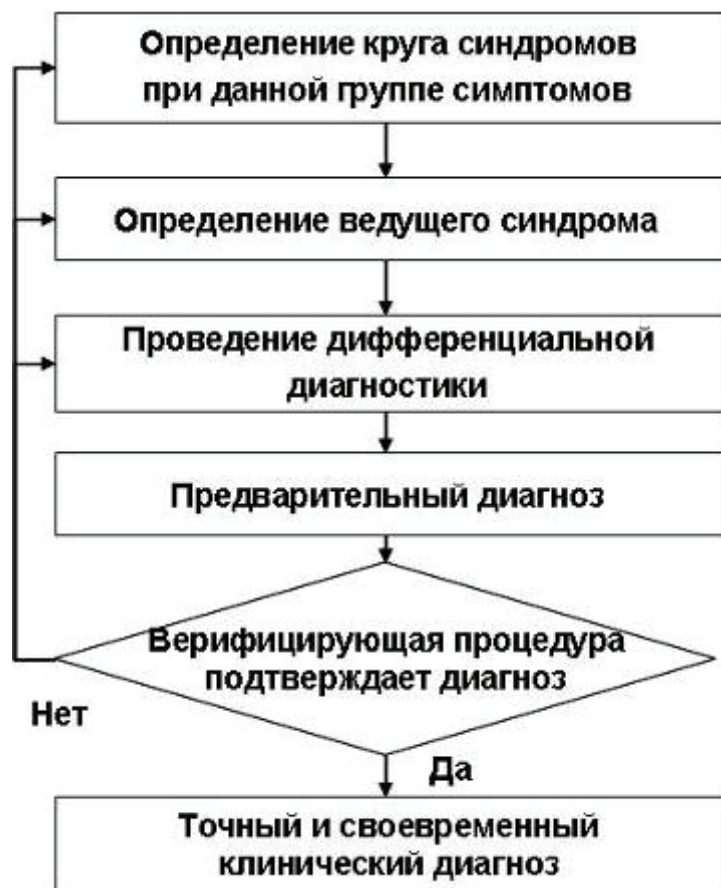


Рис. 1. Общий алгоритм клинической диагностической процедуры

Конечным его результатом является точный и своевременный диагноз. Узловыми элементами алгоритма являются определение круга синдромов при данной группе симптомов, определение ведущего синдрома, проведение внутрисиндромной дифференциальной диагностики. Современные компьютерные технологии позволяют автоматизировать и оптимизировать обработку данных в указанных элементах.

Выделение всех синдромов при данной группе симптомов, определение ведущего синдрома и интерактивный анализ информации для проведения дифференциальной диагностики может быть решен в рамках реляционной модели патологического процесса. Последняя представляет собой реляционную базу данных, состоящую из нормализованных двумерных таблиц с информацией о симптомах и синдромах.

Основные информационные объекты учетной информации, их реквизиты, средства диалогового интерфейса, а также информационно-логическая модель предметной области «диагностика патологических синдромов» представлены на рис. 2.

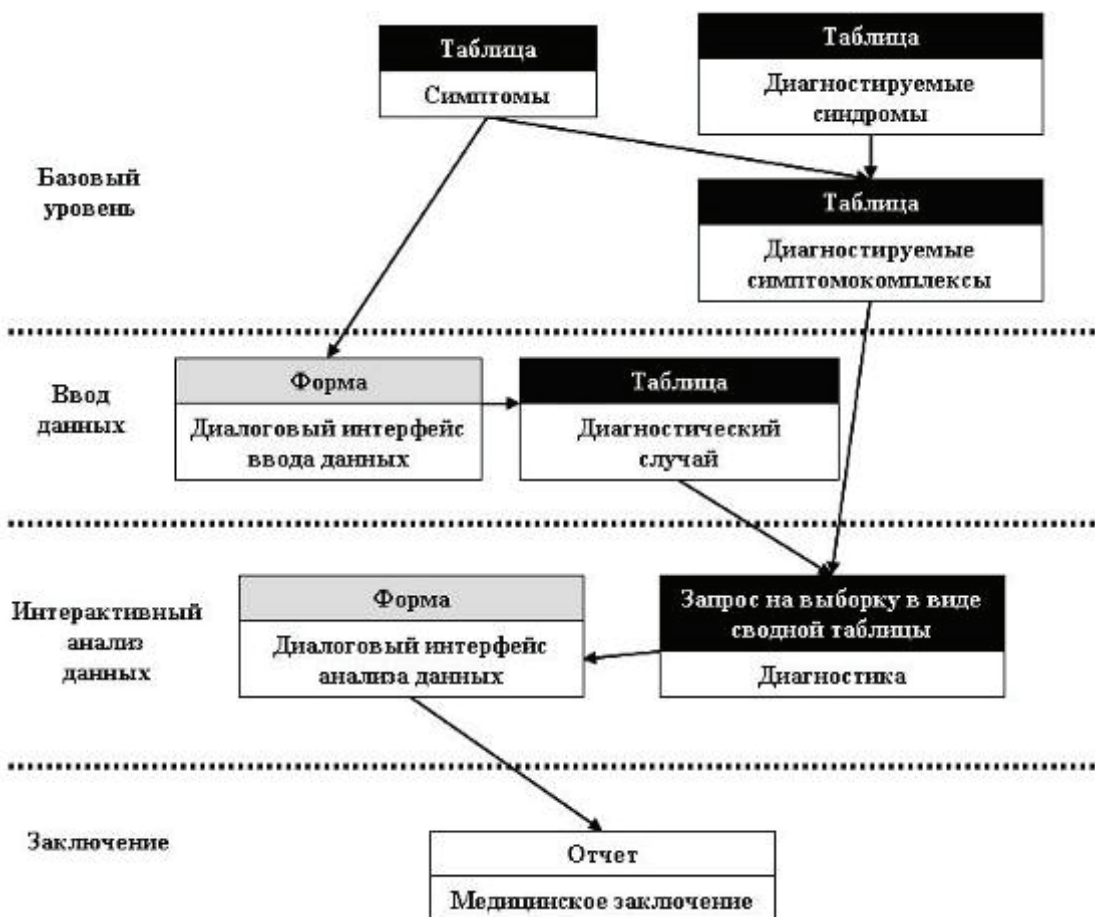


Рис. 2. Информационно-логическая модель предметной области «диагностика патологических синдромов»

Как видно из рисунка, информационные объекты находятся в определенных иерархических взаимоотношениях друг с другом, таким образом, что их реквизиты являются источниками друг друга. Иерархические отношения отражают этапы диагностической процедуры.

Реляционная модель данных реализована в виде базы данных, содержащей с одной стороны симптомы, а с другой – синдромы, и позволяющая при определенной схеме взаимосвязей решить процедуру поиска синдрома по совокупности симптомов и их ранжированию по специфичности. База данных содержит три информационных объекта в виде таблиц: «симптомы», «диагностируемые синдромы» и «диагностируемые симптомокомплексы». В каждую таблицу заносятся сведения о симптомах, синдромах и числовые значения об их специфичности. Схема данных представлена на рис. 3.

Представленные объекты и схема их связей позволяет реализовать стандартную процедуру «запрос на выборку» и представить результат в виде сводной табли-

цы, в которой имеется список синдромов, встречающихся при исследуемых симптомах. Список ранжирован по сумме числовых значений специфичности.



Рис. 3. Схема связей объектов базы данных «Диагностика клинических синдромов»

Результат может быть представлен как в табличной форме, так и в виде диаграммы. В качестве примера на рис. 4 в виде диаграммы представлен результат компьютерной обработки выявленных симптомов у больного с пневмонией.

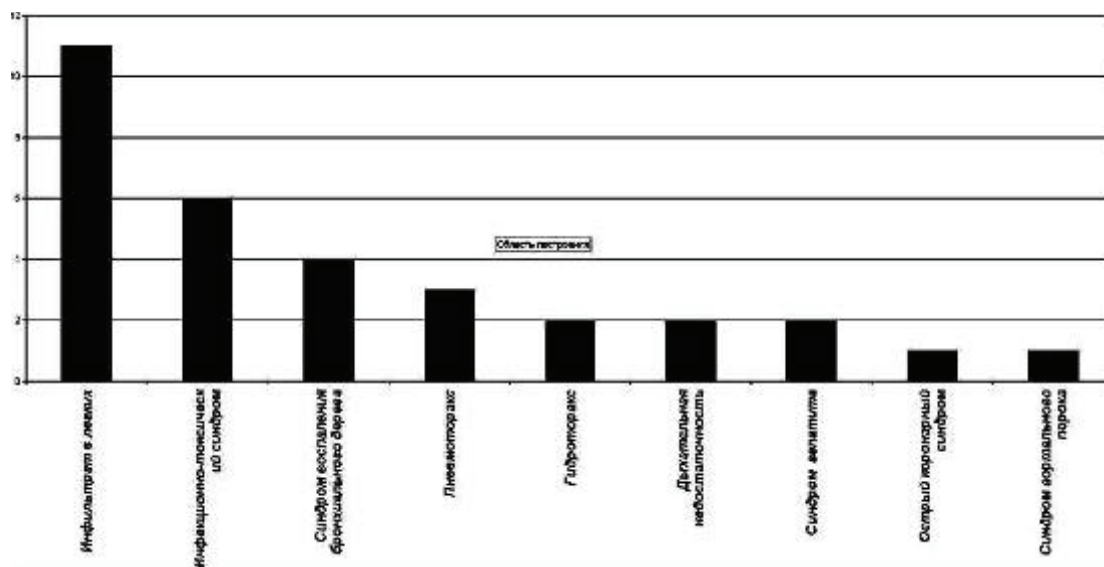


Рис. 4. Результат компьютерной диагностики синдромов в виде диаграммы

При работе с диаграммой и таблицей в интерактивном режиме легко получить сведения о симптомах, входящих в каждый синдром, и их специфичности. Это позволяет оптимизировать выбор ведущего синдрома и проведение дифференциальной диагностики в клинических и дидактических целях.

