ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

№ 11 2011
Часть 3
Научный журнал

Электронная версия
www.fr.rae.ru
12 выпусков в год
Импакт фактор
РИНЦ (2008) – 0,152

Журнал включен в Перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов

Журнал основан в 2003 г.
ISSN 1812-7339

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
д.м.н., профессор Ледванов М.Ю.

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
д.м.н., профессор Курзанов А.Н.
д.м.н., профессор Максимов В.Ю.
к.м.н. Стукова Н.Ю.

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

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ
440026, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3
Тел/Факс редакции 8 (8412)-56-17-69
e-mail: edition@rae.ru

Подписано в печать 07.12.2011

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

Технический редактор
Кулакова Г.А.
Корректор
Сватковская С.В.

Усл. печ. л. 22,13.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2011/11
Подписной индекс
33297

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2011

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Медицинские науки

д.м.н., профессор Бессмельцев С.С. (Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Гальцева Г.В. (Новороссийск)
д.м.н., профессор Гладилин Г.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Горькова А.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Ефремов А.В. (Новосибирск)
д.м.н., профессор Каде А.Х. (Краснодар)
д.м.н., профессор Казимирова Н.Е. (Саратов)
д.м.н., профессор Ломов Ю.М. (Ростов-на-Дону)
д.м.н., профессор Молдавская А.А. (Астрахань)
д.м.н., профессор Редько А.Н. (Краснодар)
д.м.н., профессор Романцов М.Г. (Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Румш Л.Д. (Москва)
д.фарм.н., профессор Степанова Э.Ф. (Пятигорск)
д.м.н., профессор Терентьев А.А. (Москва)
д.м.н., профессор Хадарцев А.А. (Тула)
д.м.н. Ярославцев А.С. (Астрахань)

Технические науки

д.т.н., профессор Антонов А.В. (Обнинск)
д.т.н., профессор Арютов Б.А. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Беляев В.Л. (Санкт-Петербург)
д.т.н., профессор Бичурин М.И. (Великий Новгород)
д.т.н., профессор Важенин А.Н. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Гилёв А.В. (Красноярск)
д.т.н., профессор Гоц А.Н. (Владимир)
д.т.н., профессор Грызлов В.С. (Череповец)
д.т.н., профессор Захарченко В.Д. (Волгоград)
д.т.н., профессор Кирьянов Б.Ф. (Великий Новгород)
д.т.н., профессор Корячкина С.Я. (Орел)
д.т.н., профессор Крупенин В.Л. (Москва)
д.т.н., профессор Литвинова Е.В. (Орел)
д.т.н., профессор Нестеров В.Л. (Екатеринбург)
д.т.н., профессор Пен Р.З. (Красноярск)
д.т.н., профессор Петров М.Н. (Красноярск)
д.т.н., профессор Попов Ф.А. (Бийск)
д.т.н., профессор Пындак В.И. (Волгоград)
д.т.н., профессор Салихов М.Г. (Йошкар-Ола)

Педагогические науки

к.п.н. Арутюнян Т.Г. (Красноярск)
д.п.н., профессор Голубева Г.Н. (Набережные Челны)
д.п.н., профессор Завьялов А.И. (Красноярск)
д.п.н., профессор Ильмушкин Г.М. (Димитровград)
д.п.н., профессор Литвинова Т.Н. (Краснодар)
д.п.н., доцент Лукьянова М. И. (Ульяновск)
д.п.н., профессор Стефановская Т.А. (Иркутск)
д.п.н., профессор Тутолмин А.В. (Глазов)

Экономические науки

д.э.н., профессор Калюжнова Н.Я. (Иркутск)
д.э.н., профессор Князева Е.Г. (Екатеринбург)
д.э.н., профессор Куликов Н.И. (Тамбов)
д.э.н., профессор Савин К.Н. (Тамбов)

Химические науки

д.х.н., профессор Полещук О.Х. (Томск)

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2011

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 11 2011
Part 3
Scientific journal

The journal is based in 2003

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

EDITOR
Ledvanov Mikhail

Senior Director and Publisher
Bizenkova Maria

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

EDITORIAL BOARD

Medical sciences

Bessmeltsev S.S. (St. Petersburg)
Galtsev G.V. (Novorossiysk)
Gladilin G.P. (Saratov)
Gorkova A.V. (Saratov)
Efremof A.V. (Novorossiysk)
Cade A.H. (Krasnodar)
Kazimirova N.E. (Saratov)
Lomov Y.M. (Rostov-na-Donu)
Moldavskaia A.A. (Astrakhan)
Redko A.N. (Krasnodar)
Romantsov M.G. (St. Petersburg)
Rumsh L.D. (Moscow)
Stepanova E.F. (Pyatigorsk)
Terentev A.A. (Moscow)
Khadartsev A.A. (Tula)
Yaroslavtsev A.S. (Astrakhan)

Technical sciences

Antonov A.V. (Obninsk)
Aryutov B.A. (Lower Novrogod)
Beliaev V.L. (St. Petersburg)
Bichurin M.I. (Veliky Novgorod)
Vazhenin A.N. (Lower Novrogod)
Gilyov A.V. (Krasnoyarsk)
Gotz A.N. (Vladimir)
Gryzlov V.S. (Cherepovets)
Zakharchenko V.D. (Volgograd)
Kiryanov B.F. (Veliky Novgorod)
Koryachkina S.J. (Orel)
Krupenin V.L. (Moscow)
Litvinova E.V. (Orel)
Nesterov V.L. (Ekaterinburg)
Pen R.Z. (Krasnoyarsk)
Petrov M.N. (Krasnoyarsk)
Popov F.A. (Biysk)
Pyndak V.I. (Volgograd)
Salikhov M.G. (Yoshkar-Ola)

Pedagogical sciences

Arutyunyan T.G. (Krasnoyarsk)
Golubev G.N. (Naberezhnye Chelny)
Zavialov A.I. (Krasnoyarsk)
Ilmushkin G.M. (Dimitrovgrad)
Litvinova T.N. (Krasnodar)
Lukyanov M.I. (Ulyanovsk)
Stefanovskaya T.A. (Irkutsk)
Tutolmin A.V. (Glazov)

Economic sciences

Kalyuzhnova N.Y. (Irkutsk)
Knyazeva E.G. (Ekaterinburg)
Kulikov N.I. (Tambov)
Savin K.N. (Tambov)

Chemical sciences

Poleschuk O.H. (Tomsk)

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОСТОЯНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
Акимова Н.С., Зуев В.В., Мартынович Т.В., Соколов И.М., Шварц Ю.Г. *467*

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУР ПОЧКИ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В УСЛОВИЯХ ФИТОКОРРЕКЦИИ И БЕЗ НЕЕ
Анохин С.И., Горчаков В.Н. *472*

УЛЬТРАФИОЛЕТОВАЯ ФОТОМОДИФИКАЦИЯ КРОВИ В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА
Байтяков В.В., Филимонкова Н.Н. *477*

НАРУШЕНИЯ БЕЛКОВО-ЛИПИДНОГО СПЕКТРА МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГЕПАТОПАТИИ, КОРРЕКЦИЯ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ПРЕПАРАТА «ФОСФОГЛИВ»
Белоконева О.Н., Конопля А.И., Покровский М.В., Гаврилюк В.П., Долгарева С.А. *481*

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЯДРЫШКОВЫХ ОРГАНИЗАТОРОВ ПРИ РАКЕ ПОЧКИ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ ПЕРИТУМОРОЗНОЙ ЗОНЫ
Бобров И.П., Черданцева Т.М., Климачев В.В., Брюханов В.М., Лазарев А.Ф., Авдалян А.М., Гервальд В.Я., Таранина Т.С. *485*

ПЕРСПЕКТИВЫ ЭНДОЭКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Борисова Т.А., Курникова И.А., Стяжкина С.Н., Чернышова Т.Е. *491*

ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДРОСТКОВ С ДЕВИАНТНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ
Гаврилова В.А., Аболонин А.Ф., Иванова С.А., Бохан Н.А. *495*

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОРРИГИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ЭНДОГЕННЫХ АНТИОКСИДАНТОВ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ
Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С. *499*

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДОМИНАНТНЫХ И АССОЦИАТИВНЫХ МИКРОСИМБИОНТОВ КИШЕЧНИКА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ
Захарова Ю.В., Сухих А.С., Марковская А.А. *503*

ИССЛЕДОВАНИЕ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ДО НАЧАЛА ЛЕГОЧНОГО ДЫХАНИЯ
Иржак Л.И., Потапова Т.А., Жадова О.И. *508*

ЦЕФАЛОМЕТРИЯ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА
Ишмурзин П.В., Данилова М.А. *511*

ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА В МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ
Костюшко А.В., Кондрашова Н.М., Маркелова Е.В. *516*

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИСТАЛЬНЫМИ ФОРМАМИ АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
Кривощеков Е.П., Цимбалист Д.А., Немченко И.А., Дмитриева И.А. *519*

РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И АНАЛИЗ КАРАНДАШЕЙ МЕДИЦИНСКИХ С КАМФОРОЙ
Кузнецова Л.С., Лихота Т.Т. 522

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ У БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОБОСТРЕНИЕ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ
Луценко М.Т., Андриевская И.А. 526

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕЙРОСЕТЕВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ГРЫЖЕЙ
Лысов Н.А., Белоконев В.И., Супильников А.А. 530

ОСОБЕННОСТИ ФАГОЦИТАРНОЙ И МИГРАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГОВ М1 И М2 ФЕНОТИПОВ
Лямина С.В., Веденикин Т.Ю., Круглов С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Буданова О.П., Малышев И.Ю. 536

СПОСОБ ОПТИМИЗАЦИИ АНАЛГЕТИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА
Мидленко В.И., Лонская С.К., Маракаев Д.Х., Зубарев А.П., Зайцев А.В. 540

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ
Михалева Л.М., Бархина Т.Г., Голованова В.Е., Щеголева Н.Н., Иванова Е.В., Быканова А.В. 545

ЛОКАЛЬНАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ДЕФЕКТОВ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СЕТЧАТЫХ ПРОТЕЗОВ В КОМБИНАЦИИ С ПРЕПАРАТОМ ТАСНОСОМВ®
Мишустин А.М., Ярош А.Л., Солошенко А.В., Битенская Е.П., Линьков Н.А. 550

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МАЗИ С ЭКСТРАКТОМ ПОЧЕК ТОПОЛЯ ЧЕРНОГО
Никитина Н.В., Кулешова С.А. 554

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ КАНДИДОЗОМ ПОЛОСТИ РТА СО СЪЕМНЫМИ ПЛАСТИНОЧНЫМИ И ЧАСТИЧНО-СЪЕМНЫМИ ПРОТЕЗАМИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ
Панченко А.Д., Булкина Н.В. 559

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА
Петров Ю.А. 563

АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У КАНДИДАТОВ И МАСТЕРОВ СПОРТА ПО ЛЕГКОЙ АТЛЕТИКЕ 18–35 ЛЕТ
Савченко А.П., Медведев И.Н. 566

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ЛАЗЕРНАЯ ФОТОКОАГУЛЯЦИЯ ПОЛИПОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ
Урядов С.Е., Шапкин Ю.Г., Рубцов В.С. 570

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ МАЗИ И ДИАДЕРМАТИЧЕСКОГО ПЛАСТЫРЯ С ФИТОЭКСТРАКТОМ
Хаджиева З.Д., Теунова Е.А. 574

АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕЛЕЙ HLA-DRB1 И HLA-DQB1 С СЕЗОННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ И АТОПИЧЕСКОЙ (ПЫЛЬЦЕВОЙ) БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
Шамгунова Б.А., Попов Е.А., Левитан Б.Н. 578

ЛАЗЕРНАЯ РЕКАНАЛИЗАЦИЯ ПРИ СТЕНОЗИРУЮЩЕМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ
Шапкин Ю.Г., Урядов С.Е., Рубцов В.С. 582

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДА ТИТРАЦИИ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ
Шварц Ю.Г., Артанова Е.Л., Салеева Е.В., Соколов И.М. 585

Биологические науки

ВЛИЯНИЕ 2-4-ДИНИТРОФЕНОЛА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ МСЕК-ЗЭС АКРИДИНОВОГО ОРАНЖЕВОГО В КЛЕТКАХ ДРОЖЖЕЙ
Гумматова С.Т., Кочарли Н.К., Абдуллаев Х.Д., Зейналова Н.М. 590

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У ТЕЛЯТ МОЛОЧНО-РАСТИТЕЛЬНОГО ПИТАНИЯ
Завалишина С.Ю., Медведев И.Н. 594

ПОЖАРОУСТОЙЧИВОСТЬ ПОДРОСТА СОСНЫ И ЛИСТВЕННИЦЫ
Матвеев А.М., Матвеева Т.А. 598

СУКЦЕССИИ РАСТИТЕЛЬНОСТИ НА ТЕХНОГЕННЫХ ЛАНДШАФТАХ ЯКУТИИ
Миронова С.И. 602

Фармацевтические науки

СОСТОЯНИЕ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ «МЕЗОГЕЛЯ» И «КУПРЕНИЛА» В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ
Ефременков А.М., Николаев С.Б., Липатов В.А., Конопля А.И. 606

Научный обзор

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ
Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Туровая А.Ю., Богданова Ю.А., Апсалямова С.О., Мерзлякова С.Н. 611

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 618

CONTENTS

Medical sciences

CORRELATIONS BETWEEN SEVERITY OF CHRONIC HEART FAILURE AND CONDITION OF CENTRAL NERVOUSE SYSTEM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE
Akimova N.S., Zuev V.V., Martinovich T.V., Shvarts Y.G., Sokolov I.M. 467

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF STRUCTURES OF THE KIDNEY AT RENAL INSUFFICIENCY IN THE CONDITIONS OF PHYTOCORRECTION AND WITHOUT IT
Anohin S.I., Gorchakov V.N. 472

THE ULTRAVIOLET PHOTOMODIFICATION OF BLOOD IN PSORIASIS THERAPY
Baytyakov V.V., Filimonkova N.N. 477

INFRINGEMENTS OF PROTEINES AND LIPIDIC SPECTRUM OF THE MEMBRANE OF ERYTHROCYTES AT EXPERIMENTAL SHARP MEDICINAL HEPATOPATHY, CORRECTION BY VARIOUS FORMS OF THE DRUG «FOSFOGLIV»
Belokoneva O.N., Konoplya A.I., Pokrovskiy M.V., Gavriliouk V.P., Dolgareva S.A. 481

MORPHOFUNCTIONAL ACTIVITY OF NUCLEOLAR ORGANIZERS IN THE RENAL CELL CARCINOMA: INTERRELATION WITH HISTOLOGIC STRUCTURE OF PERITUMOROUS ZONE
Bobrov I.P., Cherdantseva T.M., Klimachev V.V., Brjuhanov V.M., Lazarev A.F., Avdaljan A.M., Gervald V.J., Taranina T.S. 485

IMMUNE REGULATION OF HYPOTHYROIDISM IN THE DIAGNOSIS
Borisova T.A., Kournikova I.A., Styazhkina S.N., Chernyshova T.E. 491

THYROID HORMONES AND PHSYCOLOGICAL CHARACTERISTICS IN TEENAGERS WITH DEVIANT BEHAVIOR
Gavrilova V.A., Abolonin A.F., Ivanova S.A., Bokhan N.A. 495

SOME MECHANISMS OF THERAPEUTIC INFLUENCE OF ENDOGENOUS ANTIOXIDANTS ON METABOLIC AND HEMODYNAMIC INFRINGEMENTS AT EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS
Dzugkoyev S.G., Dzugkoyeva F.S......499

BIOLOGICAL PROPERTIES OF DOMINANT AND ASSOCIATIVE MICROSYMBIONTS OF THE INTESTINE HIV- INFECTION CHILDREN
Zakharova J.V., Sukhikh A.S., Markovskaya A.A. 503

BLOOD OXYGENATION ANALISYS IN THE NEW – BORN CHILDREN BEFORE THEIR LUNG BREATH BEGINNING
Irzhak L.I., Potapova T.A., Zhadova O.I. 508

CHEPHALOMETRIC STUDIES OF FACIAL SCULL IN PATIENTS WITH TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION
Ishmurzin P.V., Danilova M.A. 511

THE STUDYING OF THE CELLULAR IMMUNE ANSWER ACTIVITY WHILE MODEL OF THE EXPERIMENTAL BACTERIAL PNEUMONIA
Kostyushko A.V., Kondrashova N.M., Markelova E.V. 516

RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH REFERICHESKY FORMS OF AN ATHEROSCLEROSIS OF ARTERIES OF THE BOTTOM EXTREMITIES
Krivoshchekov E.P., Tsimbalist D.A., Nemchenko I.A., Dmitrieva I.A. 519

WORKING OUT OF STRUCTURE, TECHNOLOGY AND THE ANALYSIS OF PENCILS MEDICAL WITH CAMPHOR
Kyznecova L.S., Lichota T.T. 522

METABOLIC ACIDOSIS IN SINCYTHIOTROPHOBLAST IN VILLUS OF A PLACENTA AT THE AGGRAVATION HERPES-VIRUS INFECTIONS
Lutcenko M.T., Andrievskaja I.A. 526

THE POSSIBILITY OF USE ARTEFICIAL NEURAL NETWORKS TO PREDICT THE RESULT OF SURGICAL TREATMENT PATIENTS WITH HERNIA
Lysov N.A., Belokonev V.I., Supilnikov A.A. 530

CHARACTERISTICS OF PHAGOCYTIC AND MIGRATION ACTIVITY OF ALVEOLAR MACROPHAGES OF M1 AND M2 PHENOTYPES
Lyamina S.V., Vedenikin T.Y., Kruglov S.V., Shimshelashvili S.L., Budanova O.P., Malyshev I.Y. 536