Выводы.

1. Разработана формализованная история болезни, отличающаяся наличием иерархических взаимоотношений информационных объектов распознавания.
2. Создана информационно-логическая модель классификации патологических процессов, содержащая интегрированную структуру в виде списка ранжированных синдромов по сумме числовых значений специфичности признаков.



3. Сформирована функциональная структура для принятия диагностического решения в виде реляционной базы данных, содержащей двумерные таблицы отношений «симптомы», «диагностируемые синдромы» и «диагностируемые симптомо-комплексы».

Литература

1. Кобринский, Б.А. Консультативные интеллектуальные медицинские системы: классификация, принципы построения, эффективность/ Б.А. Кобринский // Врач и информационные технологии. – 2008. – №2. – С.38-47.
2. Кузьминов, О.М. Клинические информационные системы персонального пользования для решения задач повышения качества и эффективности медицинской помощи./ О.М. Кузьминов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – Воронеж, 2009. – Т.8, №4. – С.1083-1086.
3. Тарасов, К.Е. Логика и семиотика диагноза (методологические проблемы) / К.Е.Тарасов, В.К.Великов, А.И.Фролов// – М.:Медицина, 1989. – 272с. : ил.
4. Черкасов, С.В. Логико-гносеологическая проблематика формирования знаний в медицинской диагностики/ С. В. Черкасов // Вопр. философии. – 1986. – №9. – С.86-97.
5. Афанасьев, Ю.И. Общая технология врачебной диагностики. Учебное пособие для медицинских вузов / Афанасьев Ю.И., Кротков Е.А. // Белгород: «Издательство Белогорье», 2002. – 172с.
6. Устинов, А.Г. Автоматизированные медико-технологические системы в 3-х частях: Монография / А.Г. Устинов, В.А. Ситарчук, Н.А. Кореневский; Под ред. А.Г.Устинова// Курск. гос. техн. ун-т. – Курск, 1995. – 390 с.
7. Пятакович, Ф.А. Автоматизированное рабочее место врача-гастроэнтеролога. / Ф.А. Пятакович// Всесоюз. конф. «Методы исследования и лечения, аппаратные системы и ЭВМ в гастроэнтерологии» (9-10 окт. 1991 г., г. Железноводск; г. Ессентуки). – 1991. – С. 321-322.
8. Пятакович, Ф.А. Оценка эффективности автоматической системы прогнозирования рецидива язвенной болезни./ Ф.А.Пятакович, Т.И. Якунченко// Сборник трудов РИВЦ. – Москва, 1988. – С.156-163.

METHOD OF DIAGNOSTICS OF CLINICAL SYNDROMES ON THE BASIS OF RELATION MODEL OF PATHOLOGICAL PROCESSES

F.A. Pyatakovich
O.M. Kuzminov
T.I. Yakunchenko

Belgorod State University

e-mail: piatakovich@mail.ru

Materials, presented in the article concern usage of new information technology for solving of the diagnostic problems in medicine. As main instrument of making decision system principle with formalization of medical data and ranking of signs upon their information of value was used. Information about signs and syndromes are kept in relational database. The Knowledgebase contains software programs with algorithm of decision making, which is formed on base of the analysis signs with separation of the main syndrome and following undertaking intersyndrome differential diagnostics. Probable diagnosis at analysis of additional information about patient transforms in status of the reliable diagnosis.

Key words: information technologies, diagnostics, signs, syndromes, relational database.



ФАРМАЦИЯ

УДК 615.262:615.451.16'453.3.014.21

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОКОМПЛЕКСОВ КРАПИВЫ И СОЛОДКИ В ФОРМЕ ГРАНУЛ

З.Д. Хаджиева
Л.П. Лежнева
З.Б. Тигиева

*Пятигорская государственная
фармацевтическая академия*

e-mail: tig-zarina@mail.ru

В статье изложены исследования по разработке твердой лекарственной формы – гранул для лечения атопического дерматита с солодки экстрактом сухим и сальвином экстрактом густым и гранул с соком крапивы для лечения язвы желудка. Модельные образцы гранул проверяли по следующим технологическим показателям – насыпная плотность, сыпучесть, распадаемость, истираемость. По результатам проведенных исследований наш выбор был остановлен на двух составах. Гранулы для лечения язвы желудка применяются во внутрь, а для атопического дерматита – наружно.

Ключевые слова: сок крапивы, солодки экстракт сухой, сальвин, экстракт густой, гранулы, атопический дерматит, язва желудка.

Современная практическая медицина широко использует для лечения многих заболеваний фитокомплексы различных биологически активных веществ. Одним из серьезных заболеваний в гастроэнтерологии является язва желудка. Проведенные нами фармакологические исследования подтвердили выраженную ранозаживляющую и противовоспалительную активность сока из свежесобранных листьев крапивы двудомной. Это явилось основанием технологических исследований по разработке состава и технологии гранул с соком крапивы для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Наш выбор остановлен на гранулах, потому что данная лекарственная форма не требует сложного технологического оборудования, обладает высокой биодоступностью и распадаемостью, удобна в применении. При изучении вспомогательных веществ исходили из того, что они должны придавать гранулируемой массе необходимые технологические свойства, хорошую дозируемость и обеспечивать получение гранул, соответствующих фармакопейным требованиям. Результаты фармакологического изучения сока крапивы позволили установить оптимальную терапевтическую дозу его на один прием – 1 мл (сухой остаток 0,1).

Важным фактором, влияющим на качество гранул, является количество увлажнителя, которым выступает сок крапивы. Для достижения гранулируемой массы соответствующего качества были изучены: сахароза, глюкоза, лактоза, альгинат натрия, натрия гидрокарбонат. В производстве гранул часто основным критерием степени увлажнения служит органолептическая проба – небольшое количество массы сжимают между пальцами, образовавшаяся «лепешка» не должна прилипать к пальцам (чрезмерное увлажнение) и рассыпаться при падении с высоты 15-20 см (недостаточное увлажнение). Наиболее конкретной и обоснованной характеристикой сле-



дует считать критическую влажность, при которой резко нарушаются структурно-механические свойства массы и появляется текучесть. Оптимальное количество увлажнителя составляет 86-90% в зависимости от критической влажности. Установлено, что для увлажнения изучаемой массы порошков сок крапивы следует использовать в количестве 88% от критической влажности. Для достижения данного требования и терапевтической дозы сока на один прием возникла необходимость его предварительного концентрирования.

Нами были разработаны 7 серий гранул с соком крапивы, состав которых представлен в табл. 1.

Таблица 1

Состав гранул с соком крапивы на один прием (1,5 г)

Компоненты гранул	Номер серии						
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7
сок крапивы	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
глюкоза	1,4			0,4	0,7		
сахароза			1,4		0,7		
лактоза		1,4		1,0		1,0	1,0
альгинат натрия							0,4
натрия гидрокарбонат						0,4	

Отвешивали и смешивали до однородности порошкообразные вспомогательные вещества и увлажнители соком крапивы. Полученную массу протирали через гранулятор с диаметром отверстия 4 мм и оставляли для высушивания в естественных условиях при температуре 18-20°C на 1 сутки. Высушенные гранулы имели остаточную влажность 2%.

Проводили вторичное гранулирование через гранулятор с диаметром отверстий 2 мм с целью достижения однородных по форме и размерам крупинок. Каждую серию гранул анализировали по следующим технологическим параметрам: фракционный состав, истираемость, распадаемость.

Таблица 2

Результаты изучения фракционного состава гранул с соком крапивы разных серий

Номер серии	Размер частиц	Содержание фракций в общей массе гранул	
		г	%
1	2	3	4
1	2,0-1,0	20,8	41,6
	1,0-0,5	13,3	26,6
	<0,5	15,9	31,8
2	2,0-1,0	44,0	88,0
	1,0-0,5	4,9	9,7
	<0,5	1,1	2,3
3	2,0-1,0	35,5	71,0
	1,0-0,5	8,25	16,5
	<0,5	6,25	12,5
4	2,0-1,0	45,0	90,0
	1,0-0,5	4,3	8,6
	<0,5	0,7	1,4
5	2,0-1,0	40,3	80,6
	1,0-0,5	5,5	11,0
	<0,5	4,2	8,4
6	2,0-1,0	44,2	88,4
	1,0-0,5	4,8	9,6
	<0,5	1,0	2,0
7	2,0-1,0	43,8	87,6
	1,0-0,5	5,4	10,7



	<0,5	0,8	1,7
--	------	-----	-----

Для изучения фракционного состава гранул применяли ситовой метод. 50 г полученных гранул каждой серии просеивали через сита набора с диаметром отверстий 2 мм, 1 мм, 0,5 мм. Результаты изложены в таблице 2.

Лучшими по фракционному составу оказались гранулы серии №4, содержащие сок крапивы 0,1 г, лактозу 1,0 г и глюкозу 0,4 г. Количество более мелких и более крупных фракций гранул в сумме не превышало 5%.

Все серии гранул подвергали тесту на истираемость (механическую прочность), который служит одним из критериев выбора вспомогательных веществ. Определение проводили на устройстве для истирания таблеток (ГФ XI издания). Только гранулы серии №4 выдерживали испытание на истираемость. Гранулы других серий не обладали механической прочностью и быстро истирались в порошок.

Исследования по изучению распадаемости гранул с соком крапивы проводили на лабораторном идентификаторе процесса распадаемости с использованием навески лекарственной формы 0,5 г и сетки с размером отверстий 5 мм. Полученные результаты обобщены в виде диаграммы (рис.1).

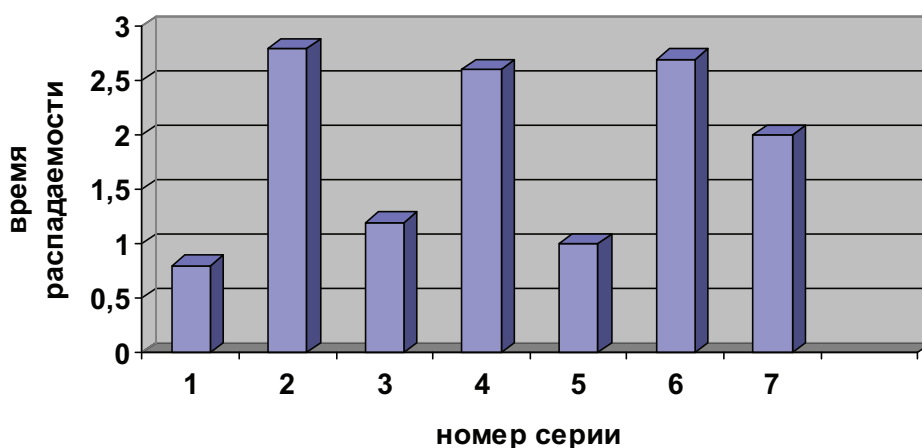


Рис. 1. Зависимость распадаемости гранул с соком крапивы от вида вспомогательных веществ

Из данных диаграммы можно заключить, что все серии гранул с соком крапивы отвечали требованию ГФ XI издания по распадаемости – не более 15 минут.

На основании проведенных исследований по определению фракционного состава, истираемости и распадаемости семи серий гранул с соком крапивы нами выбран следующий их состав на один прием (1,5 г): сока крапивы 1 мл (0,1 г); лактозы 1,0 г; глюкозы 0,4 г.

В настоящее время многие исследователи обратили свое внимание на лекарственную форму – гранулы. Преимуществом данной лекарственной формы является биологическая доступность, относительная простота технологического процесса, несложность используемого оборудования, стабильность в процессе хранения.

Разработка гранулированной формы экстракта солодкового корня сухого с экстрактом сальвина густым представляет несомненный интерес как для расширения ассортимента выпускаемой продукции, так и для создания противовоспалительного средства для лечения атопического дерматита.

В экспериментальных исследованиях использовались лекарственное сырье и вспомогательные вещества, полученные от заводов-изготовителей, отвечающие требованиям НД (ГФ X и XI изд., ВФС, ФС, ГОСТов, ТУ).

В качестве лекарственного сырья выступали объекты растительного происхождения, произведенные заводом ЗАО «Вифитех», г. Москва.

1. Солодки экстракт сухой.



2. Экстракт сальвина густой.

Экстракт солодкового корня сухой – буровато-желтый мелкий порошок при-торно-сладкого вкуса, слабого своеобразного запаха, растворимый в воде с образованием прозрачного пенящегося раствора. Его получают из густого экстракта солодкового корня путем высушивания. Содержит глицирризиновой кислоты не менее 17%. Глицирризиновая кислота является тритерпеноидным гликозидом, обладает противовоспалительными свойствами. Срок хранения- 5 лет.

Экстракт сальвина густой – смолистая масса зеленовато-коричневого цвета со специфическим запахом шалфея. Растворяется в 95% этиловом спирте, ацетоне, практически не растворим в воде. Используется как антисептик и дезинфицирующее средство. Срок хранения 2 года [3].

С учетом этого были проведены исследования по разработке гранул, где основными объектами служили растительные экстракты солодки и шалфея. Гранулы получали методом влажного гранулирования. В качестве вспомогательных веществ использовали морскую соль, МЦ, фуджикалин. Подробно составы представлены в табл. 3.

Таблица 3

Состав модельных образцов гранул для лечения атопического дерматита

Наименование компонентов	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10
Экстракт солодкового корня сухой	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Экстракт сальвина густой	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Лактоза 200 МЕШ	60	40			40		45			
Фуджикалин (двуосновные фосфаты кальция)					25					
МКЦ РН 101		25							15	
Морская соль								35	30	40
Крахмал картофельный			65				20	30	20	30
Крахмал Starch Cap (COLORCON)						65				
Крахмал кукурузный				65						
ПВП (Коллидон К-25)		5	5	5	5	5	5	5	5	
Раствор МЦ 1,5	10									1,5
Спирт этиловый 95%										
Спирт этиловый 70%										

Качество полученных гранул проверяли согласно ГФ XI издания [4]. Подвергали анализу по технологическим параметрам: внешний вид, фракционный состав, насыпная плотность, остаточная влажность, а также распадаемость и истираемость.

Гранулы имели коричневый цвет, средний размер 1-2мм, были однородны по окраске. Размер устанавливали методом ситового анализа (табл. 4).

Наилучшие показатели у составов №5, №8, №9, где количество более мелких и более крупных гранул не превышало 5%, что соответствует требованиям ГФ XI. Среднее содержание гранул размером 0,25-3мм составило около 97%.

Сыпучесть и насыпная плотность не входят в нормативы, предъявляемые к гранулам согласно ГФ XI, однако достижение хорошей сыпучести и насыпной плотности является одной из основных целей гранулирования.

Смещение порошков с различными формами частиц или различными размерами способствует лучшему пространственному распределению частиц, чем в монодисперсных порошках, особенно с крупными частицами.

Сыпучесть и насыпную плотность определяли на стандартном приборе.



Таблица 4

Определение фракционного состава гранул, n=6

№ п/п	Фракционный состав, %				
	>2,0	2,0- 1,0	1,0 – 0,5	0,5 – 0, 25	<0,25
1	2	3	4	5	6
1	0,45	53,28	35,52	9,02	2,18
2	0	44,27	41,43	7,14	7,16
1	2	3	4	5	6
3	0,83	57,50	37,50	1,67	2,5
4	0,40	62,80	22,62	11,86	2,32
1	2	3	4	5	6
5	0	80,56	14,52	3,35	1,47
6	0	50,63	31,65	10,13	7,59
7	0	38,10	40,32	15,52	6,06
8	0,57	62,82	22,60	11,86	2,32
9	0,39	78,46	12,59	5,64	2,92
10	0,75	70,13	16,53	9,38	3,22

По степени уплотнения гранулированные порошки обладали хорошей и удовлетворительной текучестью (табл. 5).

Таблица 5

Результаты определения сыпучести и насыпной плотности гранул с экстрактом солодкового корня и сальвина экстрактом, n=6

№ п/п	Насыпная плотность г/см ³	Сыпучесть, г/с
Состав 1	0,46 ± 0,07	3,6 ± 0,04
Состав 2	0,44 ± 0,05	3,8 ± 0,3
Состав 3	0,50 ± 0,05	5,6 ± 0,2
Состав 4	0,52 ± 0,03	5,2 ± 0,03
Состав 5	0,59 ± 0,03	4,9 ± 0,4
Состав 6	0,64 ± 0,02	6,2 ± 0,2
Состав 7	0,56 ± 0,03	5,6 ± 0,03
Состав 8	0,60 ± 0,04	5,9 ± 0,2
Состав 9	0,62 ± 0,02	5,9 ± 0,03
Состав 10	0,48 ± 0,04	5,0 ± 0,02

Одним из важных показателей качества является распадаемость, так как она связана с эффективностью терапевтического воздействия на организм. Определение распадаемости проводили с помощью прибора Качающаяся корзинка. Время полной распадаемости гранул не должно превышать 15 минут (900 секунд).

Таблица 6

Результаты определения распадаемости гранул

Время распадаемости гранул, сек									
состав 1	состав 2	состав 3	состав 4	состав 5	состав 6	состав 7	состав 8	состав 9	состав 10
352	364	358	380	350	356	364	340	360	347
360	340	364	365	346	343	352	354	354	370
358	356	350	368	362	358	346	350	348	352
348	360	344	354	356	362	358	343	350	364
340	348	357	348	353	360	350	350	362	350

Из данных таблицы следует, что время распадаемости гранул находится в пределах 6 минут, что соответствует требованиям ГФ XI издания.



Большое влияние на обеспечение качества гранул оказывают условия сушки влажного гранулята. Равномерная сушка происходит при равенстве скоростей двух процессов – диффузии влаги из материала и отвода влаги. В связи с этим наш выбор был остановлен на сушилке полочного типа.

Показатель влажности определялся методом высушивания (ГФ XI, вып.1, с. 176). По результатам определения 10 лабораторных серий гранул потеря в массе не превышала 3%.

Таблица 6

Результаты определения влажности 10 образцов гранул с экстрактом солодкового корня сухим и экстрактом сальвина

№ состава	влажность
1	1,85 ± 0,04
2	2,34 ± 0,03
3	1,96 ± 0,02
4	2,30 ± 0,02
5	1,78 ± 0,04
6	1,80 ± 0,03
7	2,15 ± 0,03
8	1,85 ± 0,02
9	1,94 ± 0,03
10	2,34 ± 0,02

В результате проведенных исследований разработан состав и технология гранул для наружного применения для лечения атопического дерматита.

Литература

1. Лежнева, Л.П. Крапива двудомная как источник ценных фармакологически активных веществ / Л.П. Лежнева, Ю.Г. Пшуков.- ОИ: Хим.- фармацев. производство.- М.: ГНИИ-ЭМП, 1995.- Вып.8.- 29 с.
2. Технология и исследование свойств гранул, обладающих противовоспалительным действием / З.Б. Тигиева и [и др.] // Человек и лекарство: тез. докл. 17 Рос. нац. Конгр. 12-16 апр. 2010 г.- М, 2010.- С.727.
3. Зилфикаров, И.Н. Новые подходы в разработке и стандартизации фитопрепаратов из эфирномасличного сырья: автореф. дис ... канд. фармацев. наук: 15.00.01 / Зилфикаров Ифрат Назимович.- Пятигорск, 2008.- 48с.
4. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР.- 11-е изд. доп.- М.: Медицина, 1990.- Вып. 2.- 400 с.