WAY TO OPTIMIZE ANALGESIC COMPONENT OF INTENSIVE CARE ACUTE PANCREATITIS IN ELDERLY PATIENTS AND ELDERLY
Midlenko V.I., Lonskaya S.K., Marakaev D.K., Zubarev A.P., Zaitsev A.V. 540

MORPHOLOGICAL FEATURES OF GASTRIC EPITHELIUM IN BRONCHIAL ASTHMA OF VARYING SEVERITY
Mikhaleva L.M., Barkhina T.G., Golovanova V.E., Schegoleva N.N., Ivanova E.V., Bikanova A.V. 545

LOCAL INFLAMMATORY REACTION AT ABDOMINAL WALL PLASTIC SURGERY WITH USE OF SURGICAL PROSTHESES IN THE COMBINATION WITH TACHOCOMB®
Mishustin A.M., Yarosh A.L., Soloshenko A.V., Bitenskaya E.P., Linkov N.A. 550

THE STUDY OF THE PHARMACOLOGICAL ACTION OF OINTMENT WITH AN EXTRACT OF BLACK POPLAR BUDS
Nikitina N.V., Kuleshova S.A. 554

COMPLET TREATMENT EVALUATION OF COMPREHENSIVE EFFICIENCY WITH WITHDRAWABE PLASTINOCHNYMI AND PARTLY-WITHDRAWABLE PROSTHETIC DEVICE FOR CURING MOUTH CAVITY CANDIDOSIS INCLUDING IMMUNOCORRECTION THERAPY
Panchenko A.D., Bulkina N.V. 559

MODERN ASPECTS OF TREATMENT CHRONIC ENDOMETRITIS
Petrov Y.A. 563

ACTIVITY OF PLATELET HEMOSTASIS CANDIDATES AND MASTERS OF SPORT ATHLETICS 18−35 YEARS
Savchenko A.P., Medvedev I.N. 568

ENDOSCOPIC LASER PHOTOCOAGULATION OF COLON POLYPS
Urjadov S.E., Shapkin I.G., Rubtsov V.S. 570

STUDYING OF ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF OITMENT AND DIADERMATIC PLASTER WITH A PHYTOEXTRACT
Khadzhieva Z.D., Teunova E.A. 574

ASSOCIATION OF HLA-DRB1 AND HLA-DQB1 ALLELES WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS AND ATOPIC (POLLEN) BRONCHIAL ASTHMA
Shamgunova B.A., Popov E.A., Levitan B.N. 578

LASER RECANALIZATION AT STENOSING COLORECTAL CANCER
Shapkin I.G., Urjadov S.E., Rubtsov V.S. 582

CHARACTERISTICS OF THE PERIOD DOSE TITRATION WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. RELATIONSHIP WITH CLINICAL FACTORS
Shvarts Y.G., Artanova E.L., Saleeva E.V., Sokolov I.M. 585

Biological sciences

EFFECT OF 2-4-DINITROPHENOL ON INTENSITY OF MSEC DLE OF ACRIDINE ORANGE IN THE YEAST CELLS
Hummatova S.T., Kocharli N.K., Abdullayev K.D., Zeynalova N.M. *590*

FUNCTIONAL STATE PLATELET HEMOSTASIS CALF MILK PLANT-FOOD
Zavalishina S.Y., Medvedev I.N. *594*

THE FIRE STABILITY OF UNDERGROWTH OF PINE AND LARCH
Matveev A.M., Matveeva T.A. *598*

THE SUCCESSION OF VEGETATION IN THE MAN-CAUSED LANDSCAPES OF YAKUTIA
Mironova S.I. *602*

Pharmaceutical sciences

INFLUENCE OF «MESOGEL» AND «CUPRENYL» ON THE CONDITION OF ADAPTIVE IMMUNITY AT EXPERIMENTAL ADHESIVE PROCESS IN THE ABDOMINAL CAVITY
Efremenkov A.M., Nikolaev S.B., Lipatov V.A., Konoplya A.I. *606*

Scientific review

PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS VASCULAR ENDOTHELIUM
Kade A.K., Zanin S.A., Gubareva E.A., Turovaja A.Y., Bogdanova Y.A., Apsalyamova S.O., Merzlyakova S.N. *611*

RULES FOR AUTHORS *618*

УДК 612.171.7-02-06:612.172.1:616.8]-07(045)

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОСТОЯНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Акимова Н.С., Зуев В.В., Мартынович Т.В., Соколов И.М., Шварц Ю.Г.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, Саратов, e-mail: astraveritas@yandex.ru

Изучались взаимосвязи между показателями, условно характеризующими тяжесть хронической сердечной недостаточности (ХСН), когнитивными нарушениями и изменениями серого вещества головного мозга. У 57 больных с ХСН I-IV ФК проводились когнитивные тесты, эхокардиография, ЯМРТ головного мозга, определялась концентрация NT-proBNP. Использовались непараметрический и канонический корреляционный анализ и программа STATISTICA 7. В результате была выявлена достоверная взаимосвязь между выраженностью ХСН, микроповреждениями и уменьшением толщины серого вещества головного мозга, а также степенью когнитивных нарушений.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, когнитивные нарушения

CORRELATIONS BETWEEN SEVERITY OF CHRONIC HEART FAILURE AND CONDITION OF CENTRAL NERVOUSE SYSTEM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Akimova N.S., Zuev V.V., Martinovich T.V., Sokolov I.M., Shvarts Y.G.

GBOU VPO «Saratov State medical university named after V.I. Razumovsky» Minzdravsocrazvitiya of Russia, Saratov, e-mail: astraveritas@yandex.ru

Correlations between group characteristics of patients with chronic heart failure, their cognitive function and morphologic changes of brain cortex were studied. Cognitive tests, echocardiography, MRI of the brain and measurement of NT-proBNP in venous blood were performed in 57 patients with I-IV functional class of chronic heart failure. Program STATISTICA7 (methods of canonical correlation analyses and nonparametric correlation analyses) were used to assess the results. Strong interactions between significance of chronic heart failure, microdamage of the brain and thinning of grey substance of the brain; and the degree of cognitive dysfunction were revealed.

Keywords: chronic heart failure, cognitive impairments

Хроническая сердечная недостаточность наряду с артериальной гипертонией (АГ) является одной из экстрацеребральных причин, приводящих к патологии мозгового кровообращения [5, 6, 7, 8, 9, 10].

Нарастание тяжести сердечной недостаточности, проявляющееся, в частности, в нарушении сократительной функции сердца, снижении сердечного выброса, вызывает ухудшение церебрального кровотока, способствуя формированию или утяжелению когнитивных расстройств (снижение памяти, внимания, интеллекта, замедление психических процессов), которые по мере прогрессирования могут достигать степени деменции (слабоумия) [6, 7, 8, 10].

Недостаточно исследованными являются взаимосвязи между когнитивными расстройствами, изменениями в головном мозге и наличием у пациента хронической сердечной недостаточности. Имеется крайне мало научных работ по этой тематике, авторы которых упоминают о наличии определенных повреждений головного мозга, связанных с когнитивным дефицитом, у больных ХСН [8, 9]. Однако следует отметить, что исследуемые группы в этих работах включали пациентов с различной сопутствующей патологией, в частности, с сахарным диабетом или даже с перенесенным инсультом, что затрудняет и зачастую делает невозможной этиологическую дифференцировку патологических изменений в головном мозге. Кроме того, исследуемые группы были, как правило, малочисленны, не более 10–15 пациентов, и разнородны по этиологии ХСН.

Следует отметить, что ХСН, когнитивные нарушения и состояние серого вещества, как правило, характеризуются совокупностью показателей, связанных между собой, но имеющих самостоятельное значение. При этом не существует каких-либо исключительно важных переменных.

Таким образом, изучение связи ХСН с когнитивными нарушениями и изменениями в головном мозге представляется и актуальным, и методически возможным при помощи канонического анализа.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь тяжести хронической сердечной недостаточности с когнитивными нарушениями у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы исследования

Критерием включения в исследование являлась ХСН I-IV ФК на фоне ИБС.

В исследование не включались больные, у которых отмечались острые или подострые формы ИБС, выраженная экстракардиальная патология, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, гемодинамически значимые стенозы и атеросклеротические бляшки артерий головы и шеи по данным дуплексного исследования, признаки деменции по шкале mini mental score examination (MMSE), возраст старше 65 лет. Кроме того, в исследование не включались больные с противопоказаниями к ЯМРТ.

Выбор таких критериев включения и исключения обусловлен следующими соображениями. Наиболее частой причиной развития ХСН является ишемическая болезнь сердца [5]. Больные же с миокардитами, врожденными и приобретенными пороками сердца и другими ассоциированными с ХСН заболеваниями, во многих отношениях не сопоставимы с пациентами, страдающими ИБС, встречаются относительно редко и, очевидно, нуждаются в отдельном исследовании. Выбор критериев исключения объясняется также необходимостью максимально исключить все возможные заболевания и состояния, способные быть самостоятельной причиной повреждения головного мозга. Исключать по этой причине АГ посчитали нецелесообразным, т.к. АГ, как и ИБС, – одна из наиболее частых причин ХСН. По данным литературы, распространенность АГ среди населения, по возрасту соответствующего нашей исследуемой группе, достигает 62%, а среди больных ИБС – 70% [2, 4]. Таким образом, исследуемая нами группа является, насколько это возможно, и однородной, и представительной.

В результате в группу исследуемых включено 57 больных с ХСН в возрасте от 49 до 65 лет (средний возраст составил 54,5 года), из них мужчин – 31, женщин – 26, больных с АГ – 53.

Кроме общеклинического обследования проводились электрокардиография, стандартная эхокардиография, ультразвуковое исследование сосудов головы и шеи, ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМРТ) головного мозга и определение концентрации NT-pro-BNP в венозной крови пациентов. В группу показателей, характеризующих тяжесть ХСН, были выделены фракция выброса, функциональный класс по NYHA, уровень NT-proBNP, конечнодиастолический размер левого желудочка и конечносистолический размер левого предсердия.

ЯМРТ проводилась на аппарате PHILIPS ACHIEVE 1,5 Tl. Соответственно стандартной методике проведения ЯМРТ определялась толщина серого вещества головного мозга в затылочном, лобном, теменном, височном отделах головного мозга [3]. Дополнительно к стандартной диффузионно-взвешенной методике визуализации головного мозга посредством ЯМРТ проводилось вычисление коэффициентов диффузии молекул воды в сером веществе различных отделов головного мозга, а именно: в затылочном, лобном, теменном, базальном отделах головного мозга.

Когнитивные функции оценивались посредством вербального и невербального подтестов Векслера (5 и 7 варианты), корректурной пробы Бурдона. Для исключения деменции использовалась шкала MMSE. С помощью данных методик проводится оценка оперативных памяти и внимания, степени усвоения зрительно-двигательных навыков, показателей переключаемости и истощаемости внимания. Выбор именно этих тестов обусловлен их широкой распространенностью [2, 4].

При помощи непараметрического корреляционного анализа (коэффициент Kendall) изучались взаимосвязи коэффициентов диффузии между собой, а также с такими характеристиками, как возраст, пол, наличие артериальной гипертонии, число перенесенных инфарктов миокарда, стандартные параметры эхокардиограммы, функциональный класс ХСН, уровень NT-pro-BNP.

Взаимосвязи между группами показателей когнитивных функций, диффузии в сером веществе головного мозга и, параметрами, характеризующими степень выраженности хронической сердечной недостаточности, изучались посредством канонического анализа [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Выявленные средние величины показателей, характеризующих ХСН, у наших пациентов соответствуют литературным данным [5, 9]. Так, среднее значение фракции выброса левого желудочка составило 46%, средний конечно-диастолический размер левого желудочка – 5,5 см, конечно-систолический размер левого предсердия – 4,1 см, средний уровень NT-proBNP – 531,5 pg/ml. Полученные характеристики корректурной пробы Бурдона (в частности, медиана показателя концентрации внимания составила 0,88) соответствовали оценке выполнения пробы – «хорошо». Что касается результатов субтестов Векслера, их медианы результатов были чуть ниже общего среднего уровня (например, средний результат субтеста Векслера 5 составил 11, при считающемся нормальным среднем уровне от 12 до 14) [4].

Существенной взаимосвязи между результатами когнитивных тестов и возрастом, полом, стажем гипертонии, наличием перенесенного инфаркта миокарда у наших пациентов установлено не было, что, очевидно, было обусловлено особенностями отбора больных: возраст не старше 65 лет, а также исключение пациентов с заболеваниями и состояниями, способными быть самостоятельной причиной повреждения головного мозга.

Результаты канонического анализа приведены в таблице.

Сильная и достоверная связь ($R = 0,93$, $p < 0,05$) была установлена между группой показателей, характеризующих ХСН, и результатами когнитивных тестов, причем наибольший канонический вес имели уровень NT-pro-BNP, конечно-систолический размер левого предсердия, с одной стороны, и способность к концентрации

внимания, оцениваемая корректурной пробой Бурдона, с другой. Посредством парного корреляционного анализа были найдены отрицательные связи средней силы между функциональным классом ХСН, уровнем NT-pro-BNP и субтестами Векслера 5 и 7, а также скоростью выполнения пробы Бурдона. Положительные достоверные связи отмечались между фракцией выброса и субтестом Векслера 7 и между конечно-систолическим размером левого предсердия и точностью выполнения корректурной пробы Бурдона. Таким образом, чем выше были функциональный класс ХСН и значение NT-proBNP, чем меньше фракция выброса левого желудочка и чем больше размеры левого предсердия, тем хуже были результаты тестов, а тяжесть ХСН в целом была связана с когнитивными способностями. Остается не до конца ясным, насколько непосредственно влияние ХСН на когнитивные функции, и если оно опосредуется, то как. Как влияет ХСН на «субстрат» интеллекта, можно уточнить при исследовании взаимосвязи тяжести ХСН и состояния серого вещества головного мозга.

Результаты канонического анализа взаимосвязей между группами показателей когнитивных функций, диффузии в сером веществе головного мозга и параметрами, характеризующими степень выраженности хронической сердечной недостаточности

	Показатели толщины серого вещества головного мозга	Показатели коэффициентов диффузии серого вещества головного мозга	Показатели когнитивных тестов
Показатели ХСН	R^* = 0,85 p^{**} = 0,01	R = 0,9 p = 0,05	R = 0,92 p = 0,005
Показатели толщины серого вещества головного мозга	-	R = 0,8 p = 0,12	R = 0,93 p = 0,02
Показатели коэффициентов диффузии серого вещества головного мозга	-	-	R = 0,88 p = 0,25

Примечания:
* – Коэффициент канонической корреляции;
** – Критерий достоверности.

При каноническом анализе взаимосвязей показателей, характеризующих ХСН, с толщиной серого вещества была выявлена высокая степень достоверности наличия этих связей (R = 0,85, p < 0,05). Наиболее значимый вес внесли толщина серого вещества теменной доли и уровень NT-proBNP. При парном корреляционном анализе были выявлены следующие статистически достоверные средние по силе связи: между конечным систолическим размером левого предсердия и толщиной серого вещества теменного отдела (отрицательная связь), фракцией выброса и толщиной серого вещества затылочного отдела (положительная связь) и между функциональным классом ХСН и толщиной серого вещества затылочного и теменного отделов головного мозга (отрицательная связь). Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что увеличение размеров левого предсердия, нарастание класса ХСН и уменьшение фракции выброса ассоциируются с уменьшением толщины серого вещества теменной и затылочной долей. Поскольку одним из возможных объяснений этого может быть связанное с ХСН ухудшение церебрального кровотока, вероятно, приводящее к последующему развитию атрофии коры, эти данные подтверждают негативное влияние ХСН на анатомическую структуру головного мозга. Последнее, очевидно, играет немалую роль в снижении когнитивных способностей. В некоторой мере полученные результаты схожи с данными работы Mary A. Woo, где было показано, что с прогрессированием ХСН связано уменьшение объема серого вещества височных долей и базальных ядер [8].

Высокая степень достоверности была определена и при каноническим анализе связей группы признаков, характеризующих ХСН, с коэффициентами диффузии (R = 0,90, p < 0,05), При проведении парного корреляционного анализа были установлены связи средней силы между коэффициентом диффузии серого вещества базальных ядер головного мозга и фракцией выброса, функциональным классом ХСН и концентрацией NT-proBNP. Следует отметить, что связи с фракцией выброса были отрицательны (то есть, чем ниже фракция выброса, тем выше коэффициент диффузии, и наоборот), а с функциональным классом ХСН и уровнем NT-proBNP – положительны. Известно, что коэффици-

ент диффузии увеличивается, в частности, при уменьшении количества нейронов в головном мозге, что косвенно отражает выраженность микроморфологических изменений в головном мозге [3]. Исходя из этого, можно предположить, что наличие ХСН оказывает собственное негативное влияние на микроструктуру головного мозга, и оно тем больше, чем выше функциональный класс ХСН и уровень NT-proBNP, и чем ниже фракция выброса. С учетом наличия относительно частых корреляций изучаемых показателей ХСН с состоянием теменных и затылочных долей, возможно, именно эти доли головного мозга являются наиболее «чувствительными» к обусловленному ХСН ухудшению перфузии серого вещества. Очевидно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Статистически значимой и сильной (коэффициент канонической корреляции $R = 0{,}93$, $p = 0{,}01$) была связь между совокупностью результатов когнитивных тестов и показателями толщины серого вещества головного мозга. Определение канонических весов[1] показало, что особенно значимыми для формирования этой связи оказались толщина серого вещества височной доли и тесты, характеризующие оперативную память (субтест Векслера 5) и внимание (субтест Векслера 7 и корректурная проба Бурдона). Необходимо отметить, что наиболее «весомый» субтест Векслера 5 оценивает оперативную слуховую память, а одними из функций височной доли, как известно, являются именно механизмы памяти, синтез и анализ слуховых ощущений. Следовательно, полученные взаимосвязи вряд ли можно отнести к случайным.

Каноническая корреляция между показателями когнитивных тестов и коэффициентами диффузии головного мозга была статистически не значима. При детальном анализе взаимосвязей посредством определения парной корреляции были установлены достоверные связи между коэффициентом диффузии серого вещества височных долей и скоростью выполнения корректурной пробы Бурдона; и между коэффициентом диффузии серого вещества затылочных долей и показателем переключаемости внимания и точностью выполнения корректурной пробы Бурдона. Из всего многообразия функций височных и затылочных долей головного мозга следует выделить восприятие зрительной информации (характерно для затылочных долей) и ее переработку (в этом процессе кроме затылочных долей участвуют также и височные).. Корректурная проба Бурдона – тест зрительного восприятия, и, таким образом, с его помощью можно оценить способность к анализу зрительной информации. В определенной мере это подтверждает наличие выявленных в данной работе парных корреляций. Однако отсутствие канонической корреляции в этом случае позволяет считать, что изменения более стабильного показателя, толщины серого вещества, надежнее объясняет снижение когнитивных способностей у пациентов с ХСН.

Найденные нами взаимосвязи подтверждают возможность использования выбранных тестов для оценки когнитивных функций головного мозга у больных ХСН, более того, показывают непосредственную связь результатов используемых методик тестирования с морфологическими особенностями головного мозга. Следует отметить, что результаты части тестов у пациентов с ХСН не выходили за пределы нормы и нами обсуждаются относительные колебания этих параметров. Вместе с тем субтесты Векслера, преимущественно характеризующие память и внимание, демонстрировали результаты ниже нормы.

Выводы

1. Показатели оперативной памяти и внимания, такие характеристики корректурной пробы, как скорость и точность ее выполнения и способность к концентрации внимания, ухудшались при нарастании функционального класса ХСН, при повышении уровня NT-pro-BNP, увеличении конечно-систолического размера левого предсердия и снижении фракции выброса левого желудочка.

2. Выявлено, что увеличение размеров левого предсердия, повышение уровня NT-pro-BNP, нарастание функционального класса ХСН и уменьшение фракции выброса левого желудочка ассоциируется с уменьшением толщины серого вещества теменных и затылочных долей и увеличением коэффициента диффузии серого вещества базальных ядер.

3. Выраженная и статистически значимая межгрупповые взаимосвязи между клинико-лабораторными маркерами ХСН, результатами когнитивных тестов, а также значениями коэффициентов диффузии и толщины серого вещества головного мозга позволяют предположить, что хроническая сердечная недостаточность через вызванные ею микро- и макроморфологические изменения структуры серого вещества головного мозга, может вносить весомый вклад в развитие когнитивного дефицита.

Список литературы

1. Каримов Р.Н., Шварц Ю.Г. Статистика для врачей, биологов и не только. Часть 2. Как изучать связи. – Саратов: Изд-во Саратовского медицинского университета, 2009. – 188 с.

2. Остроумова О.Д., Десницкая И.В. Влияние Розувастатина на когнитивные функции // Consilium medicum. – 2007. – №1(2). – С. 61–63.

3. Петер А. Ринкк. Магнитный резонанс в медицине. – М.: Гэотар-мед, 2003. – 248 с.

4. Старчина Ю.А. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств при артериальной гипертонии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 16 с.

5. Alain Cohen-Solal, Gerasimos Filippatos, Kenneth Dickstein et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // European heart journal. – 2008. – №29. – P. 2388–2442.

6. Almeida O.P., Flicker L. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning // Intern Med J. – 2001. – №31(5). – P. 290–5.

7. George A Heckman, Christopher J Patterson, Catherine Demers et al. Heart failure and cognitive impairment: Challenges and opportunities // Clinical interventions in aging. – 2007. – №2. – P. 209–218.

8. Mary A. Woo, Paul M. Macey, Gregg C. Fonarow et al. Regional brain gray matter loss in heart failure // Journal of applied physiology. – 2003. – №2. – P. 677–684.

9. Mary A. Woo, Rajesh Kumar, Paul M. Macey et al. Brain Injury in Autonomic, Emotional, and Cognitive Regulatory Areas in Patients with Heart Failure // Journal of cardiac failure. – 2009. – №15(3). – P. 214–223.

10. Vogels R.L., Oosterman J.M., van Harten B. et al. Profile of cognitive impairment in chronic heart failure // Journal of the American geriatrics society. – 2007. – №11. – P. 2152–2153.

Рецензенты:

Олейников В.Э., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии Медицинского института Пензенского государственного университета, г. Пенза;

Клочков В.А., д.м.н., зав. лабораторией артериальной гипертонии ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздравразвития России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 11.10.2011.

УДК 611.61.018:615.322

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУР ПОЧКИ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В УСЛОВИЯХ ФИТОКОРРЕКЦИИ И БЕЗ НЕЕ

Анохин С.И., Горчаков В.Н.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН, Новосибирск, e-mail: lymphology@soramn.ru

Проведен анализ результатов морфологического исследования структуры почки при почечной недостаточности в условиях фитокоррекции и без нее. При воздействии нефротоксина патологические изменения затрагивают все отделы нефрона, включая почечное тельце, канальцы и интерстиций, что определяет прогноз заболевания. Имеет место разная динамика морфометрических показателей структурных компонентов почки при почечной недостаточности и ее фитокоррекции. Улучшение структуры и функции почки связано с применением растительного нефропротектора. Показано, что прием фитосбора оказывает нефропротективное и модулирующее действие на структуры почки при почечной недостаточности. Фитотерапия уменьшает степень повреждения гломерул и канальцев на фоне стабилизации условий гемо- и лимфоциркуляции. Это является основанием применения фитосбора для профилактики почечной недостаточности.

Ключевые слова: почка, почечная недостаточность, фитокоррекция

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF STRUCTURES OF THE KIDNEY AT RENAL INSUFFICIENCY IN THE CONDITIONS OF PHYTOCORRECTION AND WITHOUT IT

Anohin S.I., Gorchakov V.N.

Scientific research institute of clinical and experimental lymphology of the Siberian Branch of the RAMS, Novosibirsk, e-mail: lymphology@soramn.ru

The analysis of results of morphological research of structure of a kidney is conducted at nephritic insufficiency in the conditions of phytocorrection and without it. The nephrotoxin was caused pathological changes in different nephron parts of the kidney, including a renal corpuscle, tubules and a interstitial tissue, that defines the disease prognosis. The different dynamics of morphometric indices of structural components of a kidney takes place at renal insufficiency and phytocorrection. Improvement of structure and kidney function is connected with intake the vegetative nephroprotection. It is shown that phytocomposition reception renders nephroprotective and modulating action on kidney structures at renal insufficiency. Phytocomposition reduces a damage of glomerul and tubules against stabilization of blood- and lymphocirculation. It is the basis of application of phytocomposition for prophylaxis of renal insufficiency.

Keywords: kidney, renal insufficiency, phytocorrection

Почечная недостаточность остается одним из грозных осложнений в практике врачей разных специальностей и причиной высокой смертности, что определяет необходимость исследования морфологических особенностей различных отделов нефрона при патологии и лечении [1–5, 9]. Исходя из большой сложности лечения почечной недостаточности, ведущим направлением остается профилактическое направление, и актуальна разработка доступных методов восстановительной коррекции почечной недостаточности. Считается перспективным направлением в профилактике и лечении почечной недостаточности использование средств сорбционного и антиоксидантного действия растительного происхождения [6, 8]. Представляется интересным выявить структурные изменения при токсической нефропатии и оценить влияние фитосредства на ведущие морфологические нарушения, вызванные развитием почечной недостаточности. Вместе с тем механизмы компенсаторно-адаптационных процессов, лежащие в основе действия фитотерапии почечной недостаточности, остаются недостаточно ясными, что существенно снижает возможности их практического применения [8]. Успех профилактики, реабилитации не возможен без научного обоснования применяемых средств.

Цель исследования: это изучить защитное действие оригинального фитосбора на структурные изменения почки, вызванные развитием почечной недостаточности.

Материал и методы исследования

Работа экспериментального характера, выполнена на 237 белых крысах Wistar, массой 180–230 г. Эксперимент по моделированию патологического процесса на животных и выведения их из опыта был проведен с учетом «Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и в соответствии с приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003.

Для моделирования почечной недостаточности крыс выдерживали 24 часа без пищи, после чего однократно внутримышечно вводили 50%-й водный раствор глицерола в дозе 10 мл на кг [2, 9]. В медицине придается большое значение лекарственным растениям, как средствам эндоэкологической реабилитации [3]. Использовали фитосбор за десять дней до создания и во время развития экспериментальной почечной недостаточности. Суточная доза фитосбора

составила 0,1–0,2 г/кг. В фитосбор были включены корни или листья копеечника сибирского, бадана, родиолы розовой, толокнянки, спорыша, крапивы, черники, брусники, смородины, шиповника майского, чабреца, пищевые волокна (отруби пшеничные). Выбор конкретных лекарственных растений основан на принципах фитотерапии патологии почек [6].

Почки целиком или их фрагменты фиксировали в 10%-м растворе формалина и проводили через батарею спиртов возрастающей концентрации, ксилол и заливали в парафин по общепринятой гистологической методике. На микротоме изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином Майера и эозином, железным гематоксилином по Гейденгайну, светлым зеленым по Массону. Гистометрию структур почки производили при помощи программы Image Pro Plus 4.1, измеряя диаметры с последующим расчетом объема или площади почечных телец, сосудистых клубочков, канальцев нефрона и индексов, которые характеризуют морфофункциональное состояние почечной ткани [1, 4, 10]. Для определения объемной плотности почечного тельца, тубулоинтерстициальной ткани в корковом веществе почки использовали морфометрический метод, основанный на подсчете числа точек тестовой системы, попавших на профиль исследуемой структуры [1, 5]. Для оценки гетерогенности осуществляли подсчет числа сосудистых клубочков с градацией их по площади меньше 600, 600–1000 и более 1000 мкм^2. Полученные данные подвергли статистической обработке в программе StatPlus Pro 2009, AnalystSoft Inc.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали неоднозначный ответ структур почки при почечной недостаточности, связанный с применением фитокоррекции. Отличия касаются всех тканевых структур почки. В условиях интоксикации нефроны испытывают функциональное напряжение и не способны справиться с повышенной функциональной нагрузкой. После введения глицерола отмечено умеренное полнокровие капилляров клубочков. Полость капсул почечного тельца мало выражена, занята почти полностью сосудистым клубочком. В сосудистых клубочках имеют место диссоциация капиллярных сегментов, мелкие кровоизлияния в петли, а также набухание эндотелия и мезангия (рис. 1). Доля мезангия увеличивается в объеме клубочка, указывая на выраженность патологии. В конце исследования формируется мозаичность морфологических изменений, когда имеется сочетание склерозированных клубочков с гипертрофированными клубочками на фоне фиброза. Имеет место общая закономерность в уменьшении показателей до 14 суток почечной недостаточности с последующим их увеличением к концу исследования (табл. 1). Анализ объемной плотности сосудистого клубочка показал статистически достоверную разницу на 7 и 30 сутки почечной недостаточности. В условиях приема фитосбора объемная плотность сосудистого клубочка выше на 7,94; 12,20; 23,2% к 3, 7 и 30 суткам соответственно, чем при почечной недостаточности без коррекции. Объемная плотность мочевого пространства в почечном тельце меньше на 7 и 14 сутки при фитокоррекции почечной недостаточности, нежели без нее, и разница между показателями составила 28,83 и 96,79% соответственно срокам исследования. В конце исследования (30 сутки) объемная плотность мочевого пространства совпадает по своей величине при почечной недостаточности в условиях фитокоррекции и без нее.

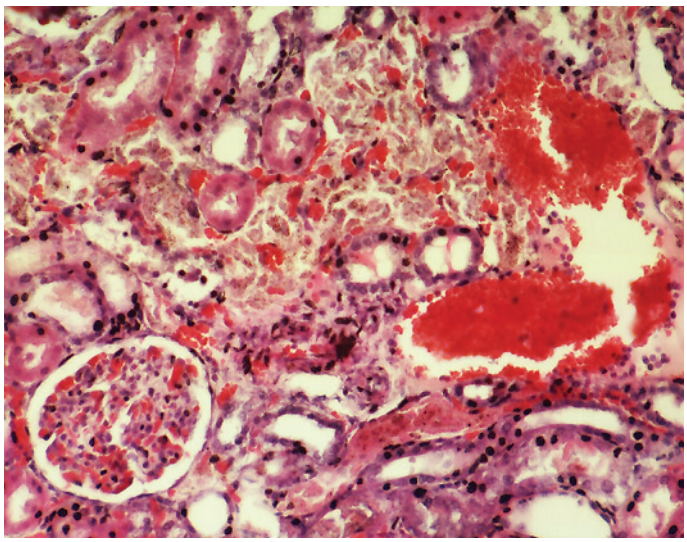


Рис. 1. Капиллярные петли клубочков расширены, полнокровны. Деструкция канальцев. Кровенаполнение и участки кровоизлияния. Почечная недостаточность. Срок исследования 3 сутки. Окраска по Массону. Увеличение ок. 7 об. 8

Таблица 1

Морфометрические данные почечного тельца и проксимального канальца в физиологических условиях и в разные сроки почечной недостаточности

Показатель	Контроль	Почечная недостаточность				
		3 сут.	7 сут.	14 сут.	30 сут.	60 сут.
Sпт, $\cdot 10^3$ мкм^2	6,1 ± 0,12	5,2 ± 0,22*	5,7 ± 0,24	4,9 ± 0,19*	6,1 ± 0,19	7,5 ± 0,18*
Sск, $\cdot 10^3$ мкм^2	3,8 ± 0,11	3,1 ± 0,20	3,4 ± 0,13	3,1 ± 0,14	3,9 ± 0,13	4,8 ± 0,21*
Sпр, $\cdot 10^3$ мкм^2	2,3 ± 0,09	2,1 ± 0,11	2,3 ± 0,13	1,8 ± 0,08*	2,1 ± 0,10	2,7 ± 0,07*
Dк, мкм	31,6 ± 1,33	32,1 ± 2,57	30,8 ± 2,09	29,2 ± 1,28	27,9 ± 1,80*	27,1 ± 1,8*
Sок, $\cdot 10^2$ мкм^2	7,9 ± 0,32	6,9 ± 0,48	7,6 ± 0,44	6,9 ± 0,32	6,3 ± 0,36	5,9 ± 0,39*
Sпрк, $\cdot 10^2$ мкм^2	0,7 ± 0,18	0,8 ± 0,17	0,9 ± 0,12	1,1 ± 0,14*	0,9 ± 0,11	0,5 ± 0,08*
Sэк, $\cdot 10^2$ мкм^2	7,2 ± 0,63	6,1 ± 1,07	6,7 ± 0,85	5,9 ± 0,86*	5,4 ± 0,68*	5,6 ± 0,71*

Прием фитосбора усиливает гетерогенность размеров сосудистых клубочков при почечной недостаточности. На неравномерность участия сосудистых клубочков в компенсаторных процессах указывает преобладание их с площадью больше 1000 мкм^2 на протяжении всех сроков фитокоррекции почечной недостаточности и меньше 1000 мкм^2 при почечной недостаточности без фитокоррекции. Отмеченная закономерность увеличения (гипертрофии) сосудистых клубочков в условиях фитокоррекции почечной недостаточности дает более высокие по величине показатели морфометрии почечного тельца и сосудистого клубочка, что следует из анализа табл. 1 и 2. Появление увеличенных по размеру почечных телец есть резервный механизм компенсации функции почки [3], который усиливается в условиях фитотерапии.

При развитии почечной недостаточности изменения затронули и канальцы, которые подверглись зернистой или вакуольной трансформации [9]. При этом изменения эпителия канальцев носят неоднозначный характер. Отдельные клетки эпителия увеличены в размерах, в других клетках эпителия имеет место гомогенизация цитоплазмы, границы между клетками стираются, ядра клеток либо лизируются, либо подвергаются некрозу (рис. 2). Наглядным показателем изменения канальцев является увеличение его наружного диаметра (см. табл. 1). Увеличение его может рассматриваться как косвенный признак повышенного давления в полостной системе нефрона. Просвет канальцев изменяется неравномерно в период развития почечной недостаточности (см. рис. 2). Просвет канальцев может быть сужен или расширен, что зависит от степени дистрофических и некротических изменений эпителия на отдельных участках канальца. Среднее значение площади просвета канальца характеризуется увеличением на 9–38% на протяжении до 30 суток и статистически значимым уменьшением на 28% к 60 суткам почечной недостаточности (см. табл. 1). При этом аналогично возрастает в 1,3–1,5 раза показатель объемной плотности канальцевого аппарата в период развития почечной недостаточности. Расширение канальца чаще связано с развитием гидронефротической трансформации, что характеризуется снижением канальцевого индекса. Спустя месяц выявленные нарушения со стороны канальцевого аппарата уменьшились, дистрофия эпителия характеризуется слабой степенью выраженности. Изменение морфометрических параметров канальца сказывается на тубулярном транспорте и реабсорбции веществ в условиях развития почечной недостаточности.