STUDIES OF THE POSSIBILITY OF MEDICAL APPLICATION OF THE NETTLE AND LIQUORICE PHYTOCOMPLEXES AS GRANULES

Z.D. Khadzhieva
L.P. Lezhneva
Z.B. Tigieva

*Pyatigorsk State
 Pharmaceutical Academy*

e-mail: tig-zarina@mail.ru

The investigation results on the development of the solid dosage form, i.e. granules with liquorice dry extract and salvine dense extract as well as granules with nettle juice for treatment of the atopic dermatitis are stated in the paper. Granule model samples were verified according to the technological indices. Two composition have been chosen according to the results of the investigation carried out/ granules for gastric ulcer treatment are administered orally (per os), and for atopic dermatitis treatment are applied topically.

Key words: nettle juice, liquorice dry extract, salvine, dense extract, granules, atopic dermatitis and gastric ulcer.



УДК 615.322:582.681.81:581.442.014.22:615.454.107.

РАЗРАБОТКА ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ МАЗИ С ЭКСТРАКТОМ ПОЧЕК *POPULUS NIGRA*

Н.В. Никитина
С.Н. Степанюк

*Пятигорская
государственная
фармацевтическая
академия*

e-mail: n_niki7@mail.ru

Разработана новая лекарственная форма -20% мазь с экстрактом тополя черного на основе ПЭГ. Определены оптимальные условия приготовления и технологические свойства мази. Мазь обладает высокой степенью биодоступности в эксперименте *in vitro*. Исследованы антимикробные свойства мази в отношении штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий. Разработаны методики стандартизации флавоноидов в новом препарате растительного происхождения – мази с экстрактом почек тополя. Количественное определение флавоноидов в мази проведено методом спектрофотометрии. Средняя относительная погрешность определения при $P=95\%$ не более 2,04%.

Ключевые слова: мазь, экстракт почек тополя черного, флавоноиды.

В связи с возрастающей потребностью здравоохранения в лекарственных препаратах растительного происхождения актуальной задачей является получение новых эффективных лекарственных средств. Преимущество фитопрепаратов объясняется более мягким действием и малой токсичностью, что позволяет их использовать для профилактики и длительного лечения многих заболеваний без выраженного побочного действия [3].

Объектом нашего исследования являются почки тополя черного (*Populus nigra*), которые издавна применяются в качестве бактерицидного, ранозаживляющего, противовоспалительного средства. Их используют для лечения гнойничковых и грибковых заболеваний кожи, при заболеваниях суставов, подагры, ревматизма, радикулита, при воспалениях различного характера [1]. Широкий спектр фармакологического действия почек тополя обусловлен присутствием в них комплекса БАВ гидрофильного и липофильного характера: эфирного масла, в состав которого входят терпеноиды, содержащие цинеол, популен и др.; флавоноиды – около 20 соединений, основными из которых являются пиноцембрин, фенилпропаноиды, фенолкарбоновые кислоты и др.[10,12]. В литературе имеются данные, что по своему химическому составу почки тополя близки к прополису – продукту жизнедеятельности пчел [9]. Поэтому почки тополя черного являются перспективным сырьем для получения лекарственных средств.

Прогрессивным методом более полного выделения природных фитокомплексов является двухфазное экстрагирование растительного сырья системами несмешивающихся растворителей различной полярности. Этот способ позволяет одной технологической операцией извлекать из растительного сырья и липидные и гидрофильные соединения, что обеспечивает расширение поликомпонентного состава БАВ, их более полное извлечение [7].

Целью настоящего исследования является выбор оптимальной мазевой основы для создания мягкой лекарственной формы, разработка способов стандартизации дерматологической мази на основе почек тополя черного двухфазного экстракта и изучение ее антибактериальной активности.

Экспериментальная часть. На терапевтический эффект мазей большое влияние оказывает характер основ, которые отличаются большим разнообразием и способны оказывать существенное влияние на высвобождение действующих веществ отвечающих за необходимый лечебный эффект. Это обуславливается разнообразием физико–химических свойств как действующих, так и вспомогательных веществ, используемых при разработке мазевой композиции.[2, 13]. В работе использовали почек

тополя черного экстракт жидкий, полученный нами с использованием метода двухфазной экстракции в присутствии ПАВ [11].

Был осуществлен выбор оптимальной мазевой основы, обеспечивающей максимальный терапевтический эффект мази: местное воздействие на очаг поражения и резорбтивное действие. Для выбора мазевой основы было приготовлено несколько композиций мазей с использованием различных носителей: липофильных, гидрофильных, эмульсионных. В качестве компонентов гидрофильных основ использовали ПЭГ-400, ПЭГ-1500, ПЭГ-4000, ДМСО, растворы Na-КМЦ, глицерин, твин-80, воду очищенную. Компонентами эмульсионных основ явились ПЭГ-400, твин-80, вазелин, эмульгатор Т-2, вода очищенная, а компонентами липофильных – масло подсолнечное, аэросил-300, эмульгатор Т-2, твин-80, свиной жир, вазелин. Все мазевые композиции содержали 20% почек тополя черного двухфазного экстракта жидкого.

Мази готовили в соответствии с физико-химическими свойствами компонентов основ. Технология получения дерматологических мазей состояла из следующих стадий: подготовка мазевой основы, введение в нее двухфазного экстракта почек тополя черного, гомогенизация, структурирование с повторной гомогенизацией, фасовка и упаковка мази. Полученные образцы мазей представляли собой однородную массу светло – желтого цвета с характерным запахом экстракта.

С развитием биофармации особое место в оценке качества лекарственных препаратов занимает определение высвобождения действующих веществ в опытах *in vitro* [13]. Часто при изучении аппликационных лекарственных форм используют методы, основанные на диализе. Изучение высвобождения позволяет проводить сравнительное исследование основ и других вспомогательных веществ, обеспечивающих влияние на эффективность лекарственной формы – мазей резорбтивного действия. Критерием оценки используемых основ в мазях служили скорость и степень высвобождения действующих веществ (флавоноидов, содержащихся в двухфазном экстракте) из различных мазевых составов. Определение проводили методом прямой диффузии в 2% агаровый гель, содержащий раствор железа (III) хлорида в качестве индикатора. Количество высвободившейся суммы действующих веществ из мази определяли по диаметру зоны окраски с индикатором. Степень высвобождения флавоноидов из образцов мази представлена на рис. 1.

Д, мм

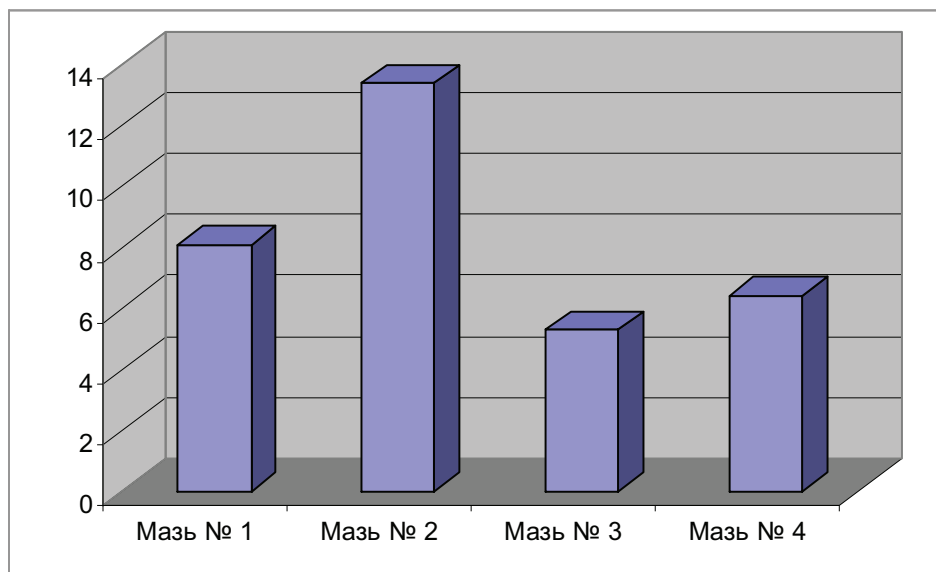


Рис. 1. Диаграмма степени высвобождения действующих веществ (флавоноидов) из мазей на различных основах.

Примечание: мазь №1 на основе эмульсионной; мазь №2 на основе – сплав ПЭГ-1500 – ПЭГ-400 (6:3); мазь №3 на основе – жир свиной очищенный; мазь №4 (олеогель) на аэросиле-300



Установлено, что максимальная степень высвобождения действующих веществ в модельных опытах *in vitro* обеспечивает мазевая основа №2, представляющая собой сплав ПЭГ-400 с ПЭГ-1500. Результаты исследований позволили считать ее оптимальной основой для мази с двухфазным экстрактом почек тополя черного.

Сравнительное определение антимикробной активности мазей основ и двухфазного экстракта почек тополя черного проводили методом диффузии в агар, зараженный тест-микроорганизмами [6]. В качестве тест-культур использовали следующие культуры микроорганизмов: 1 – *Staphylococcus aureus* (209); 2 – *Staphylococcus aureus* (Type); 3 – *Staphylococcus epidermidis* Wood-46; 4 – *Escherichia coli* 675; 5 – *Escherichia coli* 055; 6 – *Salmonella typhimurium*; 7 – *Shigella flexneri*; 8 – *Shigella sonnei* 3d; 9 – *Pseudomonas aeruginosa*; 10 – *Bacillus subtilis* L₂; 11 – *Bacillus anthracoides* – 96.