В условиях фитокоррекции почечной недостаточности нефротелий характеризуется полиморфностью при ограниченных дистрофических и некротических изменениях эпителия канальцев. При фитокоррекции наблюдаются меньшие по величине показатели морфометрии канальцев, особенно на ранних сроках почечной недостаточности (табл. 2). В остальные сроки имеет место однотипная динамика показателей с разной степенью выраженности при почечной недостаточности в условиях фитокоррекции и без нее. Прием фитосбора увеличивает на 8,31% объемную плотность канальцев к 14 суткам и уменьшает на 17,15% к 30 суткам почечной недостаточности в сравнении без коррекции.

В процессе действия нефротоксина и повреждения почки потеря части функционирующих клубочков на фоне канальцевой деструкции приводит к изменению интерстициального пространства почки. Отмечено, что снижение почечной функции теснее коррелирует с расширением интерстициального пространства (см. рис. 2), чем со степенью повреждения клубочков [4, 5, 8, 9]. Показатели объемной плотности интерстиция в динамике имеют различия на 7 и 30 сутки, и разница составляет 23,04 и 13,09% соответственно при сравнении в группах с почечной недостаточностью в условиях

фитокоррекции и без нее. При этом прием фитосбора нормализует величину объемной плотности интерстиция к 30 суткам почечной недостаточности, когда без фитокоррекции данный показатель меньше контроля. Активация стромальных элементов и сохраняющиеся инфильтраты в почечной паренхиме свидетельствуют о хронизации патологии почек. Изменение интерстициального пространства связано с распределением рыхлой соединительной ткани и дренажной функции лимфатической системы. Усиление лимфодренажа достигается применением фитосбора.

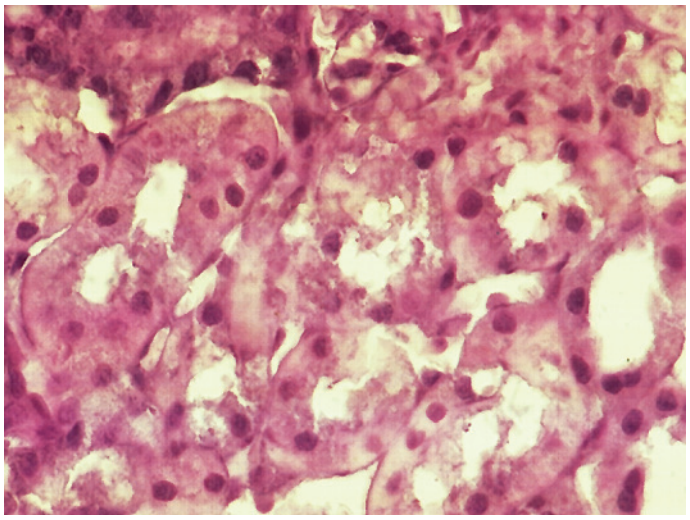


Рис. 2. Тубулоинтерстициальная ткань почки. Дистрофия эпителия канальцев. Расширенные интерстициальные пространства между канальцами. Почечная недостаточность Срок исследования – 3 сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ок. 7 об. 20

Таблица 2

Морфометрические данные почечного тельца и проксимального канальца в контроле и в разные сроки фитотерапии почечной недостаточности

Показатель	Контроль	Фитотерапия почечной недостаточности				
		3 сут.	7 сут.	14 сут.	30 сут.	60 сут.
Sпт, $\cdot 10^3$ мкм^2	6,1 ± 0,12	7,3 ± 0,20*	6,1 ± 0,20	6,2 ± 0,21	7,12 ± 0,23*	8,2 ± 0,34*
Sск, $\cdot 10^3$ мкм^2	3,8 ± 0,11	4,3 ± 0,15*	3,7 ± 0,13	3,3 ± 0,14*	4,1 ± 0,11	5,7 ± 0,11*
Sпр, $\cdot 10^3$ мкм^2	2,3 ± 0,09	2,9 ± 0,13*	2,4 ± 0,09	1,2 ± 0,28*	3,1 ± 0,32*	2,5 ± 0,17
Dк, мкм	31,6 ± 1,33	30,3 ± 2,06	30,9 ± 1,79	28,8 ± 1,19	29,2 ± 1,87	29,1 ± 0,92
Sок, $\cdot 10^2$ мкм^2	7,9 ± 0,32	7,4 ± 0,39	7,7 ± 0,38	6,7 ± 0,48*	6,8 ± 0,49*	6,7 ± 0,36*
Sпрк, $\cdot 10^2$ мкм^2	0,7 ± 0,18	0,6 ± 0,06	1,3 ± 0,28*	1,1 ± 0,19	0,8 ± 0,17	0,7 ± 0,16
Sэк, $\times 10^2$ мкм^2	7,2 ± 0,63	6,7 ± 0,73	6,4 ± 0,64	5,6 ± 0,52*	6,1 ± 0,67	6,0 ± 0,46

Примечание: Sпт – площадь почечного тельца; Sск – площадь сосудистого клубочка; Sпр – площадь полости капсулы; Dк – наружный диаметр канальца; So − общая площадь канальца; Sпрк – площадь просвета канальца; Sэк – площадь эпителия канальцев; *$P < 0,05$ – достоверность различий с контролем.

При воздействии нефротоксина патологические изменения затрагивают все отделы нефроны, включая почечное тельце, канальцы и интерстиций, что определяет прогноз заболевания, улучшение которого связано с применением растительного нефропротектора. Результаты показали, что прием фитосбора оказывает протективное и модулирующее действия на структуры почки. Подтверждением фитопротективного действия являются величина морфометрических показателей на раннем сроке почечной недостаточности, как свидетельство уменьшения токсического действия на ткань почки. Именно от величины начальных показателей зависит динамика структурных изменений при почечной недостаточности в условиях фитокоррекции и без нее. Модулирующий эффект фитотерапии подтверждается тем, что имеющие место высокие показатели при почечной недостаточности становятся меньше и, наоборот, низкие показатели – высокими в условиях фитокоррекции. Это имеет принципи-

альное значение, так как определяет позитивный начальный и конечный эффекты фитотерапии.

Заключение

Развитие почечной недостаточности характеризуется морфологическими изменениями структур нефрона почки с нарушением гломерулотубулярного баланса. Результатами исследования обосновано профилактическое применение оригинального фитосбора при почечной недостаточности. Установлены протективный и модулирующий эффекты фитотерапии на основные показатели структур нефрона при почечной недостаточности. Прием фитосбора уменьшает степень повреждения гломерул и канальцев на фоне стабилизации условий гемо- и лимфоциркуляции. Это является основанием для профилактического применения фитосбора в группах населения с фактором риска по развитию почечной недостаточности.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.

2. Борисова И.В. Ренальные и нейропротекторные эффекты перфторана на модели токсического поражения почек крыс / И.В. Борисова, С.Ю. Штрыголь // Росс. биомедиц. журнал, 2003. – Том 5. – С. 136–139.

3. Вихарева Л.В. Закономерности реакции нефронов почки оставшейся после односторонней нефрэктомии / Л.В. Вихарева, С.М. Пантелеев // Морфологические ведомости. – 2007. – № 1–2. – С. 34–39.

4. Зокоев А.К. Изолированная и сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010. – 42 с.

5. Климонтов В.В. Особенности формирования и ранняя диагностика поражения почек у больных сахарным диабетом 1-го типа: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2008. – 32 с.

6. Корсун В.Ф. Состояние и перспективы развития фитотерапии в России / В.Ф. Корсун, К.А. Трескунов, Е.В. Корсун // Материалы I Международного съезда фитотерапевтов. – М.: Оверлей, 2006. – С. 4–6.

7. Левин Ю.М. Эндоэкологическая медицина. – М.: Щербинская типография, 2002. – 136 с.

8. Сивак К.В. Фармакологическое изучение ряда растительных нефропротекторов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – СПб., 2007. – 17 с.

9. Фидарова А.М. Функционально-морфологические особенности экспериментальной почечной недостаточности на фоне гипокальцемии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Владикавказ, 2008. – 22 с.

10. Knepper M.A. Quantitative analysis of renal medullary anatomy in rats and rabbits / M.A. Knepper, R.A. Danielson, G.M. Saidel, R.S. Post // Kidney Int. – 1977. – Vol. 12. – P. 313–323.

Рецензенты:

Непомнящих Л.М., д.м.н., профессор, директор НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, г. Новосибирск;

Селятицкая В.Г., д.б.н., профессор, зав. лабораторией эндокринологии и зам. директора по научной работе Научного центра клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 10.10.2011.

УДК 616.517

УЛЬТРАФИОЛЕТОВАЯ ФОТОМОДИФИКАЦИЯ КРОВИ В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

[1]Байтяков В.В., [2]Филимонкова Н.Н.

[1]ФБГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru;

[2]ФБГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития РФ, Екатеринбург, e-mail: urniidvi@etel.ru

С целью изучения эффективности аутотрансфузии ультрафиолетом облученной крови обследовано 77 больных с прогрессирующей стадией распространенного вульгарного псориаза в возрасте от 18 до 72 лет. В динамике изучались клиническая картина, некоторые показатели клеточного иммунитета, фагоцитарного процесса, уровень циркулирующих иммунных комплексов и ряда цитокинов в сыворотке крови. У больных псориазом отмечалось повышение содержания фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-2, циркулирующих иммунных комплексов, дисбаланс Т-клеточного иммунитета, увеличение активности нейтрофильного звена защиты. Включение ультрафиолетового облучения крови в комплекс терапии псориаза способствует более выраженной положительной динамике кожного процесса, избирательной коррекции нарушенных иммунологических показателей.

Ключевые слова: псориаз, ультрафиолетовое облучение крови, клеточный иммунитет, фагоцитарный процесс, иммунные комплексы, цитокины

THE ULTRAVIOLET PHOTOMODIFICATION OF BLOOD IN PSORIASIS THERAPY

[1]Baytyakov V.V., [2]Filimonkova N.N.

[1]Mordovia N.P. Ogarev State University, Saransk, e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru;

[2]Ural Research Institute of Dermatovenerology and Immunopathology, Ekaterinburg, e-mail: urniidvi@etel.ru

In order to study the efficacy of autotransfusion of blood irradiated with ultraviolet, 77 patients with the progressive stage of extensive psoriasis from the age of 18 to 72 have been investigated. The clinical picture, some indices of cellular immunity, phagocytic processes, the level of some cytokines in blood plasma have been studied in dynamics. The increase in the levels of tumour-a necrosis factor, interleukin-2, circulating immune complexes, disbalance of T-cellular immunity as well as the increase in the activity of neutrophil protection component have been marked.. The inclusion of ultraviolet blood radiation in the complex therapy of psoriasis has contributed to the more marked positive dynamics in skin process and the selective correction of impaired immunity indices.

Keywords: psoriasis, ultraviolet blood radiation, cellular immunity, phagocytic processes, immune complexes, cytokines

В последние годы псориаз рассматривается как системное заболевание – «псориатическая болезнь», при котором, наряду с поражением кожи, отмечаются нарушения иммунного гомеостаза, микроциркуляции, обмена веществ, состояние эндогенной интоксикации, изменение состояния клеточных мембран, нарушение процессов липопероксидации и антиокислительной защиты, поражение суставов, внутренних органов [5, 8].

Предполагаемым корригирующим действием на некоторые важные звенья патогенеза псориаза обладают методы фотогемокоррекции. Основные лечебные эффекты ультрафиолетового облучения крови (иммуностимулирующий, антигипоксический, гемостатический, мембраностабилизирующий, антиоксидантный, детоксицирующий) обусловлены как воздействием облученной крови на интерорецепторы сосудов, так и влиянием биологически активных веществ, появляющихся в такой крови [1].

В литературе имеются сообщения об успешном применении при псориазе ультрафиолетового [4] и лазерного облучения крови [3, 7]. Вместе с тем недостаточно данных об особенностях воздействия методов фотогемокоррекции на организм пациентов и эффективности при различных формах болезни.

Цель исследования – изучение влияния аутотрансфузии ультрафиолетом облученной крови (АУФОК) на течение кожного процесса и иммунологические показатели у больных распространенным вульгарным псориазом.

Материал и методы исследования

Проведено открытое проспективное исследование, протокол которого был одобрен локальным этическим комитетом. Обследовано 77 больных с прогрессирующей стадией распространенного вульгарного псориаза в возрасте от 18 до 72 лет (средний возраст – 36,1 лет). Среди обследованных больных мужчин было 62 (80,5%), женщин – 15 (19,5%). Все пациенты находились на стационарном лечении в Мордовском республиканском кожно-венерологическом диспансере (г. Саранск) в период с 2007 по 2010 г.

Критерии включения больного в исследование: возраст от 18 до 72 лет; добровольное письменное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения больного из исследования: одновременная

терапия цитостатиками, ароматическими ретиноидами, антицитокиновыми препаратами, системными кортикостероидами; наличие декомпенсированной соматической патологии; опухолевые заболевания; заболевания и состояния с повышенной фоточувствительностью; летняя форма псориаза; перенесенные в последний месяц инфекционно-воспалительные заболевания; затрудненный доступ к периферическим венам.

Средняя продолжительность заболевания составила 9,4 лет. Наследственность была отягощена у 24 больных (31,2%). Среднее значение индекса тяжести и распространенности псориаза PASI составило 14,7 балла. Сопутствующее поражение суставов отмечалось у 18 пациентов (23,4%).

Методом рандомизации были сформированы 2 группы больных. Сравниваемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности заболевания, тяжести кожного процесса, характеру сопутствующей патологии.

Пациенты I группы ($n = 42$) получали традиционную терапию (ТТ) псориаза (десенсибилизирующие, антигистаминные, седативные средства, гепатопротекторы, витаминотерапию, местную отшелушивающую и разрешающую терапию, общее субэритемное ультрафиолетовое облучение кожи).

Во II группе ($n = 35$) больные получали на фоне традиционного лечения 5 сеансов аутотрансфузии ультрафиолетом облученной крови (АУФОК) с помощью аппарата «Юлия» (Россия, г. Воронеж). Нами использовался режим работы аппарата с излучателем ЛК-6, который по спектральным характеристикам приближается к излучению гелий-неонового лазера (633 нм). Кровь извлекалась из вены больного из расчета 2 мл на 1 кг массы тела пациента в контейнеры типа «Гемасин 500/400» с консервантом типа «Глюгицир». Облучение проводилось при реинфузии аутокрови со скоростью 20–40 мл/мин с помощью специальной одноразовой кюветы. Процедуры проводились ежедневно.

Для оценки клинической динамики применяли индекс PASI [5]. Под клиническим выздоровлением и значительным улучшением мы понимали снижение PASI на 75–100%; под умеренным улучшением – на 50–74%; под незначительным улучшением – на 25–49% от исходного.

В динамике в образцах периферической крови, взятой асептически из локтевой вены утром до еды, определяли общее количество лейкоцитов (подсчёт в камере Горяева); абсолютное и относительное число лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов (в мазках, окрашенных по Романовскому–Гимзе); субпопуляции лимфоцитов, несущих антигены CD3, CD4, CD8, CD20 (иммунофлюоресцентным методом с помощью моноклональных антител); активность фагоцитоза (по поглотительной способности нейтрофилов в отношении частиц меламиноформальдегидного латекса); НСТ-тест (тест восстановления нитросинего тетразолия); циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) (методом преципитации с 3,5%-м раствором полиэтиленгликоля); уровень интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-4 (ИЛ-4) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) (иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск)). Иммунорегуляторный индекс рассчитывали по соотношению CD4/CD8.

Контрольную группу составили 26 здоровых лиц (средний возраст – 42,9 года), не имевших на момент обследования клинических признаков иммунопатологии.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Microsoft Excel». Применяли методы описательной статистики с вычислением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m). Степень достоверности различия показателей определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Оценку достоверности различия сравниваемых групп проводили с помощью критерия соответствия χ^2. Достоверно значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Регресс псориатического процесса у больных, получавших в комплексе терапии процедуры фотогемокоррекции, отмечался в более короткие сроки. Начало разрешения высыпаний было отмечено в I группе (ТТ) в среднем на 21,6 день, во II группе (ТТ + АУФОК) – на 19,0 день.

Индекс PASI на фоне лечения снизился ($p < 0,001$) в обеих группах: на фоне традиционной терапии – на 57,2% (с 14,7 до 6,3), у больных, получавших в комплексе лечения АУФОК – на 67,7% (с 14,7 до 4,8).

В I группе (ТТ) с клиническим выздоровлением и значительным улучшением было выписано 12 пациентов (28,6%), с умеренным улучшением – 26 (61,9%), с незначительным улучшением – 4 (9,5%). Во II группе (ТТ + АУФОК) с клиническим выздоровлением и значительным улучшением был выписан 21 пациент (60,0%), с умеренным улучшением – 13 (37,1%), с незначительным улучшением – 1 (2,9%). Исходы лечения у больных, получавших в комплексе лечения АУФОК, были лучше, чем у больных, получавших традиционную терапию ($\chi^2 = 8,03$; $p < 0,05$). Переносимость процедур ультрафиолетового облучения крови была хорошая, побочных эффектов отмечено не было.

У больных псориазом выявлен выраженный дисбаланс клеточного иммунитета (табл. 1). Прежде всего, отмечалось повышение относительного и абсолютного количества лимфоцитов за счет увеличения числа Т-лимфоцитов в периферической крови.

Уровень CD4 + лимфоцитов, обладающих хелперной активностью, у пациентов с обострением псориаза был повышен. Удельный вес супрессорно-цитотоксических CD8 + лимфоцитов, напротив, был меньше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$). Возможной причиной снижения в крови больных псориазом CD8+лимфоцитов является их мобилизация в очаги воспаления. Иммунорегуляторный индекс у больных псориазом был в 2,4 раза выше, чем в контроле.

Таблица 1

Некоторые иммунологические показатели у больных с обострением псориаза ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица	Больные псориазом
Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л	6,22 ± 0,18	6,05 ± 0,18
Лимфоциты, %	28,3 ± 1,28	40,6 ± 0,92***
Лимфоциты, $\cdot 10^9$/л	1,74 ± 0,09	2,39 ± 0,08***
CD3, %	59,0 ± 1,35	74,6 ± 1,16***
CD4, %	46,5 ± 1,58	56,4 ± 1,07***
CD8, %	14,9 ± 0,68	10,5 ± 0,56***
CD4/CD8	3,24 ± 0,17	7,69 ± 0,51***
CD20, %	10,3 ± 0,50	9,72 ± 0,46
Нейтрофилы, %	62,5 ± 1,17	52,9 ± 0,95***
Нейтрофилы, $\cdot 10^9$/л	3,90 ± 0,15	3,13 ± 0,10***
Активность фагоцитоза, %	68,0 ± 1,43	77,7 ± 0,94***
НСТ-тест, %	13,8 ± 0,43	58,2 ± 1,67***
ЦИК, усл. ед.	50,4 ± 2,46	116 ± 2,11***
ФНО-α, пг/мл	16,7 ± 4,17	36,9 ± 2,74**
ИЛ-2, пг/мл	6,42 ± 1,21	11,9 ± 0,67**
ИЛ-4, пг/мл	19,9 ± 5,44	24,3 ± 1,58

Примечание. Достоверность различия показателей: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Также значительные изменения наблюдались в функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов. У больных с обострением распространенного псориаза абсолютное и относительное количество нейтрофилов было меньше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$). Вместе с тем выше была поглотительная активность нейтрофильных гранулоцитов. Увеличение показателя НСТ-теста указывает на повышение киллинговой функции нейтрофилов, в частности – кислородзависимой цитотоксичности, связанной с образованием активных форм кислорода.

Содержание в крови ЦИК у больных псориазом было выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$), что свидетельствует о развитии при псориазе патологического «иммунокомплексного синдрома». Выявленное у больных псориазом увеличение содержания ФНО-α и ИЛ-2 в сыворотке крови при отсутствии повышения уровня ИЛ-4 характерно для иммунного ответа по Th1-типу.

Динамика исследованных показателей на фоне традиционной терапии и при включении в ее комплекс фотомодификации крови представлена в табл. 2.

На фоне традиционной терапии отмечалось снижение уровня CD4+лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса.

Таблица 2

Иммунологические показатели у больных псориазом в динамике различных комплексов терапии ($M \pm m$)

Показатель	Традиционная терапия (ТТ)		ТТ + АУФОК	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л	5,94 ± 0,42	6,07 ± 0,43	6,41 ± 0,37	7,56 ± 0,52*
Лимфоциты, %	40,9 ± 1,98	40,4 ± 3,08	41,4 ± 2,66	44,3 ± 3,32
Лимфоциты, $\cdot 10^9$/л	2,44 ± 0,23	2,34 ± 0,17	2,55 ± 0,19	3,25 ± 0,26*
CD3, %	77,6 ± 2,87	80,1 ± 2,97	70,6 ± 2,64	74,7 ± 3,47
CD4, %	57,7 ± 2,69	46,5 ± 3,73*	55,0 ± 2,03	50,8 ± 2,57
CD8, %	10,3 ± 2,19	12,6 ± 1,77	10,0 ± 0,89	14,4 ± 1,76*
CD4/CD8	8,22 ± 1,10	5,14 ± 0,83*	6,21 ± 0,61	4,34 ± 0,66*
CD20, %	11,2 ± 1,36	10,3 ± 1,29	8,56 ± 1,07	9,06 ± 1,13
Нейтрофилы, %	52,1 ± 2,44	53,8 ± 3,40	51,6 ± 2,83	50,6 ± 3,37
Нейтрофилы, $\cdot 10^9$/л	3,08 ± 0,25	3,40 ± 0,46	3,08 ± 0,19	3,90 ± 0,43*
Активность фагоцитоза, %	76,2 ± 3,26	74,3 ± 3,66	79,4 ± 1,57	74,8 ± 3,69
НСТ-тест, %	54,6 ± 5,28	58,4 ± 5,55	60,4 ± 3,66	59,7 ± 3,42
ЦИК, усл. ед.	110 ± 6,13	107 ± 2,91	119 ± 6,93	98,8 ± 6,19*
ФНО-α, пг/мл	40,5 ± 7,79	27,3 ± 8,31	28,4 ± 4,46	21,9 ± 4,59
ИЛ-2, пг/мл	11,1 ± 1,63	8,23 ± 1,89	11,3 ± 1,20	6,50 ± 1,41*
ИЛ-4, пг/мл	23,3 ± 6,16	22,5 ± 5,24	22,3 ± 2,44	19,8 ± 2,74

Примечание. Достоверность различия показателей: * – $p < 0,05$.

Включение в комплекс терапии псориаза АУФОК способствовало повышению общего количества лейкоцитов в периферической крови, абсолютного содержания в ней лимфоцитов и нейтрофилов, увеличение удельного веса супрессорно-цитотоксических CD8+лимфоцитов. Также при использовании в лечении фотомодификации крови выявлено снижение уровня ЦИК, ИЛ-2, уменьшение соотношения CD4/CD8.

Подобный характер изменения иммунологических показателей позволяет сделать вывод не столько об иммуностимулирующем, сколько об иммуномодулирующем действии фотомодификации крови. Полученные результаты согласуются с данными литературы. Иммунокорригирующее действие методов фотогемотерапии отмечается при таких иммунопатологических процессах, как абактериальный хронический простатит [6] и аутоиммунное бесплодие у мужчин [2].

По всей видимости, иммунокорригирующее действие фотомодификации крови определяется не только воздействием ультрафиолета на клетки иммунной системы и факторы гуморального иммунитета, но и улучшением реологических свойств крови, уменьшением гипоксии тканей, что приводит к улучшению функционирования различных систем в организме человека, в том числе и иммунной системы.

Выводы

1. Для больных с обострением распространенного вульгарного псориаза характерны вторичная гранулоцитопатия с повышением поглотительной и киллинговой активности нейтрофилов, дисбаланс в системе Т-клеточного иммунитета, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, ФНО-α и ИЛ-2.

2. Введение аутотрансфузии ультрафиолетом облученной крови в комплекс лечения псориаза способствует повышению эффективности лечения, улучшению исходов госпитализации, стимуляции лейкопоэза, нормализации соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов, снижению уровня ЦИК и провоспалительного интерлейкина-2.

Список литературы

1. Дуткевич И.Г., Марченко А.В., Снопов С.А. Экстракорпоральная фотогемотерапия. – СПб.: Наука, 2006. – 400 с.

2. Экстракорпоральная и интракорпоральная гемокоррекция в лечении иммунного бесплодия у мужчин / Д.Г. Кореньков, В.Е. Марусанов, А.И. Новиков и др. // Эфферентная терапия. – 2008. – Т. 14, № 3–4. – С. 10–20.

3. Кубылинский А.А., Уджуху В.Ю., Короткий Н.Г. Применение надвенного лазерного облучения крови в лечении больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза с использованием лазерной установки на парах золота // Тез. научн. работ III Всероссийского конгресса дерматовенерологов. – Казань, 2009. – С. 44.

4. Лецкалюк Ю.Ф., Гончар-Зайкин А.П., Чимошенко А.Г. Лечение псориаза методами экстракорпоральной гемокоррекции // Актуальные вопросы военной и практической медицины. – Оренбург, 2000. – С. 216.

5. Псориаз и псориатический артрит / В.А. Молочков, В.В. Бадокин, В.И. Альбанова, В.А. Волнухин – М.: Т-во науч. изд. КМК: Авт. акад., 2007. – 300 с.

6. Хуснутдинов Р.Р., Кореньков Д.Г., Марусанов В.Е. Влияние внутрисосудистой фотомодификации крови в сочетании с рекомбинантным интерлейкином-2 на изменения некоторых показателей гомеостаза больных абактериальным хроническим простатитом // Эфферентная терапия. – 2008. – Т. 14, № 1–2. – С. 22–30.

7. Сравнительный анализ эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения и ПУВА-терапии в лечении псориаза / А.С. Шахова, А.Г. Куликов, А.В. Герцен и др. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация – 2010. – № 4. – С. 16–20.

8. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis // Lancet. – 2007. – Vol. 370 (9583). – P. 263–271.

Рецензенты:

Глазкова Л.К., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», г. Екатеринбург;

Биткина О.А., д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 10.11.2011.

УДК 612.354.1:615.917

НАРУШЕНИЯ БЕЛКОВО-ЛИПИДНОГО СПЕКТРА МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГЕПАТОПАТИИ, КОРРЕКЦИЯ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ПРЕПАРАТА «ФОСФОГЛИВ»

Белоконева О.Н., Конопля А.И., Покровский М.В., Гаврилюк В.П., Долгарева С.А.
ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Курск, e-mail: wvas@mail.ru

В статье изложены данные о нарушениях структурно-функциональных свойств эритроцитов при остром токсическом индометациновом поражении печени. В работе определена эффективность использования различных лекарственных форм «Фосфоглив» при остром токсическом поражении печени в коррекции белкового и липидного спектра мембран эритроцитов. Максимальной эффективностью в условиях отравления индометацином обладает «Фосфоглив для инъекций», минимальной – «Фосфоглив», а «Фосфоглив Форте» занимает промежуточное положение. Полученные результаты диктуют необходимость апробирования данных форм препарата «Фосфоглив» в клинических исследованиях.

Ключевые слова: индометацин, токсическое поражение печени, фосфоглив

INFRINGEMENTS OF PROTEINES AND LIPIDIC SPECTRUM OF THE MEMBRANE OF ERYTHROCYTES AT EXPERIMENTAL SHARP MEDICINAL HEPATOPATHY, CORRECTION BY VARIOUS FORMS OF THE DRUG «FOSFOGLIV»

Belokoneva O.N., Konoplya A.I., Pokrovskiy M.V., Gavriliouk V.P., Dolgareva S.A.
Kursk state medical university, Kursk, e-mail: wvas@mail.ru

In article the data about infringements structural and functional properties of erythrocytes is stated at sharp toxic indometacin liver lesion. In work efficacy of use of various medicinal forms «Fosfogliv» is defined at the sharp toxic lesion of the liver in correction proteines and lipidic spectrum of membranes of erythrocytes. Peak efficiency in the conditions of poisoning with indometacin «Fosfogliv for injections», minimum – «Fosfogliv» and «Fosfogliv Forte» is intermediate. The received results dictate necessity of approbation of the given forms of a preparation of «Fosfogliv» for clinical researches.

Keywords: indometacin, toxic lesion of the liver, fosfogliv

С позиции патологии клеточных и субклеточных процессов многие заболевания имеют общие патогенетические звенья даже в тех случаях, когда их клинические проявления, связанные с поражением различных органов и тканей, не однотипны. В связи с тем, что практически любая патология реализуется на клеточном уровне, а универсальным для всех клеток является их мембранное построение, то становится понятным, что нарушения в структуре цитоплазматических и внутриклеточных биомембран являются общими патогенетическими элементами любого болезненного процесса [4, 6].

В одних случаях повреждение клеточной оболочки может быть первичным и влечет за собой каскад специфических изменений (например, усиленная пролиферация клеток, нарушение агрегации эритроцитов и др.), в других – оказывается вторичным, как результат нарушения регуляторных процессов, что способствует многократному усилению патологических механизмов вследствие неизбежного включения цепи связанных между собой внутриклеточных сигнальных процессов [2, 5, 15]. При этом возможно нарушение транскрипции генов определенных функциональных белков или ферментов, приводящее, в свою очередь, к той или иной степени клеточной дисрегуляции. Указанное обстоятельство обусловливает теоретическую универсальность и эффективность лекарственных препаратов, направленных на репарацию поврежденных клеточных мембран. В этом смысле на первый план можно поставить препараты, созданные на основе фосфолипидов – универсальных компонентов всех клеточных оболочек [6, 13, 14].

Одним из таких препаратов является «Фосфоглив» – новое лекарственное средство, которое содержит два активно действующих вещества: фосфатидилхолин и глицирризиновую кислоту, что позволяет выполнять роль «мембранного клея», способного репарировать дефекты поврежденных мембран. Такое удачное сочетание позволили «Фосфогливу» хорошо зарекомендовать себя в качестве высокоэффективного гепатопротектора [3, 14].

Цель исследования – установление эффективности использования различных лекарственных форм препарата «Фосфоглив» в коррекции белково-липидного спектра мембран красных клеток крови у животных в условиях острого индометацинового токсического поражения печени.

Материал и методы исследования

Эксперименты проводили на 178 здоровых половозрелых крысах линии Вистар, массой 180–210 г. В опытах использовали животных, прошедших карантинный режим вивария Курского государственного медицинского университета и не имевших внешних признаков каких-либо заболеваний. Все исследования проводили в одно и то же время суток, с 8 до 12 ч, с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986) и согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.).

Острое токсическое поражение печени (ОТПП) моделировали внутрижелудочным введением индометацина (трехкратно, с интервалом 24 ч, по 5 мг/кг) [1]. Токсикант вводили в последние 3 дня получения препаратов «Фосфоглива», который вводили через 24 часа внутрижелудочно («Фосфоглив» и «Фосфоглив Форте» в 1%-й крахмальной суспензии) и внутрибрюшинно («Фосфоглив для инъекций») по 1500 мг/кг в перерасчете на эссенциальные фосфолипиды в течение 14 дней.

Эритроциты получали из 5 мл гепаринизированной крови по методу E. Beutler [16]. Определяли сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) [12] и сорбционную емкость их гликокаликса (СЕГ) [11]. О функциональном состоянии эритроцитов судили также по накоплению малонового диальдегида (МДА) [2, 10].

Мембраны эритроцитов получали методом G.T. Dodge [17]. Электрофорез проводили в присутствии додецилсульфата натрия в вертикальных пластинах полиакриламидного геля по методу U.K. Laemmli [19]. Белки окрашивали кумаси голубым R-250 по модифицированной методике G. Fairbanks [18]. Липиды выделяли методом тонкослойной хроматографии [7]. Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы [9].

Результаты исследования и их обсуждение

В условиях ОТПП, вызванного введением индометацина, у животных установлено снижение представительности α-спектрина, анкирина, белка полосы 4.5, Г-3-ФД, триглицеридов, сфингомиелинов и повышение количества белка полосы 4.1, паллидина, холестерина, свободных жирных кислот, что приводит к снижению общей сорбционной способности эритроцитов и накоплению в них МДА (рисунок).

Представительность белков и липидов в мембране эритроцитов, ССЭ, СЕГ и концентрация МДА у животных в условиях ОТПП:
1 – радиус окружности – показатели у контрольной группы животных (1 группа);
2 ——— – показатели у животных с ОТПП (2 группа); 3 ◯ – p < 0,05 между показателями по отношению к 1 группе; 4 – АТБ – анионтранспортный белок,
Г-3-ФД – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, Г-S-Т – глутатион-S-трансфераза;
ЭХ – эфиры холестерина, СЖК – свободные жирные кислоты, МДГ – моно- и диглицериды,
ТГ – триглицериды, ФХ – фосфатидилхолин, ФЭ – фосфатидилэтаноламин,
ЛФХ – лизофосфатидилхолин, ФИ – фосфатидилинозитол, СМ – сфингомиелин

Известно, что фосфолипиды, составляющие существенную часть всех мембранных систем и органелл, играют основную роль в процессах трансмембранного обмена, детоксикации, а также регенерации клеток [8]. Патология печени, независимо от этиологии процесса, сопровождается повреждением мембран гепатоцитов и органелл, повышением их прочности, нарушением текучести, что в большой степени

связано с потерей фосфолипидов. Известно также, что молекулы полиненасыщенного фосфатидилхолина, обладая высоким энергетическим потенциалом, в неизмененном виде встраиваются в мембраны гепатоцитов, избавляя таким образом печень от необходимости затрачивать большое количество энергии на формирование структурных и функциональных элементов мембранных систем [8, 14].

Во многих исследованиях показано воздействие полиненасыщенных эссенциальных фосфолипидов на цитоплазматическую мембрану клеток [8, 14, 15], в связи с чем нами с целью коррекции структурно-функциональных свойств мембраны эритроцитов использовались различные формы препарата «Фосфоглив».

Введение животным «Фосфоглива» per os на фоне токсического воздействия индометацина позволило нормализовать в мембране красных клеток крови концентрацию триглицеридов и частично корригировать представительность α-спектрина, анкирина, белка полосы 4.5, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, свободных жирных кислот и МДА внутри клеток (таблица).

Применение «Фосфоглива Форте» у животных в условиях ОТПП дополнительно, в отличие от предыдущей группы животных, нормализует в эритроцитарной мембране уровень анкирина и корригирует представительность паллидина и повышает, но не до уровня нормы, ССЭ (см. таблицу).

Инъекции «Фосфоглива» более эффективнокорригируютинормализуютнарушенные показатели белково-липидного спектра мембран красных клеток крови в условиях ОТПП: нормализуют количество паллидина, белка полосы 4.5, Г-3-ФД, холестерина и сфингомиелина, корригируя остальные изменённые показатели, за исключением представительности белка полосы 4.1 (см. таблицу).