Через 18 часов измеряли диаметр зоны угнетения роста микроорганизмов в мм. Полученные результаты свидетельствовали о наличии противомикробной активности у двухфазного экстракта почек тополя: он обладает бактериостатическим действием в отношении *Escherichia coli* 055, *Bacillus subtilis* L и выраженной бактерицидной активностью в отношении всех остальных используемых в опыте кокковых культур, бацилл и энтеробактерий. Что касается мазевых основ, то наибольшую антибактериальную активность проявляли мази, приготовленные на сплавах ПЭГ.

В настоящее время необходимым этапом разработки мягких лекарственных форм является изучение их реологических свойств [13]. Структурно – механические свойства выбранной мази на сплаве ПЭГ изучали на ротационном вискозиметре РВ-8 после 30 мин термостатирования при температуре 20°C. [14]. Кинетику структурообразования исследуемой системы изучали в области изменения градиента скорости течения от малых к большим и от больших к малым скоростям. Минимальная масса груза составила 10г, так как при грузе с меньшей массой не происходило вращение внутреннего цилиндра вискозиметра. При общей массе грузов более 80г время оборотов системы переставало изменяться. С помощью секундомера определяли время 4 оборотов вращающейся системы вискозиметра. Далее проводили исследования с использованными ранее массами грузов, но в обратном порядке. Пластическую вязкость вычисляли по формуле:

$$\eta = K \cdot \frac{P - P_0}{N},$$

где P – сумма двух равных грузов, подвешенных на обоих нитях прибора;

P₀ – собственное трение подшипников;

N – число оборотов цилиндра вискозиметра в секунду;

K – постоянная ротационного вискозиметра (0,393).

Результаты исследований реологических свойств мази представлены в табл.1.

Таблица 1

Исследование реологических свойств мази с двухфазным экстрактом почек тополя черного

Общий вес груза, г (P)	Время, с		Число оборотов		Число оборотов (N), с ⁻¹		Вязкость, пуаз (η)	
20	18,4	17,8	4	4	0,2174	0,2247	31,6352	30,6075
30	11,5	9,7	4	4	0,3960	0,4124	31,0739	26,2064
40	7,1	5,5	4	4	0,5634	0,7273	26,1581	20,2633
50	4,4	4,1	4	4	0,9091	0,9756	20,5340	19,1344
60	3,2	2,9	4	4	1,2500	1,3793	18,0780	16,3833
70	2,6	2,5	4	4	1,5384	1,6666	17,2437	16,5797
80	2,1	2,1	4	4	1,9048	1,9048	15,9899	15,9899

Согласно полученных результатов зависимости скорости вращения цилиндра прибора от нагрузки, получили «восходящую» кривую, которая в совокупности с «нисходящей» кривой, построенной при снятии нагрузки, образует петлю гистерезиса. На основании проведенных исследований были построены реограммы течения мази. Реограмма течения мази отражена на рис. 2.

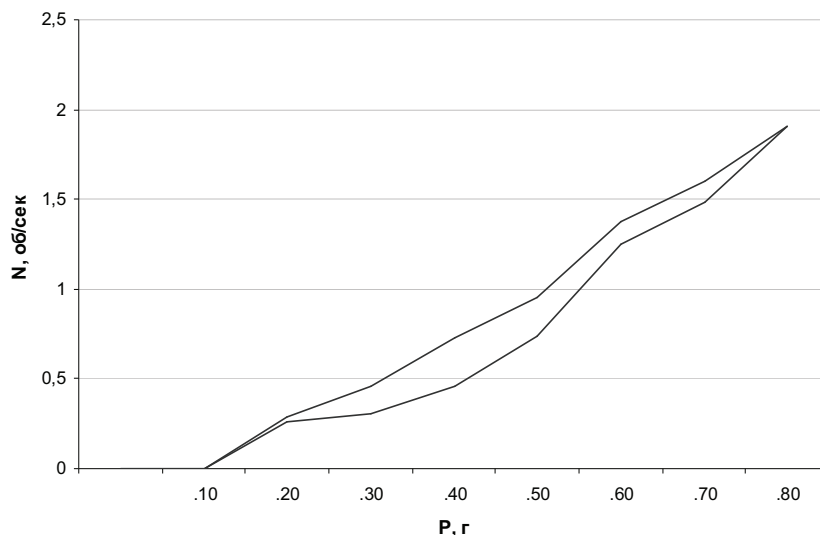


Рис. 2. Реограмма течения мази с двухфазным экстрактом почек тополя черного

Реограмма течения мази, приготовленной на сплаве ПЭГ, характеризуется небольшой площадью под кривой петли гистерезиса, выраженной узостью петли, что говорит о достаточной стойкости мази к технологическим воздействиям (на стадиях гомогенизации, фасовки и транспортировки), способности легко выдавливаться из туб, хорошей аппликационной и намазывающей способности. Данные реологических исследований таких характеристик как эффективная вязкость, предельное напряжение сдвига, восстановление структуры мази после нагрузки (тиксотропные свойства) показали, что мазь относится к дисперсным системам с тиксотропным типом структуры, для которых характерны упруго-вязкие свойства.

Механическую стабильность мази рассчитывали как отношение предела прочности структуры не разрушенной системы (τ_1) к величине предела прочности структуры системы, подвергнутой разрушению в течение 10 мин. во внутреннем цилиндре вискозиметра при скорости 1500 об/мин (τ'_1).

$$MC = \frac{\tau_1}{\tau'_1},$$

Для мази с двухфазным экстрактом на сплаве ПЭГ механическая стабильность составила 1,24, а для самой основы 1,94. Результат исследований указывает на конденсационный характер внутрисистемной связи, легкость восстановления мазевой структуры после разрушений (механических воздействий) и подтверждает стабильность в процессе хранения и транспортировке. Отражается и влияние концентрации и природы входящего экстракта на формирование структуры дерматологической мази. Результаты шести параллельных определений показали, что мазь обладает хорошей намазывающей способностью (3,1мм) и прилипаемостью (21).

Разрабатываемая дерматологическая мазь предлагается для использования при лечении гнойных ран. Поэтому необходимо, чтобы она обладала достаточной осмотической активностью, определяющей высокую специфическую активность мази в первой фазе раневого процесса, когда рана характеризуется наличием некротических масс. В этом случае сама основа выступает как активный компонент, оказы-



вающий дренирующее действие при очищении раневой поверхности, впитывая раневое отделяемое и оказывая потенцирующее действие на лечебный эффект мази в целом. Осмотическую активность изучали по упрощенной модели диализа в приборе, представляющем собой стеклянную трубку диаметром 30мм, оба конца которой закрыты целлофановой пленкой [5]. В качестве мембраны использовали целлофан марки Купрофан толщиной 0,45мм с величиной пор 0,025мм. В всех опытах на внутреннюю поверхность одной из пленок наносили навеску испытуемой мази массой 2,0г и помещали этот конец стеклянной трубки в мазь в сосуд с водой очищенной таким образом, чтобы трубка была погружена в воду на 2-3 мм и термостатировали при температуре 37°C в течение 24 часов. В качестве контроля использовали 10% раствор натрия хлорида, который широко применяется при лечении гнойных ран. Величину осмотической активности оценивали гравиметрически при взвешивании диализного блока через каждый час после начала эксперимента, определяя количество абсорбированного раствора. Количество абсорбированной жидкости (воды очищенной) рассчитывали по формуле:

$$P = \frac{(M_n - M_0) - (M_n^k - M_0^k)}{M} \cdot 100\%,$$

где P – величина осмотической активности, %;

M_n – масса диализного блока с образцом мазевой композиции в данный момент времени, г;

M_0 – масса диализного блока с образцом мазевой композиции до начала эксперимента, г;

M_n^k – масса диализного блока в контрольном опыте в данный момент времени, г;

M_0^k – масса диализного блока в контрольном опыте до начала эксперимента, г.

Через каждый час диализную трубку с навеской мази вынимали и взвешивали на аналитических весах с точностью до 0,001г. Увеличение массы трубки свидетельствовало о количестве поглощенной жидкости мазевой композицией по сравнению с первоначальной массой. Диализ проводили до постоянной, неизменяющейся массы исследуемой системы.

Результаты изучения осмотической активности мазевых композиций с двухфазным экстрактом почек тополя черного (в первые 6 часов) отражены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты изучения осмотической активности

Время экспозиции, ч	Величина осмотической активности (поглощено воды, %)	
	Мазевая основа (сплав ПЭГ)	Мазь с двухфазным экстрактом
1	19,00±0,01	27,00±0,02
2	23,00±0,02	31,50±0,02
3	36,00±0,02	39,00±0,02
4	38,00±0,01	48,00±0,01
5	44,50±0,02	56,00±0,01
6	49,00±0,01	78,50±0,02

Исследования позволили доказать высокую осмотическую активность разрабатываемой мази, приготовленной на сплаве ПЭГ. Она обладает выраженной поглощающей способностью – до 420% жидкости от первоначальной массы мази при продолжительности действия 18 часов и может быть рекомендована при тяжелых гнойных процессах, характеризующихся обильной экссудацией.



Опытные образцы мази в эксперименте *in vivo* показали значительное ранозаживляющее и противовоспалительное действие. На основании проведенных исследований была составлена технологическая схема производства мази с почек тополя черного двухфазным экстрактом жидким на сплаве ПЭГ.