Структурно-функциональные свойства красных клеток крови у животных в условиях ОТПП и введения «Фосфоглива»

Измененные показатели	ОТПП	ОТПП + «Фосфоглив»	ОТПП + «Фосфоглив-Форте»	ОТПП + «Фосфоглив для инъекций»
α-спектрин	↓	коррекция	коррекция	коррекция
Анкирин	↓	коррекция	нормализация	нормализация
4.1	↑	–	–	–
Паллидин	↑	–	коррекция	нормализация
4.5	↓	коррекция	коррекция	нормализация
Г-3-ФД	↓	коррекция	коррекция	нормализация
ССЭ	↓	–	коррекция	коррекция
МДА	↑	коррекция	коррекция	коррекция
Холестерин	↑	–	–	нормализация
Свободные жирные кислоты	↑	коррекция	коррекция	коррекция
Триглицериды	↓	нормализация	нормализация	нормализация
Сфингомиелин	↓	–	–	нормализация

Примечание: ↑ – повышение; ↓ – снижение; в таблице представлены показатели, измененные в условиях ОТПП.

Известно, что между мембранами эритроцитов и компонентами липидного спектра сыворотки крови постоянно происходит обмен, потому встраивание фосфатидилхолина в мембраны эритроцитов с последующим изменением их параметров является вполне закономерным. Между эритроцитами и адсорбированными на их поверхности липопротеидами происходит постоянный обмен холестерина, фосфолипидов [8]. Вероятно, экзогенный полиненасыщенный фосфатидилхолин и сфингомиелин замещают эндогенный насыщенный фосфатидилхолин и сфингомиелин не только в мембране гепатоцитов [8, 14], но и эритроцитов. Такое замещение приводит к повышению текучести клеточной мембраны и стимуляции связанных с мембраной ферментных систем, в частности кальцийзависимой АТФ-азы. Повышенная активность ферментов в сочетании с возможным снижением потребности в образовании эндогенных фосфолипидов способна облегчать утилизацию энергии процессами, участвующими в восстановлении клетки [8, 15]. Подобными процессами, вероятно, объясняются наблюдаемые при назначении эссенциальных фосфолипидов повышение пластичности эритроцитов, снижение жесткости и вязкости клеток, повышение их энергетического

потенциала, отражаемого в увеличении количества дискоцитов, нарастании поляризуемости.

Встраиваясь в мембраны эритроцитов, эссенциальные фосфолипиды, очевидно, способны восстанавливать активность ферментов антиоксидантной системы, угнетать перекисное окисление липидов мембран, тем самым стабилизируя мембрану. Следствием этого, вероятно, является снижение склонности мембран эритроцитов к избыточному гемолизу и последующей агрегации клеток. Эссенциальные фосфолипиды, вероятно, способствуют и восстановлению отрицательного поверхностного заряда эритроцитов, который отражается скоростью движения эритроцитов к электродам.

Подобные позитивные изменения на фоне использования препарата «Фосфоглив» параметров эритроцитов приводят к уменьшению степени микроциркуляторных нарушений, уровня тканевой гипоксии, которая является важным фактором прогрессирования фиброза печени при острой токсической гепатопатии [8, 14, 15].

Заключение

Представленные выше данные позволяют сделать заключение, что в условиях острой лекарственной (индометациновой) токсической гепатопатии имеет место нарушение метаболического гомеостаза, что проявляется в изменении структурно-функциональных свойств эритроцитов, в первую очередь, белково-липидного спектра. При этом использование различных форм препарата «Фосфоглива» позволяет корригировать и нормализовывать представительность белков и липидов в мембране красных клеток крови. Максимальной эффективностью в условиях ОТПП обладает «Фосфоглив для инъекций», минимальной – «Фосфоглив», тогда как «Фосфоглив Форте» занимает промежуточное положение.

Полученные результаты диктуют необходимость апробирования данных форм препарата «Фосфоглив» в клинических исследованиях с целью разработки эффективных способов фармакокоррекции метаболических нарушений при острой токсической гепатопатии.

Список литературы

1. Алексеева И.Н., Брызгина Т.М. Печень и иммунологическая реактивность. – Киев, 1991. – 168 с.

2. Гаврилюк В.П., Назаренко П.М., Конопля А.И. Структурно-функциональные нарушения эритроцитов и их коррекция у больных с легким и тяжелым течением острого панкреатита // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2007. – № 3. – С. 29–37.

3. Кедровская, Н.А. Иммуномодулирующие и гепатопротекторные эффекты различных лекарственных форм «Фосфоглива» в условиях индометацинового токсического поражения печени / Н.А. Кедровская, О.В. Белоконова // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2009. – № 4. – С. 5–10.

4. Участие лимфатической системы в регуляции окислительного гомеостаза у крыс при хроническом токсическом поражении печени / М.А. Колпаков, Ю.В. Башкирова, С.М. Тарабукина, М.С. Любарский // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2006. – Т. 4, №2. – С. 64–68.

5. Конопля А.И. Взаимосвязь структуры и функции эритроцитов с иммунным гомеостазом. – Курск: КГМУ, 2008. – 40 с.

6. Применение фосфолипидного гепатопротекторного препарата Фосфоглив у больных Псориатическим артритом (предварительные результаты) / Т.В. Коротаева, Е.Л. Насонов, О.М. Ипатова и др. // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 3. – С. 40–45.

7. Крылов В.И., Виноградов А.Ф., Ефремова С.И. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов // Лаб. дело. – 1984. – № 4. – С. 205–206.

8. Обоснование применения эссенциальных фосфолипидов при хронических заболеваниях печени: динамика электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов / С.А. Курилович, М.В. Кручинина, А.А. Громов и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №11. – С. 44–52.

9. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1980. – 243 с.

10. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.

11. Семко Г.А. Структурно-функциональные изменения мембран и внешних примембранных слоев эритроцитов при гиперэпидермопоэзе // Украинский биохимический журнал. – 1998. – Т. 70, № 3. – С. 113–118.

12. Тогайбаев А.А, Кургузкин А.В., Рикун И.В. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.

13. Топорков А.С. Алгоритм диагностики и лечения токсических и алкогольных поражений печени // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 7. – С. 47–53.

14. Учайкин В.Ф., Ковалев О.Б. Применение фосфоглива при острых и хронических вирусных гепатитах у детей // Детские инфекции. – 2006. – №1. – С. 38–42.

15. Шишкина Л.Н., Шевченко О.Г. Липиды эритроцитов крови и их функциональная активность // Успехи современной биологии. – 2010. – Т. 130, №6. – С. 587–602.

16. Beutler E. How do red cell enzymes age a new perspective // Brit. J. Haemat. – 1985. – Vol. 61. – P. 377–384.

17. Dodge G.T., Mitchell C., Hanahan D.J. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin free ghosts of human eryrhrocytes // Arch. Biochem. Biophys. – 1963. – Vol. 100. – P. 119–130.

18. Fairbanks G., Steck T. Electrophoretic analysis of the major polypeptides of the human erythrocyte membrane // Biochemistry. – 1971. – Vol. 10. – P. 2606–2616.

19. Laemli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacterophage T4 // Nature. – 1970. – Vol. 227. – P. 680.

Рецензенты:

Калюжин О.В., д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравразвития России», г. Москва;

Афанасьев Ю.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1 ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный университет», г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 10.11.2011.

УДК:611.611:616.61-006

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЯДРЫШКОВЫХ ОРГАНИЗАТОРОВ ПРИ РАКЕ ПОЧКИ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ ПЕРИТУМОРОЗНОЙ ЗОНЫ

Бобров И.П., Черданцева Т.М., Климачев В.В., Брюханов В.М., Лазарев А.Ф., Авдалян А.М., Гервальд В.Я., Таранина Т.С.

ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет»; Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул, e-mail: drakon@agmu.ru

Изучены особенности гистологического строения перитуморозной зоны (ПЗ), а также биосинтетических и пролиферативных процессов в тканях, прилежащих к раку почки, в зависимости от активности ядрышковых организаторов (AgNOR) клеток опухоли. В ПЗ опухолей, содержащих большое число AgNORs, обнаруживались активные склеротические и пролиферативные процессы. В зонах склероза в ПЗ были отмечены очаги выраженной дисплазии тубулярного эпителия, которые при микроспектрофотометрии ДНК были неотличимы от рака. Также в ПЗ данных опухолей обнаруживались явления активного опухолевого неоангиогенеза. Высокая плотность сосудов микроциркуляции соотносилась с повышением темпа пролиферации эндотелия (по данным серебрения AgNOR).

Ключевые слова: рак почки, перитуморозная зона, ядрышковый организатор, ангиогенез

MORPHOFUNCTIONAL ACTIVITY OF NUCLEOLAR ORGANIZERS IN THE RENAL CELL CARCINOMA: INTERRELATION WITH HISTOLOGIC STRUCTURE OF PERITUMOROUS ZONE

Bobrov I.P., Cherdantseva T.M., Klimachev V.V., Brjuhanov V.M., Lazarev A.F., Avdaljan A.M., Gervald V.J., Taranina T.S.

The Altay state of medical university, Barnaul; The Altay branch «The Russian oncological centre of N.N. Blohina» of the Russian Academy of Medical Science, Barnaul, e-mail: drakon@agmu.ru

Was to studded the histological structure of peritumorous zone (PZ) and also biosynthetic and proliferativ processes in tissue adjacent to a renal cell carcinoma depending on activity of nuclear organizers (AgNOR) of cells tumour. In PZ of tumours containing great number AgNORs were found active sclerotic and proliferativ processes. In sclerosis zones of PZ was founded high-grade dysplasia of the tubular epithelium which in microspectrophotometry DNA were indistinguishable from a cancer. Also in PZ this is tumours the active tumoral neoangiogenesis were found out. The high density of vessels microcirculation corresponded with increase proliferation of endothelium (according to silvering AgNOR).

Keywords: renal cell carcinoma, peritumorous zone, nuclear organizers, angiogenesis

Актуальность исследования гистологического строения перитуморозной зоны (ПЗ) рака почки и нарушения течения биосинтетических процессов происходящих в ней, возникает в связи с распространением в хирургии опухолей почки органосохраняющей тактики [4].

Отсутствие целенаправленных патологоанатомических исследований по исследованию ПЗ рака почки позволяет ряду авторов говорить, что наличие макроскопически «чистого» хирургического края при выполнении резекции почки позволяет отказаться от срочного гистологического исследования, которое из-за большого количества ложноотрицательных и ложноположительных результатов должно выполняться по усмотрению оперирующего хирурга [7, 10]. Другие авторы напротив сообщают, что органосохраняющие операции опухолей, размер которых был меньше, чем 4 см, сопровождались 27%-м уровнем инвазии в перитуморозную псевдокапсулу [12]. Так, Minervini A. и соавт. (2009) показали, что увеличение размера опухоли даже на 1 см значительно увеличивали число случаев обнаружения роста опухолевых клеток в перитуморозной псевдокапсуле. С другой стороны, существует и другая крайность, когда оперирующие хирурги иссекают прилегающую паренхиму почки на расстоянии 3–4 см [2].

Есть основания полагать, что гистологическое строение ПЗ и биологическое поведение опухоли взаимосвязаны между собой. Так, Авдалян А.М. и соавт. (2010), по данным выявления белка CD31 и активности ядрышковых организаторов эндотелия, показали, что плотность микроциркуляторного русла (ПМЦР) ПЗ влияло на выживаемость больных лейомиосаркомой (ЛМС) матки в большей степени, чем ПМЦР в самой опухоли и ПМЦР ПЗ являлась независимым прогностическим предиктором при ЛМС тела матки относительно стадии и степени злокачественности. Нашими исследованиями показано, что ПМЦР ПЗ рака почки была взаимосвязана с обнаружением

отдаленных метастазов, а наличие полиплоидии и анеуплоидии в карциномах почки приводило к появлению очагов пролиферации и дисплазии в эпителии канальцев перитуморозной области [1].

Общепризнано, что аргирофильные кислые негистоновые белки ядрышка С23 (нуклеолин) и В23 (нуклеофозмин) взаимосвязаны с пролиферативной активностью клетки и выявление данных белков, пожалуй, является единственным из доступных методов исследования скорости пролиферации клеточных элементов [11]. Поэтому было интересно изучить гистологическое строение ПЗ рака почки, в зависимости от активности ядрышковых организаторов опухолевых клеток.

Цель исследования: изучить особенности гистологического строения ПЗ, а также биосинтетических и пролиферативных процессов ее клеточных элементов, в зависимости от активности ядрышковых организаторов опухолевых клеток.

Материал и методы исследования

Изучен операционный материал 42 больных раком почки. Средний возраст пациентов составил 57,4 ± 1,4 года. Мужчин было 25 (59,5%), женщин – 17 (40,5%). По гистологическому строению опухоли были представлены следующим образом: светлоклеточный рак – 28; зернистоклеточный рак – 8; папиллярный рак – 5 и веретеноклеточный рак – 1. Материал забирали из центра опухоли, ПЗ (за ПЗ принимали непосредственно прилижащую в псевдокапсуле опухолевую ткань, псевдокапсулу и ткань расположенную за псевдокапсулой до неизмененной ткани почки) и неизмененной ткани почки, из максимально отдаленных от опухоли участков.

При группировке опухолей по клиническим стадиям (I–IV) было выделено: I стадии (T1N0M0) соответствовали 22 (52,4%) наблюдения; II стадии (T2N0M0) 1 (2,4%) наблюдение; III стадии (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) – 8 (19%) и IV стадии (T4N0M0, T4N1M0, ТлюбаяN2M1, ТлюбаяNлюбаяM1) – 11 (26,2%). Степень злокачественности клеток опухоли оценивали по Fuhrman S.A. et al., (1982) [8]. В нашем материале было 2 (4,8%) опухолей степени анаплазии G1; 11 (26,2%) опухолей степени анаплазии G2; 22 (52,4%) степени анаплазии G3 и 7 (16,7%.) степени G4.

При анализе биосинтетических и пролиферативных процессов элементов перитуморозной зоны использовался комплексный подход с применением различных методов окраски: гистологических – окраска гематоксилином и эозином; гистохимических – окраска на коллаген по ван Гизон; на эластические волокна – резорцин – фуксином по Вейгерту; серебрение аргирофильных волокон по Гомори; на нейтральные гликозаминогликаны (ГАГ) ШИК – реакция по Мак – Манусу; на кислые ГАГ – окраска альциановым синим по Стидмену и коллоидным железом по Хейлу; на ДНК по Фельгену; на общие нуклеиновые кислоты по Эйнарсону и на активность аргирофильных белков, ассоциированных с областью ядрышковых организаторов (AgNOR) по Daskal Y и соавт. [6], в модификации авторов [5]. Подсчитывали среднее число гранул серебра (AgNORs) на1 ядро клетки и строили гистограммы распределения популяций клеток по количеству AgNORs. В каждом случае исследовали 25–30 клеток.

Выделяли две группы исследования:

1) 5 и менее гранул AgNORs в опухолях;

2) более 5 гранул AgNORs в опухолях.

Также в каждом случае на масляной имерсии при увеличении х1000 расчитывали плотность микроциркуляторного русла (ПМЦР) в 20 произвольно выбранных полях зрения.

Морфометрические и микроспектрофотометрические исследования проводили с использованием системы компьютерного анализа изображений, состоящей из микроскопа Leica DME, цифровой камеры Leica EC3 («Leica Microsystems AG», Германия), персонального компьютера Pentium 4 и программного обеспечения ВидиоТест – Морфология 5,2. Плоидометрию ДНК проводили на гистологических срезах, окрашенных по Фельгену. Среднее содержание ДНК в ядрах малых лимфоцитов принимали за диплоидное (2 с) и использовали в качестве стандарта. Для получения стандарта в каждом срезе оценивали 25–30 лимфоцитов. Затем в исследуемых клетках высчитывали индекс накопления ДНК (ИНДНК) в единицах плоидности (с) и строили гистограммы клонального распределения клеток по количеству генетического материала, выраженного в процентах.

Статистический анализ

Статистическую обработку материала проводили при помощи статистического пакета Statistica 6.0. При нормальном распределении данных при проверке статистических гипотез применяли методы параметрической статистики (t – test Стьюдента), а если полученные данные не соответствовали критериям нормального распределения (критерий Шапиро–Уилка $W = 0,89$, $p < 0,01$), то применяли методы непараметрической статистики: тест Колмогорова–Смирнова или U-тест Манна–Уитни. Данные считали достоверными при $p < 0,05$. Анализ зависимости между признаками проводили с помощью *r*-критерия Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

В неизмененном эпителии канальцев почки число гранул AgNORs составило 3,1 ± 0,1 на 1 ядро (рис. 1). В ядрах рака почки количество AgNORs колебалось от 1 до 68 и в среднем составило 9,6 ± 0,3 на 1 ядро.

В процессе исследования материал нами был распределен на 2 группы. В I группу вошли пациенты, опухоли которых содержали 5 и менее гранул AgNORs (в среднем 5,4 ± 0,15), а группу II составили больные, опухоли которых содержали более 5 гранул AgNORs (в среднем 15,6 ± 0,5). В I группу вошло 18 (42,95%) больных, во II группу – 24 (57,1%).

Для исследования процентного распределения популяций клеток по количеству гранул серебра для каждой группы были

построены гистограммы распределения. Гистограмма распределения ядер по количеству гранул серебра в I группе имела унимодальный характер с пиком в области популяции клеток, содержащий от 1 до 5 аргентофильных гранул (рис. 2, 3).