Контроль качества дерматологической 20% мази на основе двухфазного экстракта из почек тополя черного проводили по таким показателям как органолептические свойства, однородность, рН мази, коллоидная стабильность, подлинность и количественное содержание действующих веществ. Потенциометрически определено рН разработанной мази-6,53. Структурную стабильность определяли путем центрифугирования после приготовления мази, а также после 48 часов хранения в различных температурных условиях (5°C, 20°C, 34°C). Результаты исследования показали, что мазь на сплаве ПЭГ обладает коллоидной стабильностью после хранения при указанных температурах, разделение фаз не наблюдалось.

Согласно литературным данным антибактериальная и противовоспалительная активность почек тополя обусловлена наличием флавоноидов в частности пиноцембрина и пиностробина [8,12]. К доминирующим компонентам экстракта из почек тополя черного относятся также фенилпропаноиды – гидроксикоричные кислоты, обладающие подобным спектром действия [8]. Почка тополя содержит эфирное масло, в основном терпеноидной природы, которое также вносит вклад в противовоспалительное и антибактериальное действие [1]. В соответствии с вышеизложенным, представлялось целесообразным провести определение основных действующих веществ, обуславливающих фармакологическую активность полученной мази. Для качественного определения флавоноидов использовали химические реакции: с раствором железа (III) (черно-зеленое окрашивание), с раствором аммиака (оранжевое), с концентрированной кислотой хлористоводородной (красно-оранжевое) [12].

Учитывая сложный фитохимический состав используемого в составе мази двухфазного экстракта почек тополя, для идентификации флавоноидов (пиностробина и пиноцембрина) предложен метод ТСХ в системе растворителей спирт этиловый – хлороформ (9:1), проявитель – диазореактив [4]. Полученные значения R_f (0,8 и 0,71) подтвердили присутствие указанных БАВ в мази.

Изучение УФ-спектра спиртовых растворов мази в области 220-380-нм показало, что имеется максимум поглощения при длине волны 289 ± 2 нм, совпадающий с раствором пиностробина [4]. Это позволяет рекомендовать указанный метод для идентификации флавоноидов в мази. С целью качественного обнаружения пропаноидов (гидроксикоричных кислот) также использовали метод ТСХ в системах растворителей *n*-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5). Полученные хроматограммы просматривали в УФ-свете и обрабатывали диазореактивом. По совпадению R_f спиртового раствора мази с R_f СОВС были идентифицированы: феруловая кислота (R_f 0,85), кумаровая кислота (R_f 0,13) и кофейная кислота (R_f 0,31).

Присутствие в мази БАВ терпеноидной структуры, содержащихся в масляной фракции двухфазного экстракта, было подтверждено реакцией с раствором ванилина в концентрированной хлористоводородной кислоте. Наблюдали появление малиново-красного окрашивания [4].

Таблица 3

Содержание суммы флавоноидов в мази

№ п/п	Навеска, г	Оптическая плотность	Содержание суммы флавоноидов	Метрологические характеристики
1.	0,2045	0,331	0,148	$X_{cp}=0,147$
2.	0,2036	0,325	0,146	$S^2=7,8 \cdot 10^{-6}$
3.	0,1992	0,326	0,149	$S=0,003$
4.	0,2104	0,334	0,145	$S_x=0,0012$
5.	0,2096	0,327	0,142	$\Delta X=0,003$
6.	0,2059	0,336	0,149	$\varepsilon=2,04\%$



При разработке методики количественного определения суммы флавоноидов в анализируемой мази мы учитывали данные литературы о том, что прямое спектрофотометрическое определение исходного экстракта и дифференциальное на основе реакции с алюминия хлоридом дают сопоставимые результаты. Поэтому для количественного анализа мази был использован метод прямой спектрофотометрии при длине волны 289 нм. Расчет содержания суммы флавоноидов в мази в пересчете на пиностробин проводили по удельному показателю поглощения пиностробина (685) [8]. Полученные результаты приведены в табл. 3.

Как свидетельствуют экспериментальные данные, количественное содержание флавоноидов в мази составляет $0,147 \pm 0,003\%$. Относительная погрешность анализа находится в пределах $\pm 2,04\%$. Предложенные методики оценки качества мази на основе двухфазного экстракта почек тополя можно рекомендовать для стандартизации ее качества.

Выводы: Разработан состав дерматологической мази, содержащей двухфазный экстракт почек тополя черного, обладающий антимикробным действием. Разработаны методики качественного и количественного определения флавоноидов в мази.

Литература

1. Антимикробная активность экстрактов и эфирных масел почек некоторых видов *Populus L.* / В. Б. Браславский, В. А. Куркин [и др.] // Растительные ресурсы. – 1991. – Т. 27, вып. 2. – С. 77 – 81.
2. Багирова, В.Л. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму / В.Л. Багирова, Н.Б. Демина, Н.А. Кулинченко // Фармация. – 2002. – №4. – С. 24-26.
3. Валь, Е.И. Препараты из растительного сырья: отраслевая проблема / Е.И. Валь // Ремедиум.-2001.-№1-2.-С.38-40.
4. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд. Доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336с.
5. Гунько, В.Г. Изучение осмотической активности некоторых мазевых основ / В.Г. Гунько, А.А. Гунько, Н.М. Мушенко // Хим. – фармац. журн. – 1982. – № 3. – С. 83 – 91.
6. Гунар, О.В. Определение антимикробного действия лекарственных веществ – практические подходы / О.В. Гунар, Н.И. Каламова, Н.С. Евтушенко // Фармация. – 2002. – №2. – С. 4-7.
7. Каухова, И.Е. Особенности экстрагирования БАВ двухфазной системой экстрагентов при комплексной переработке лекарственного растительного сырья / И.Е. Каухова // Растительные ресурсы. – 2006. – Вып.1. – С. 82 – 90.
8. Количественное определение суммы флавоноидов и гидроксикоричных кислот в почках некоторых видов *Populus L.* / В.Б. Браславский, В.А. Куркин, Г.Г. Запесочная [и др.] // Растит. ресурсы. – 1991. – Т. 27, вып. 3. – С. 130-134.
9. Куркин, В.А. Стандартизация сырья и препаратов тополя и прополиса / А.А. Куркин, В.Б. Браславский // Фармация. – 2009. – №4. – С. 53-55.
10. Никитина, Н.В. Изучение возможности использования почек тополя черного для антимикробного препарата / Н.В. Никитина, Т.И. Максименко [и др.] // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы VII Междунар. съезда. – СПб, 2003. – С. 80-82.
11. Никитина, Н.В. Изучение условий получения двухфазного экстракта из тополя черного почек (*Populus nigra L.*), семейства *Salicaceae* и его анализ / Н.В. Никитина, С.Н. Степанюк // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2009. – Вып. 64. – С.198-199.
12. Сенцов, М.Ф. Исследование химического состава почек тополя черного / М.Ф. Сенцов, В. Б. Браславский, В.А. Куркин // Растительные ресурсы. – 1996. – Т. 32. – вып. 1-2. – С. 100-105.
13. Тенцова, А.И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А.И. Тенцова, В.И. Грецкий. – М.: Медицина, 1980. – 192 с.
14. Цагарешвили, Г.В. Консистентные свойства мягких лекарственных средств и методы их определения / Г.В. Цагарешвили, Г.С. Башура. – Тбилиси: Мецниереба, – 1969. – С.96.



DEVELOPMENT OF DERMATOLOGICAL OINTMENT WITH EXTRACT OF GEMMAE POPULI NIGRAE

N.V. Nikitina
S.N. Stepanuk

*Pjatigorsk State
Pharmaceutical Academy*

e-mail: n_niki7@mail.ru

New soft medicinal forma – 20% ointment with extract of gemmae Populi nigrae on the basis of PEG. Optimum conditions of the technology and technological properties were determined. Ointment showed high degree of bioavailability in the experiment in vitro. Antimicrobial properties of ointment against strains of gram-positive and gram-negative bacteria were investigated. The techniques of standardization of flavonoids in the new herbal preparation – ointment with an extract of gemmae Populi nigrae were developed. Quantitative determination of flavonoids in the ointment conducted by spectrophotometry. A relative error of determination with confidence probability $P=95\%$ is not more than 2,04%.

Key words: ointment, extract of gemmae Populi nigrae, flavonoids.



УДК 615.326:549.456.1:615.454.1

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВЫБОРУ КОМПОЗИЦИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ МАЗЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ БИШОФИТ

Б.Б. СЫСУЕВ*Волгоградский
государственный
медицинский
университет**e-mail: bsb500@yandex.ru*

В статье изложены данные сравнительных биофармацевтических исследований по выбору композиции вспомогательных веществ для создания гидрофильных мазей с бишофитом. В качестве биофармацевтической характеристики изучаемых композиций выступала концентрация ионов магния в приемном растворе, определяемая методом комплексонометрии. В результате установлено, что высвобождение бишофита из гидрогелей имеет величину, позволяющую с достаточной долей уверенности прогнозировать их успешное использование в качестве лекарственных форм этого минерала.

Ключевые слова: бишофит, гидрогели, диализ, магний.

Вопросы, связанные с изучением и использованием в медицине природных минералосодержащих композиций в настоящее время стоят достаточно остро, так как минеральные комплексы, особенно включающие в себя магний, кремний и другие микроэлементы, являются вполне эффективными лекарственными и парафармацевтическими средствами различной направленности действия.

Среди этих природных композиций выделяется бишофит, по своей значимости и диапазону использования доминирующий среди многих природных составов. Входящий в бишофит магний (его содержание там составляет около 47%) широко применяется в медицинской практике в виде лекарственных препаратов как парентеральных, так и энтеральных [1].

Магний в виде различных составов используется часто в качестве противовоспалительного средства, в том числе в бальнеологии, дерматологии, косметологии. Снижение его содержания в тканях способствует развитию воспалительного процесса. Магний повышает устойчивость тканей к альтерации, снижает проявления экссудации, стимулирует биосинтетические функции фибробластов, стабилизирует энергетический обмен [1]. Поэтому разработка и совершенствование наружных мягких лекарственных форм с бишофитом – своевременная и перспективная задача.

Биофармацевтическую оценку мазей, приготовленных на различных основах, проводили методом диализа через полупроницаемую мембрану [2]. На основании этого метода установили сравнительную скорость и полноту высвобождения действующих компонентов из различных мазевых основ-носителей.

Предварительно определяли процентное содержания катионов магния в каждом образце мази комплексонометрическим методом [3]. Для этого навеску мази (2,0 г) растворяли в 50 мл воды очищенной в мерной колбе на 50 мл. Из мерной колбы отбирали аликвоту в 5 мл, помещали в колбу для титрования приливали 10 мл аммиачного буфера, 50 мл воды очищенной и прибавляли 0,01 г индикаторной смеси (эриохромовый черный) и титровали трилоном Б (0,05 моль/л) до перехода малиновой окраски раствора в синюю. Рассчитывали процентное содержание ионов магния в образцах мазей по формуле:

$$B = \frac{V_m \times K \times T \times V_a \times 100\%}{a \times V_d}$$

где B – процентное содержание ионов магния в образце мази, %;

V_m – объем титранта (трилона Б), пошедший на титрование аликвоты, мл;

T – титр трилона Б (0,001215 мл/г);

K – поправочный коэффициент титранта;

a – навеска препарата (точная 2,0 г), г;

V_a – общий объем (50 мл), мл;

V_d – объем аликвоты (5 мл), мл.

Затем определяли количество магния в навеске мази, взятой для исследования:

$$H = \frac{B \times a}{100\%},$$

где H – количество магния в навеске мази взятой для исследования высвобождения ионов магния методом диализа, г;

B – процентное содержание ионов магния в образце мази, %;

a – навеска (точная) взятая для проведения опыта, г.

Далее находили количество магния в диализной жидкости (30 мл):

$$W = \frac{V_m \times K \times T \times V_d \times 100\%}{a \times V_a},$$

где W – масса искомого компонента в диализной жидкости, г;

V_m – объем титранта (трилона Б), пошедший на титрование аликвоты, мл;

T – титр трилона Б (0,001215 мл/г);

K – поправочный коэффициент титранта;

a – навеска мази (точная 1,0 г), г;

V_a – объем диализной жидкости (30 мл), мл;

V_d – объем аликвоты (2 мл), мл.

Определяли степень высвобождения ионов магния:

$$X = \frac{W}{H},$$

где X – высвобождение магния, %;

W – масса магния в диализной жидкости, г;

H – содержание магния в навеске.

Так как минерал бишофит состоит на 96-99% из магния хлорида в сухом остатке, то вполне обоснованным можно считать расчет по магнию при биофармацевтической характеристике мазевых композиций.

Данные, полученные при исследовании биофармацевтической доступности ионов магния из мазевых композиций, представлены на рисунке 1. При определении биофармацевтической доступности магния для сравнения влияния гидрофильности была выбрана эмульсионная основа (№7).

В результате оценки биодоступности образцов мазей, содержащих 20% бишофита, установлено, что из эмульсионных основ через 90 мин высвобождается около 19% магния, в то время как в гидрофильных основах этот порог содержания преодолевается через первые 30 мин эксперимента.

Для мазей на основе производных целлюлозы (МЦ, На-КМЦ) и карбопол-940 наблюдалась следующая тенденция: на основе МЦ с глицерином через 30 мин вы-

свободилось около 56% магния (№3), на основе Na-КМЦ (№5) – 68,5%, карбопол (№1) – 56,3% магния. Через 60 мин эти концентрации составили 76,6%, 85% и 67,5% соответственно (рис. 2). Максимум высвобождения для всех основ наблюдался после 120 минут.

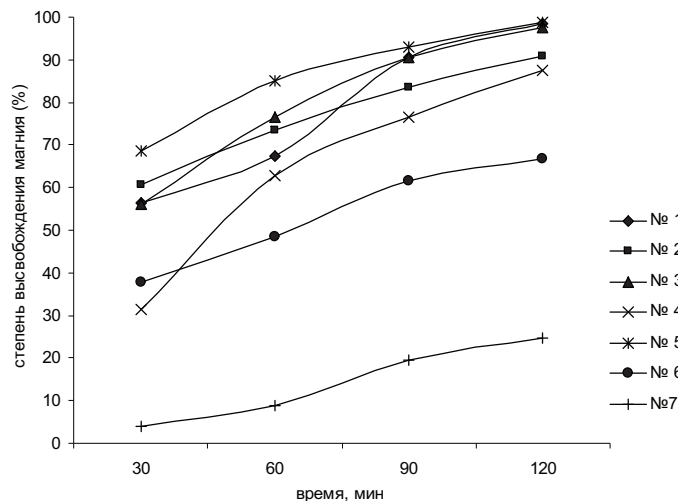


Рис. 1. Диаграмма высвобождения ионов магния в динамике из образцов мазей, содержащих 20 % «рассола» минерала бишофит

Для мази на редкосшитом геле ПЭГ-1500 с добавкой аэросила (№2) через 30 мин наблюдалось высвобождение 60,75% магния, через 60 минут – 73,4% и далее к 120 мин достигла максимума высвобождения.

При оценке степени высвобождения магния из мазей на полиэтиленоксидных основах ПЭГ-400 с добавкой аэросила (№6) и смесь ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 (№4) установлено, что через 30 мин из мазей на вышеуказанных основах высвободилось 37,7 и 31,5% магния соответственно, а к 60 мин – 48,4 и 62,9%.

При определении биодоступности образцов мазей, содержащих 50% бишофита, обнаружено, что мазь на эмульсионной основе (№7) в течение 90 мин высвобождает 71,6% ионов магния. Гидрофильные носители высвобождают около 70% ионов магния уже через 60 мин (рис. 2).

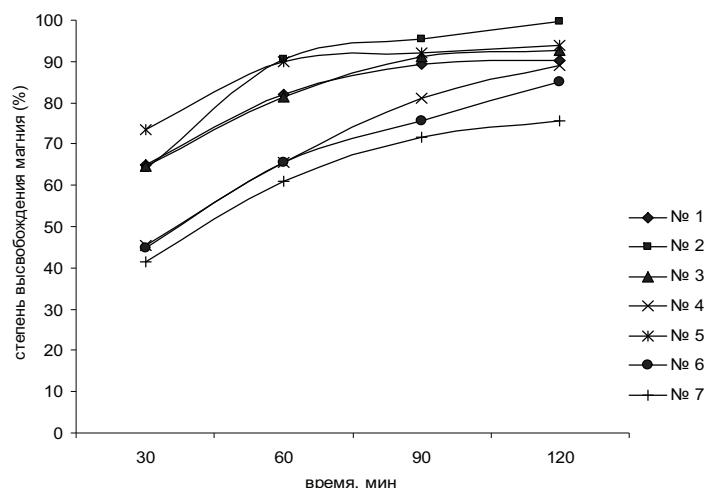


Рис. 2. Диаграмма высвобождения ионов магния в динамике из образцов мазей, содержащих 50 % рассола минерала бишофит

Для мазей на основе различных производных МЦ (МЦ, Na-КМЦ), а так же карбопол-940 характерны довольно высокие показатели доступности магния в пер-

вые 30 мин: на основе МЦ с глицерином (№3) высвободилось около – 64,7%, NaKMЦ (№5) высвободила 73,5% магния, карбопол (№1) 65% магния. Через 60 мин эти концентрации составили 81,3% 90%, 81,9% соответственно. Максимум высвобождения для всех основ наблюдался после 120 мин.

Для мазей на редкосшитом геле ПЭГ-1500 с добавкой аэросила (№2) через 30 мин наблюдалось высвобождение 64% магния. Через 60 мин из мази высвободилось более 90,4% магния, и далее к 90 мин достигла 95,3%. При оценке степени высвобождения магния из мазей на полиэтиленоксидных основах ПЭГ-400 с добавкой аэросила (№6) и смесь ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 (№4) установлено, что через 30 мин из мазей на вышеуказанных основах высвободилось 44,7 и 45,5% магния соответственно. Через 60 мин эти значения составили 65,7 и 65,4%.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что мази, содержащие 20% «рассола» минерала бишофит, на основах производных целлюлозы (NaKMЦ и МЦ) показывают наилучшие результаты высвобождения к 60 минуте эксперимента, но к 120 минуте эксперимента все без исключения мази, кроме эмульсионной и мази, приготовленной на ПЭГ-400, показали высокие результаты. В случае исследования мазей, содержащих 50% минерала бишофит, установлено, что мази, приготовленные на основе ПЭГ и производных целлюлозы, к 60 минуте показали максимальное высвобождение, превосходя по показателям мазь на эмульсионной основе.

Таким образом, на основании комплекса традиционных биофармацевтических исследований *in vitro*, можно предположить, что гидрогели бишофита, содержащегося в лекарственных формах в высоких концентрациях, полученные с использованием широко известных гидрофильных основ, должны быть достаточно эффективны, так как все рассматриваемые основы обеспечивают выраженное высвобождение действующего компонента – бишофита.

Литература

1. Спасов, А.А. Магний в медицинской практике / А.А. Спасов. – Волгоград: ООО «Отрок», 2000. – 272 с.
2. Багирова, В.Л. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму / В.Л. Багирова, Н.Б. Дяткина, Н.Л. Кулинченко // Фармация. – 2002. – Т. 51, №2. – С. 24-26.
3. Стрельцов, Д.А. Разработка и стандартизация мази бишофита / Д.А. Стрельцов, Е.В. Компанцева // Актуальные проблемы создания лекарственных средств природного происхождения: материалы 6 междунар. съезда. – СПб., 2002. – С. 152-154.