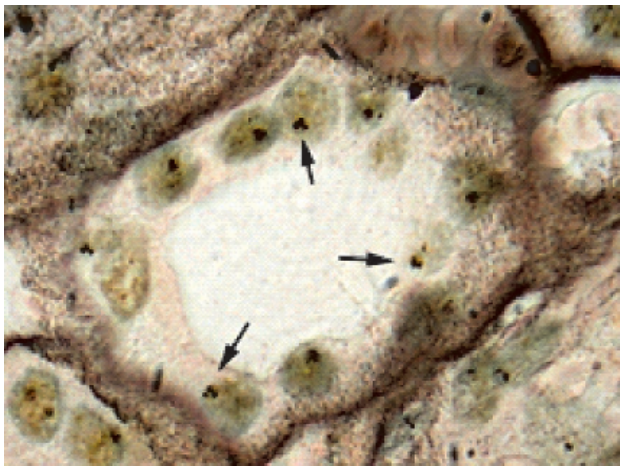


Рис. 1. Активность AgNOR в ядрах неизмененного эпителия канальцев почки (гранулы в ядрышках показаны стрелками). Окраска нитратом серебра, увеличение х 1000

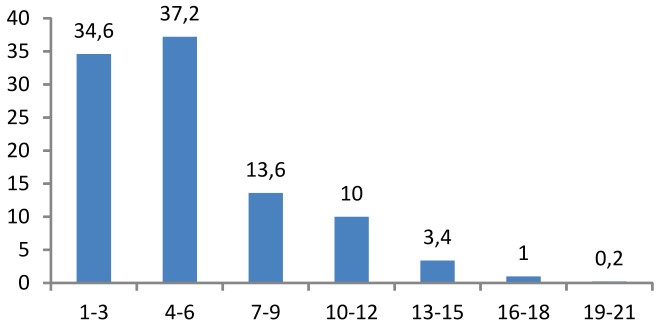


Рис. 2. Гистограмма, характеризующая распределение клеток опухолей по количеству AgNORs в группе I. По оси абсцисс – количество AgNORs; по оси ординат – процентное содержание клеток

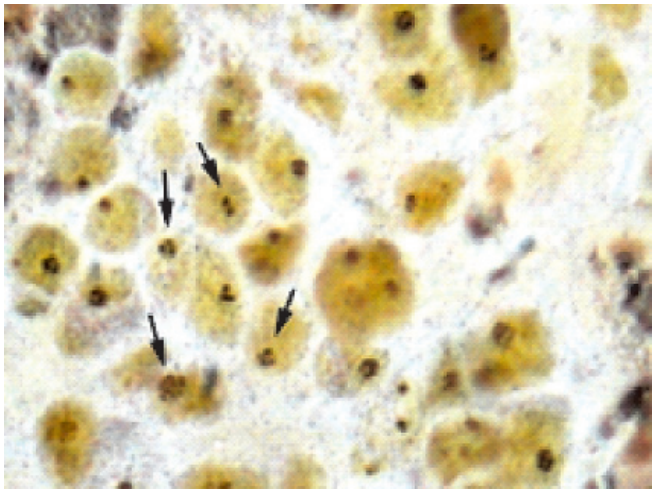


Рис. 3. Активность AgNOR в клетках опухолей пациентов I группы (гранулы в ядрышках показаны стрелками). Окраска нитратом серебра, увеличение х 1000

Иной вид имела гистограмма распределения ядер по числу гранул серебра на 1 ядро во II группе. Она была растянута вправо за счет клеток с высоким содержанием гранул. Другими особенностями гистограммы являлись многовершинность и отсутствие высоких пиков, что отражает широкую вариабельность популяций клеточных элементов по содержанию гранул серебра (рис. 4, 5).

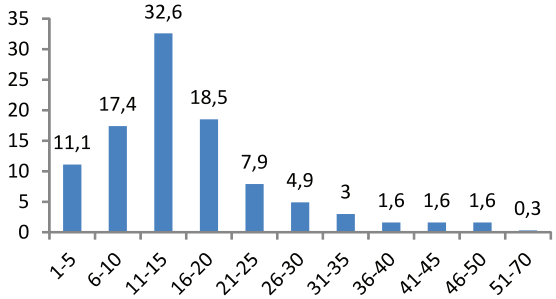


Рис. 4. Гистограмма, характеризующая распределение клеток опухолей по количеству AgNORs в группе II. По оси абсцисс – количество AgNORs; по оси ординат – процентное содержание клеток

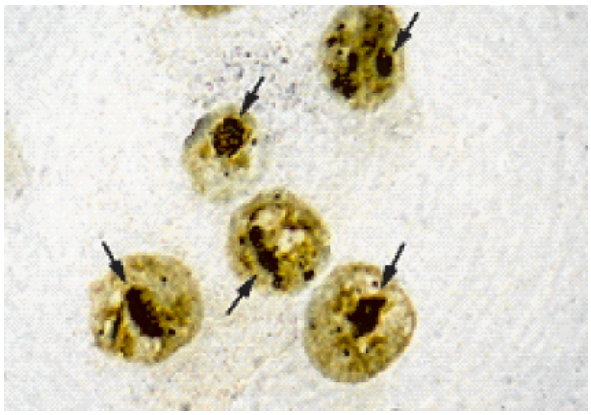


Рис. 5. Активность AgNOR в клетках опухолей пациентов II группы. AgNORs в ядрышках очень мелкие, на пределе видимости светового микроскопа (ядрышки показаны стрелками). Окраска нитратом серебра, увеличение х 1000

ПЗ злокачественных новообразований почки имела различное гистологическое строение. Ширина ее колебалась от 152,5 до 2593,2 мкм и в среднем составила – 954,7 ± 89,5. Размеры и гистологическое строение ПЗ зависели от активности AgNOR в опухолевых клетках (таблица).

Морфометрические параметры элементов ПЗ в зависимости от активности AgNOR опухоли

Параметры ПЗ	Число AgNORs в опухоли	
	5 и менее AgNORs	Более 5 AgNORs
Ширина перитуморозной зоны, мкм	520,4 ± 43,2*	1320 ± 73,6*
Площадь ядер эпителия канальцев, мкм^2	37,9 ± 2,0*	54,2 ± 5,3*
Площадь ядер миофибробластов, мкм^2	33,5 ± 2,2*	66,7 ± 3,2*
Плотность сосудов микроциркуляции	5,9 ± 0,5*	8,9 ± 0,6*
Число AgNORs в ядрах миофибробластов	1,5 ± 0,2*	2,8 ± 0,4*
Число AgNORs в ядрах эпителия канальцев	2,2 ± 0,2*	5,15 ± 0,35*
Число AgNORs в ядрах эндотелия	1,7 ± 0,1*	3,5 ± 0,4*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Так, у опухолей больных I группы ширина ПЗ в среднем составила 520,4 ± 43,2 мкм. В ПЗ отмечались явления умеренно выраженного склероза. Коллагеновые волокна при окраске по ван Гизону в таких ПЗ окрашивались в розоватый цвет с участками желтого, в то же время волокна коллагена были ШИК-позитивны при реакции по Мак–Манусу на нейтральные ГАГ. Кислые ГАГ в соединительной ткани не обнаруживались, но определялись в стенках сосудов. При окраске на эластические волокна резорцином-фуксином по Вейгерту отмечено небольшое число тонких извитых волокон, эластические мембраны на границе с опухолью обнаруживались лишь на некоторых участках. В пучках коллагеновых волокон определялись тонкие «штопорообразные»

аргирофильные волокна. Плотность лимфоплазмоцитарной инфильтрации была слабой или умеренной.

У пациентов II группы ширина ПЗ опухолей в среднем составила 1320,3 ± 73,6 мкм. Отмечались явления выраженного склероза. При окраске по ван Гизон в таких ПЗ обнаруживалась выраженная фуксинофилия коллагеновых волокон, волокна давали интенсивную ШИК-реакцию при окраске по Мак–Манусу на нейтральные ГАГ. При окраске на эластические волокна резорцином-фуксином по Вейгерту отмечено большое число тонких извитых волокон интенсивной сиреневой окраски, также отмечались толстые эластические мембраны на границе между опухолевой тканью и ПЗ. Аргирофильные волокна были утолщены, на границе ПЗ с опухолью они образовывали сплетения и мембраны. Кислые ГАГ отмечали в значительном количестве в зонах обнаружения эластических волокон. Плотность лимфо-плазмоцитарной инфильтрации в ПЗ была умеренной или высокой, часто были видны фолликулоподобные структуры.

В ПЗ, в различном количестве, обнаруживались элементы канальцевого аппарата почки. В I группе ядра клеток эпителия канальцев были округлой формы, небольшого размера, гиперхромность отсутствовала. Площадь клеточного ядра составила 37,9 ± 2,0 мкм^2. Клетки располагались на тонкой ШИК-положительной базальной мембране. Количество AgNORs в ядрах составило в среднем 2,2 ± 0,2 на 1 ядро.

В ПЗ II группы исследования почечных канальцев было значительно больше, они располагались в плотной соединительной ткани и содержали небольшое число клеточных элементов. Такие канальцы были окружены резко ШИК-положительной базальной мембраной. При окраске нитратом серебра по Гомори базальная мембрана выглядела утолщенной. Клетки нефротелия имели признаки атипизма: полиморфизм и гиперхромию ядра, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, большое количество общих НК. Площадь клеточного ядра с среднем составила 54,2 ± 5,3 мкм^2. Число AgNORs в ядрах клеток достигало 5,15 ± 0,35 на 1 ядро. В участках таких видоизмененных канальцев невозможно было дифференцировать различные отделы нефрона.

При микроспектрофотометрическом исследовании ДНК в клетках эпителия канальцев ПЗ в I группе исследования содержание ДНК составило 3,6 ± 0,1 с, что может говорить о гиперпластических и пролиферативных процессах, происходящих в эпителии. Гистограмма распределения клеток по количеству ДНК для этой группы характеризовалась пиками на уровнях 3 и 4 с. Во II группе пациентов было обнаружено увеличение среднего содержания ДНК до 5,3 ± 0,1 с, что свидетельствует о тяжелой дисплазии. Увеличение среднего содержания ДНК в клетках сопровождалось нарастанием гетерогенности популяций по содержанию генетического материала, явлениями анеуплоидии и полиплоидии и возникновением клонов, содержащих 6 и 7 с ДНК, что свидетельствует о нарастающей генетической нестабильности эпителия. Данные гистограммы были неотличимы от гистограмм рака (рис. 6).

Морфометрические параметры элементов ПЗ в зависимости от плоидности опухоли

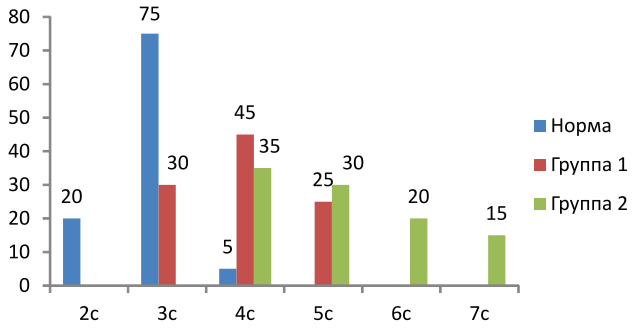


Рис 6. Гистограмма распределения ДНК в ядрах почечного эпителия в норме и перитуморозной зоне диплоидных и полиплоидных опухолей. По оси абсцисс – количество ДНК (в единицах плоидности); по оси ординат – количество клеток (в процентах)

Ядра клеток миофибробластического ряда ПЗ I группы пациентов имели удлиненную волнообразную форму. Площадь ядра в среднем составила – 32,4 ± 2,2 мкм^2. Число AgNORs составило 1,5 ± 0,2 на 1 ядро. Такие клетки нами были отнесены к зрелым малоактивным фиброцитам. В группе II клетки миофибробластического ряда имели увеличенные ядра. Площадь ядра в среднем составила 66,7 ± 3,2 мкм^2. Число AgNORs в таких клетках составило 2,8 ± 0,4 на 1 ядро. Данные клетки можно

отнести к активно синтезирующим юным фибробластам.

При исследовании ПМЦР в ПЗ установлено вовлечение сосудов в патологический неоангиогенез. В большинстве случаев новообразованные сосуды не имели мышечной оболочки, имели трубчатое или лакунарное строение и были образованы одним слоем эндотелиоподобных клеток. В ПЗ I группы ПМЦР составила – 5,9 ± 0,5, во II группе – 8,9 ± 0,6. Также отмечали возрастание числа AgNORs до 1,7 ± 0,1 в эндотелии новообразованных сосудов ПЗ I группы, по сравнению со II группой (3,5 ± 0,4). В собственных сосудах почки, которые также в небольшом количестве находили в ПЗ обеих групп, отмечали явления выраженного эластофиброза и гиалиноза, с сужением либо облитерацией просвета. ПМЦР в ПЗ коррелировала с наличием региональных и отдаленных метастазов ($r = 0,76$).

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что активность AgNOR клеток опухоли была взаимосвязана с гистологическим строением ПЗ рака почки. При этом можно говорить о сонаправленности процессов пролиферации (по данным измерения ДНК) и активности рибосомального синтеза в опухолевых клетках (по данным серебрения AgNOR), которая, как известно, характеризует скорость пролиферации.

По нашему мнению, полученные данные имеют не только теоретическое значение, но и практический интерес. Мы считаем, что при органосберегающих операциях следует проводить более тщательную ревизию хирургического края опухолей с высокой активностью AgNORs (более 5 гранул). Высокая активность ангиогенеза в ПЗ опухолей с большим содержанием AgNOR должна обусловливать настороженность в отношении кровотечения. Четкая псевдокапсула опухоли, наличие которой, как известно, является показанием в органосберегающей операции, может быть обусловлена выраженным склерозом, что может затруднить выделение опухоли. С другой стороны, наличие четкой и широкой капсулы (по данным инструментальных методов исследования) может говорить о высокой степени клеточной градации опухоли.

Интересным, на наш взгляд, является тот факт, что опухоли с небольшим количеством гранул (5 и менее) характеризовались низкой степенью анаплазии (G1–G2) и малым размером (около 4 см). Инвазии в ПЗ, склероза и дисплазии в таких опухолях нами не обнаружено, а ширина ПЗ в опухолях была небольшой (около 0,5 см). По нашему мнению, это следует учитывать при органосохраняющих операциях и ограничиться иссечением прилегающей к опухоли паренхимы почки в пределах, не превышающих 0,5–1 см.

Таким образом, исследование строения ПЗ в зависимости от активности AgNOR может иметь не только фундаментальный, но и практический интерес.

Список литературы

1. Гистологическое строение и некоторые особенности биосинтетических и и пролиферативных процессов в перитуморозной зоне рака почки в зависимости от плоидности опухоли / Т.М. Черданцева, И.П. Бобров, В.В. Климачев, В.М. Брюханов, А.Ф. Лазарев, А.М. Авдалян, В.Я. Гервальд // Фундаментальные исследования. – 2011. – №9. – С. 553–557.

2. Переверзев А.С., Щукин Д.В., Щербак А.Ю. Органосберегающие операции при почечно-клеточном раке // Онкоурология. – 2009. – №2. – С. 22–30.

3. Прогностическое значение исследования сосудов микроциркуляторного русла в опухоли и перитуморозной зоне по данным выявления белка CD31 и количества аргирофильных белков области ядрышкового организатора (AgNOR) в эндотелии при лейомиосаркоме тела матки / А.М. Авдалян, И.П. Бобров, В.В. Климачев, Н.М. Круглова, А.Ф. Лазарев // Фундаментальные исследования. – 2010. – №5. – С. 12–20.

4. Роль органосохраняющего хирургического лечения рака почки на современном этапе / В.Б. Матвеев, Б.П. Матвеев, М.И. Волкова, Д.В. Перлин, К.М. Фигурин // Онкоурология. – 2007. – №2. – С. 5–11.

5. Модификация гистохимического метода выявления ядрышковых организаторов на гистологических срезах / И.П. Бобров, А.М. Авдалян, В.В. Климачев, А.Ф. Лазарев, В.Я. Гервадьд, А.Ю. Долгатов, О.В. Самуйленкова, М.В. Ковригин, Д.С. Кобяков // Архив патологии. – 2010. – Т. 72, №3. – С. 35–37.

6. Daskal Y., Smetana K., Buch H. Evedence from studies on segregated that nucleolar silver stained proteins C23 and B23 are in fibrillar components // Exp. – 1980. – Vol. 127. – P. 285–291.

7. Duvdevani M., Laufer M., Kastin A. Urology. Is frozen section analysis in nephron sparing surgery necessary? A clinicopathological study of 301 cases. // J. Urol. – 2005. – Vol. 173, №2. – P. 385–387.

8. Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morfologic parameters in renal cell carcinoma // Am. J. Surg. Pathol. – 1982. – Vol.6. – P. 655–663.

9. Histopathologic analysis of peritumoral pseudocapsule and surgical margin status after tumor enicleation for renal cell carcinoma / A. Minervini, C. Cristofano, A. Lapini, M. Marchi, F. Lanzi, G. Giubilei, N. Tosi, A. Tuccio, M. Mancini, C. Rocca, S. Serni, G. Bevilacqua, M. Carini // Eur Urol. – 2009. – Vol. 55. – P. 1410–1418.

10. Utility of frozen section analysis of resection margins during partial nephrectomy / D.J. Kubinski, P.E. Clark, D.G. Assimos, M.C. Hall // Urology. – 2004. – Vol. 64. – P. 31–34.

11. Montanaro L., Trere D., Derenzini M. Nucleolus, ribosomes, and cancer // Am. J. Path. – 2008. – Vol. 173. – P. 301–310.

12. Optimal margin in nephron – sparing surgery for renal cell carcinoma 4 cv or less / Q.L. Li, H.W. Guan, L.Z. Zhang, F.P. Wang, Y.J. Lie // Eur Urol. – 2003. – Vol. 44. – P. 448–451.

Рецензенты:

Высоцкий Ю.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии человека ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул;

Калачев Е.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии, физиологии и валеологии ГОУ ВПО «Алтайской государственной педагогической академии», г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 10.11.2011.