RESEARCHES FOR CHOICE COMPOSITIONS OF AUXILIARY SUBSTANCES FOR THE OINTMENTS CONTAINING BISCHOFITE

B.B. SYSUEV

*Volgograd State
Medical University*

e-mail: bsb500@yandex.ru

In article the data of comparative biopharmaceutical researches for choice of composition of auxiliary substances for creation hydrophilic ointments with bischofite have been presented. As the biopharmaceutical characteristic of studied compositions concentration of ions of magnesium in the reception solution, defined by a method complexometry acted. It was as a result established that liberation of bischofite from hydrogels had the size allowing with a sufficient share of confidence to predict their successful use as medicinal forms of this mineral.

Key words: bischofite, hydrogels, a dialysis, magnesium.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

- Абрамова С.В.** – начальник отдела медицинской статистики областного государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Белгород
- Алиева Т.Д.** – аспирант кафедры медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета, врач Харьковского специализированного медико-генетического центра, Украина
- Алтухова О.Б.** – аспирант кафедры медико-биологических дисциплин Белгородского государственного университета
- Балановская Е.В.** – доктор биологических наук, заведующая лабораторией популяционной генетики человека медико-генетического центра РАМН
- Боженко Д.П.** – заместитель главного врача по организации медицинской помощи населению района Чернянской центральной районной больницы Белгородской области
- Бугаева Е.В.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета, заведующая отделением клинической генетики Харьковского специализированного медико-генетического центра, Украина
- Волков Д.В.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней №1 Белгородского государственного университета
- Голивец Т.П.** – кандидат медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №1 Белгородского государственного университета
- Гречанина Ю.Б.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета, заместитель директора Харьковского специализированного медико-генетического центра, Украина
- Гурко Г.И.** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
- Дерюшев А.А.** – врач-специалист филиала-бюро № 10 ФГУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Белгородской области»
- Дмитриев В.Н.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней № 2 Белгородского государственного университета
- Дмитриева Т.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №1 Белгородского государственного университета
- Должиков А.А.** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека 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
- Заславская Р.М.** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий терапевт городской клинической больницы №60, г. Москва
- Иванов И.С.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней №1 Курского государственного медицинского университета
- Иванов С.В.** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней №1 Курского государственного медицинского университета
- Ильницкий А.Н.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры теории и методики физвоспитания по курсу физической и медицинской реабилитации Полоцкого государственного университета, Республика Беларусь
- Калашикова И.В.** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии Белгородского государственного университета
- Калиман В.П.** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Харьковского национального медицинского университета, Украина



- Камышишникова Л.А.** – врач-терапевт муниципального учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 2», г. Белгород
- Коваленко Б.С.** – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней №1 Белгородского государственного университета
- Крючкова Т.А.** – доцент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного университета
- Кузьминов О.М.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий Белгородского государственного университета
- Лежнева Л.П.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Лепендина И.Н.** – кандидат биологических наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин Белгородского государственного университета
- Логвиненко С.И.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №2 Белгородского государственного университета
- Мартынецев А.А.** – аспирант кафедры хирургических болезней №1 Курского государственного медицинского университета
- Медведев Д.С.** – кандидат медицинских наук, кандидат социологических наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
- Мурсалов С.У.** – научный сотрудник Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
- Набережнев Ю.И.** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии Белгородского государственного университета
- Наскалов В.М.** – кандидат педагогических наук, доцент, заведующий кафедрой теории и методики физвоспитания Полоцкого государственного университета, Республика Беларусь
- Никитина Н.В.** – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Орлова В.С.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Белгородского государственного университета
- Перельгин К.В.** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
- Пинкус Т.М.** – заместитель директора по экономике областного государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Белгород
- Подсвинова Е.В.** – ассистент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного университета
- Пожарскис А.** – аспирант Университета имени П. Страдина, г. Рига, Латвия
- Пятакович Ф.А.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий Белгородского государственного университета
- Сухотерин И.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней №1 Белгородского государственного университета
- Степанюк С.Н.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Степчук М.А.** – кандидат медицинских наук, заместитель директора по статистике областного государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Белгород



-
- Сысуев Б.Б.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии Волгоградского государственного медицинского университета
- Тигиева З.Б.** – аспирант очной формы обучения кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Хаджиева З.Д.** – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Цапкова Л.А.** – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин Белгородского государственного университета
- Щербань Э.А.** – кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики областной клинической больницы Святителя Иоасафа, г. Белгород
- Чурносов М.И.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин Белгородского государственного университета
- Якунченко Т.И.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий Белгородского государственного 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 2-х 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); 5) внешняя рецензия доктора наук; 6) текст статьи; 7) ссылки. | } | <p><i>на русском и английском языках</i></p> |
| | } | <p><i>на русском языке</i></p> |

Технические требования к оформлению текста

1. Текст набирается в Microsoft Word. Параметры страницы: 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 2-м 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» ($P > 4$), «±» ($0,3 \pm 7$). 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 2-х статей.



ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕДИАТОРЫ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

А.В. ИВАНОВ¹
Л.Н. ПЕТРОВ²

¹⁾ 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, дислиппротеидемия 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. PETROV²

¹⁾ 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.

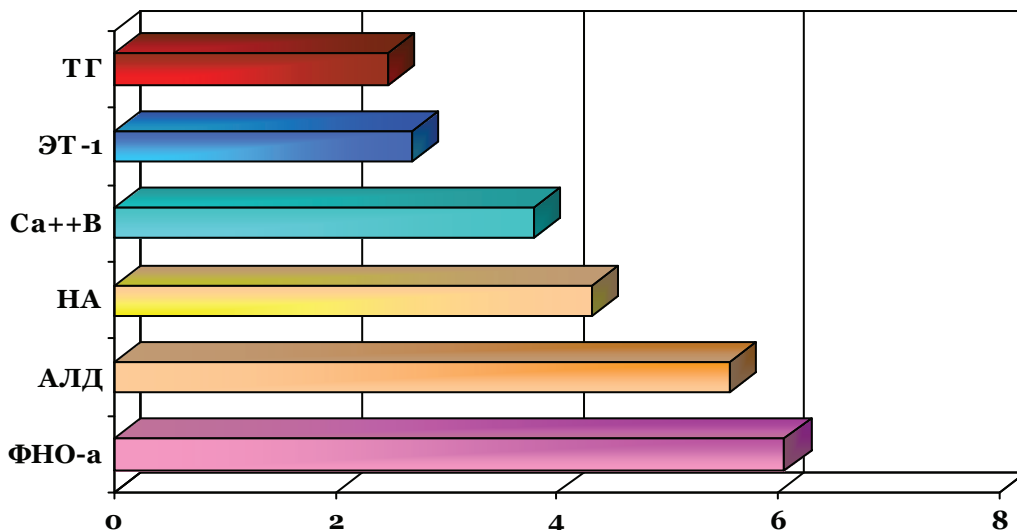


Рис. 1. Степень разницы значений гуморальных показателей между группами больных эксцентрической и концентрической ГЛЖ

2. Изображение графического объекта должно быть в виде рисунка или сгруппированных объектов.

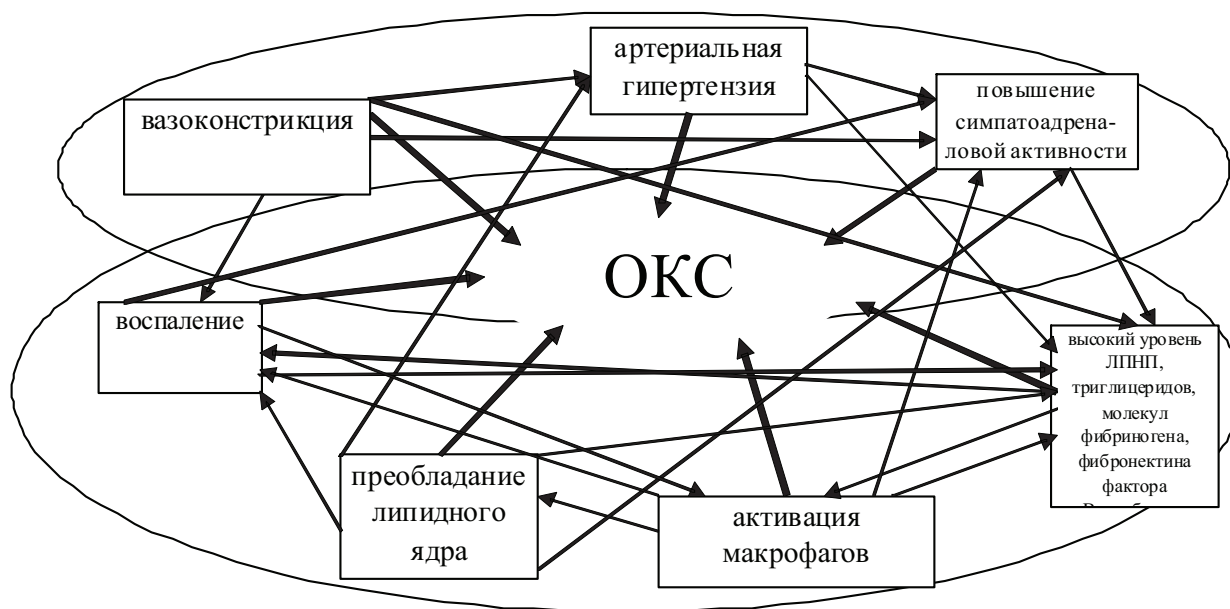


Рис. 2. Факторы, способствующие развитию ОКС

Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления при- сланных статей. Статьи, отосланные авторам для доработки, должны сно- ва 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.