УДК 616.441-008.64-07:612.017.1

ПЕРСПЕКТИВЫ ЭНДОЭКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Борисова Т.А., Курникова И.А., Стяжкина С.Н., Чернышова Т.Е.

ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Минсоцразвития РФ», Ижевск, e-mail: 098moroz@mail.ru

Оценивалась перспективность применения метода атравматической эндоэкологической реабилитации по Ю.М. Левину в терапии аутоиммунных заболеваний на модели аутоиммунного тиреоидита, как метода детоксикации в комплексной терапии. В качестве критериев оценки уровня антител к ТПО и иммунологического статуса использовались тесты первого и второго уровня. Определение количества лейкоцитов и лимфоцитов осуществлялось на гематологическом анализаторе. Показатели клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD16+, CD56+) изучали методами проточной флоуцитометрии и лимфотоксического теста с использованием наборов моноклональных антител. Концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG) – турбидиметрическим методом. Так же оценивались функциональные состояния психосоциальной сферы и качества жизни, реабилитационных возможностей организма.

Ключевые слова: атравматическая эндоэкологическая реабилитация, детоксикация

IMMUNE REGULATION OF HYPOTHYROIDISM IN THE DIAGNOSIS

Borisova T.A., Kournikova I.A., Styazhkina S.N., Chernyshova T.E.

The Izhevsk state medical academy, Izhevsk, e-mail: 098moroz@mail.ru

Evaluate future applications of the method atraumatic endoecological rehabilitation YM Levin in the treatment of autoimmune diseases, on the model of autoimmune thyroiditis. As a method of detoxification in the treatment. The criteria for evaluation of the level of antibodies to TPO and the immune status tests are used first and second level. Determination of the number of leukocytes and lymphocytes was carried out on the hematology analyzer. Indicators of cellular immunity (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD16+, CD56+) were studied by flow floutsitometrii limfotoksicheskogo and test kits using monoclonal antibodies. Concentrations of serum immunoglobulins major classes (IgA, IgM, IgG) turbidimetric method. It is also assessed functional status and psychosocial quality of life, rehabilitation of the organism

Keywords atraumatic endoecological rehabilitation, detoxification

Медицинская реабилитация больных с эндокринными заболеваниями является относительно новым направлением восстановительной медицины. Патология эндокринной системы имеет свои особенности, характеризуется системностью поражения, прогрессирующим течением, ранним развитием сосудистых и неврологических осложнений, ведущих к снижению способности к трудовой деятельности. Практически все эндокринные заболевания требуют постоянной медикаментозной коррекции, направленной на компенсацию метаболических нарушений. Реабилитация этой группы больных является сложным, многосторонним процессом, ведущим этапом которого является диспансеризация больных с максимально полной реадаптацией и ресоциализацией, стойкой компенсацией дефицитных функций эндокринных желез или адаптацией больных к измененным условиям жизни при сохраняющейся дисфункции.

В последние годы благодаря усилиям профессора Ю.М. Левина и его школы все большее распространение получает эндоэкологическая реабилитация (ЭРЛ). Метод, запатентованный автором в 1996 г. (патент № 2131727), включает химиопрепараты, лекарственные растения и физиотерапевтическое воздействие, стимулирующие интерстициальный гуморальный транспорт и функции лимфатической системы. Назначение сочетают с гепатотропными средствами, нормализующими деятельность желудка и кишечника, витаминами, микроэлиментами [4, 5]. Атравматическая эндоэкологическая реабилитация по Ю.М. Левину способствует усилению выведения токсинов из межклеточного пространства, оказывает прямое влияние на метаболические процессы [6, 7]. Особый интерес представляет внедрение ЭРЛ в программы восстановительного лечения больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), спектр методов лечения которого ограничивается заместительной терапией тиреоидными препаратами, т.к. специфической терапии АИТ не существует. В последние годы в ряде исследований обоснована эффективность пролонгированного применения тиреоидных гормонов при АИТ Особенно на фоне эутиреоидного состояния, связанного с иммуномодулирующим действием препаратов, снижением высвобождения антигенов из щитовидной железы. Неоднократно предпринимались попытки оценки эффективности глюкокортикоидов, иммуномодулирующей и эфферентной терапии этим больным [1, 2, 9]. Особенностью АИТ является роль хронического эндотоксико-

за в патогенезе осложнений заболевания, связанная с присутствием в крови, лимфе, интерстиции большого количества веществ в концентрациях, превышающих нормальную (глюкоза, триглицериды, холестерин, продукты белкового катаболизма, цитокины и др.), антитела.

Цель исследования: оценка перспектив применения методики ЭРЛ на этапе реабилитации больных АИТ.

Материал и методы исследования

Исследования проводились на базе республиканского эндокринологического центра Удмуртии и ООО «Санаторий Ува» Удмуртия. Обследовано 56 больных АИТ с компенсированным гипотиреозом в возрасте от 24 до 56 лет, которые составили основную группу наблюдения. Группа сравнения представлена 24 пациентами с АИТ сопоставимого с основной группой возраста, получала курс плазмафереза № 3-4.

В структуру диагностических методов, помимо исследований, предусмотренных медико-экономическими стандартами, включена оценка состояния иммунной регуляции по показателям иммунологического профиля: определение иммуноглобулинов A, G, M методом турбидиметрии; определение по тестам 1 и частично 2 уровня CD 3, CD 4 , CD 8, CD 4/CD 8, CD 19, CD 16 методом проточной цитометрии. Определение уровня антител к ТПО производили через 1, 3 и 6 месяцев после завершения курса лечения. В оценке функционального состояния психосоциальной сферы и качества жизни использован метод SF-36. Психологический статус изучали с помощью шкалы личностной и ситуационной тревожности по методике Ч.Д. Спилберга, адаптированной Ю.Л. Ханиным.

О состоянии реабилитационных возможностей организма судили по показателю адаптационного соответствия (ПАС) [3]. Высокому уровню реабилитационных возможностей организма соответствуют значения ПАС ≤ 0; $0 < ПАС \leq 0,3$ оценивалось как компенсация функциональных ресурсов организма; ПАС > 0,3 – функционирование организма нарушено, собственные ресурсы истощены, медикаменты не полностью компенсируют имеющиеся нарушения. О состоянии клеточных мембран судили по показателям клеточного микроэлектрофореза и проценту подвижных эритроцитов [8]. Амплитуда колебаний клеточных стенок определяет мембранный потенциал, который характеризует не только жизнеспособность, но и уровень метаболических процессов клетки (норма 3–5 мкМ).

Атравматическая эндоэкологическая реабилитация проводилась на основании лицензионного соглашения с автором патента и подбиралась индивидуально в рамках базовой методики при наличии информированного согласия пациента. Базовая система ЭРЛ состоит из последовательно осуществляемых мероприятий:

1. Санация экологического окружения клеток путем стимуляции интерстициального транспорта и лимфатического дренажа с использованием специальных сборов лекарственных растений. В нашем исследовании в качестве лимфодренажного препарата использовался Левинасан 1 капсула 3 раза в день, в течение 15 дней, перед каждым приемом пищи за 30 минут до еды.

2. Удаление эндо- и экзотоксинов из организма. Осуществляется путем оптимизации функции экскреторных органов и энтеросорбции. В нашем исследовании чаще других применялся Аллохол 2 таблетки 3 раза в день в течение 15 дней. Из энтеросорбентов – Полифепан в дозе 0,5 г/кг/сутки, 10 дней. Противопаразитарные препараты назначались по показаниям. Из исследования исключались больные с мочекаменной и желчнокаменной болезнью, лабильное течение диабета, гипертиреозом, при индивидуальной непереносимости препаратов.

3. Нормализация гомеостаза и процессов адаптации на основе восстановления витаминного и микроэлементного баланса. Комбинации подбирались индивидуально после обследования пациента.

4. Поддержание стабильного состояния организма. Позиция, которая осуществлялась, начиная с нормализации питания и пищевого поведения и заканчивая нормализацией биоциноза кишечника. У наших пациентов курс ЭРЛ чаще завершался приемом бифиформа. После завершения приема полифепана для коррекции микрофлоры кишечника бифиформ назначался по 1 капсуле 2 раза в день 10 дней с 11 дня курса.

Обработка полученных данных производилась с помощью пакета программ STATISTICA 6,0 (Matematica®, Matlab®, Harvard Graphics®) американской фирмы StatSoft (1995г.). Базовым методом статистического исследования являлась: линейная описательная статистика (Discriptive Statistics) с исчислением корреляции средних, стандартных отклонений (corrs/means/SD).

Результаты исследования и их обсуждение

По данным исходной оценки качества жизни при АИТ (SF-36) отмечено прогрессивное снижение уровня физического функционирования (PF), ролевого (RD) и эмоционального (RE) особенно при стаже гипотиреоза более 15 лет, когда каждый четвертый пациент в поведении полностью зависел от личностей с более высоким эмоциональным потенциалом ($p < 0,01$). Роль компенсации гипотиреоза за период наблюдения была достоверна, но менее значима. Уровень социального функционирования и психологического здоровья также снижался, но начинается процесс позже. Показатель физического функционирования был связан со степенью коморбидности – наличием сопутствующих заболеваний: сахарный диабет, артериальная гипертония, хронический бронхит и др. Не установлена связь и между ПАС и показателями реактивной (ТС) и личностной тревожности (ЛТ). Однако ТС и ЛТ тесно коррелировали с показателями психологического здоровья (МН) и социального функционирования (SF). Показатель реактивной тревожности ТС имел отрицательную корреляцию с психологическим здоровьем, а личностная тревожность оказалась в прямой зависимости от болевых проявлений (Р) $r = 0,32$ и обратной зависимости от социального функцио-

нирования ($r = –0,48$) и психологического здоровья ($r = –0,34$).

В процессе курсовой терапии ЭРЛ регистрировалось достоверное улучшение всех показателей качества жизни больных, снижение титра АТ к ТПО с 484,0 ± 108,8 до 198,5 ± 79,0 МЕ/л ($p < 0,001$), коррекция уровня IgG ($p = 0,040$), повышение уровня CD16,56 ($p = 0,007$), уровень CD 3 нормализовался (60,5 ± 3,7 %; $p = 0,007$), уровень CD4/CD8 (1,6 ± 0,4 %; $p = 0,048$) и CD19 (11,2 ± 0,1 % до6,6 ± 5,3 %; $p = 0,019$) нормализовался. Через месяц в группе наблюдения отмечалось снижение титра антител в 3,1–4,6 раз по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$). Эффект терапии сохранялся в течение 6 месяцев. Полученные данные позволяют утверждать, что эффект от восстановительной терапии значительно усиливается, если курс повторять с интервалом 7–9 месяцев.

Динамика показателей количества подвижных эритроцитов и амплитуды колебаний клеточных стенок (АКС) представлена на рис. 1.

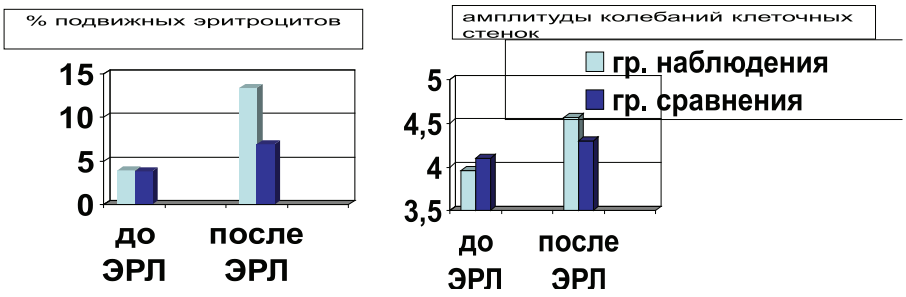


Рис. 1. Динамика показателей количества подвижных эритроцитов и амплитуды колебаний клеточных стенок (АКС)

Амплитуда колебаний клеточных стенок определяет мембранный потенциал, который характеризует не только жизнеспособность, но и уровень метаболических процессов клетки (норма 3–5 мкМ). Исследование этих показателей проводилось сразу по завершению курса ЭРЛ и плазмофереза. Количество жизнеспособных клеток у больных группы наблюдения достоверно увеличивалось (с 4,72 ± 7,9 до 12,8 ± 6,1 %)

Напряжение адаптационных механизмов наблюдалось у пациентов обеих групп, но стойкий эффект получен только у пациентов, прошедших курс ЭРЛ. Через 6 мес. после плазмафереза ПАС практически соответствовал показателю на начало наблюдения (рис. 2).

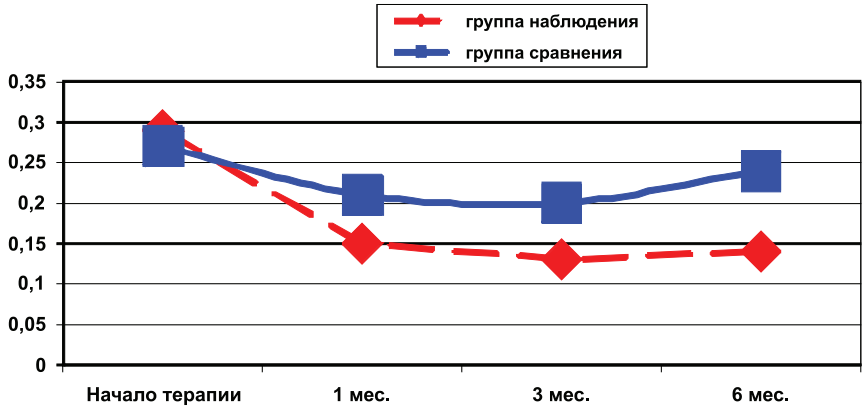


Рис. 2. Динамика показателя адаптационного соответствия

Заключение

Перспективность применения метода ЭРЛ в терапии аутоиммунных заболеваний, представленная на модели аутоиммунного тиреоидита, не вызывает сомнений. Метод ЭРЛ показал высокую эффективность со снижением антитиреоидных антител, что является критерием ответа на проводимую терапию. Эндоэкологическая реабилитация при АИТ активировала биологические ресурсы, стимулировала адаптационные механизмы, что приводило к повышению реабилитационных возможностей пациента. Наши исследования показали, что ЭРЛ потенциирует действие тиреоидных гормонов, усиливая эффекты саногенеза.

Атравматическая эндоэкологическая реабилитация по Ю.М. Левину активизирует

основные пути детоксикации, способствует усилению выведения токсинов из межклеточного пространства и транспортировку их по лимфатической системе, оказывает прямое влияние на метаболические процессы. Метод может применяться в условиях стационара и на этапе амбулаторного лечения, но наиболее эффективно использование в условиях санаторно-курортных учреждений, так как санатории обычно располагаются в экологически благополучных местностях и имеют хорошую физиотерапевтическую и бальнеологическую базы.

Определение биологической составляющей реабилитационного потенциала обследуемого пациента позволяет прогнозировать течение заболевания, вероятность развития реакций на проводимые лечебные мероприятия и разрабатывать конкретные рекомендации по оптимизации применяемой терапии, включая медикаментозную и ЭРЛ.

Список литературы

1. Балаболкин М.И., Келбанова Е.М., Креминская В.М. Функциональная и клиническая тиреоидология: учеб. пособие. – М.: Медицина, 2007. – 816 с.

2. Эфферентная терапия в клинической практике: монография / Заривчацкий, М.Ф. Стяжкина, В.А. Ситников, М.В. Варганов, и др. – Пермь-Ижевск, 2009. – 240 с.

3. Курникова И.А. Способ оценки функциональных резервов организма: патент России № 2342900. 2009.

4. Левин Ю.М. Способ нормализации физиологического состояния по Левину: патент России №2131727. От 31.07.1996.

5. Левин Ю.М. Эндоэкологическая медицина. Наука и практика лечения и оздоровления в условиях экологического неблагополучия. – М.: ФГУП «Щербинская типография», 2002. – 135 с.

6. Левин Ю.М. Прорыв в эндоэкологическую медицину. – М.: Медицина, 2006. – 200 с.

7. Новый уровень лечения и оздоровления. Общеклиническая лимфология и эндоэкологическая медицина / Ю.М. Левин и др. – М., 2008. – 295 с.

8. Способ определения эндотоксикоза: патент России № 2249214.2003 / Соловьев А.А., Жижин Ф.С., Новоселов А.А., Ахметов Р.Ф., Старчиков С.В.

9. Фадеев В.В. (2004) Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых. Проблемы эндокринологии // Медицина. – 2004. – Т. 2. – С. 47–53.

Рецензенты:

Ситников В.А., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Росздрава», г. Ижевск;

Иванов Л.А., д.м.н., профессор кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Росздрава», г. Ижевск;

Ярославцев А.С., д.м.н., зав. кафедрой профессиональных гигиен медико-профилактического факультета ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 23.11.2011.

УДК 616.89-008.444.9(577.19):613.95

ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДРОСТКОВ С ДЕВИАНТНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

Гаврилова В.А., Аболонин А.Ф., Иванова С.А., Бохан Н.А.

Учреждение Российской академии медицинских наук «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения РАМН, Томск, e-mail: valia_as@mail.ru

В статье приводится анализ результатов исследования психологических особенностей и тиреоидных гормонов у подростков с девиантным поведением. В исследовании участвовали 33 юноши в возрасте 15,1 ± 1,21 год, все они состояли на учёте в комиссиях по делам несовершеннолетних в связи с агрессивным поведением. Для исследования психологических особенностей подростков использовался опросник Басса-Дарки, уровень гормонов в сыворотке крови определяли методом ИФА. Все подростки были разделены на две группы по значению индекса агрессивности. Подростки с высоким индексом агрессивности имели статистически достоверное повышение уровня ТТГ, а также более высокие значения шкал физическая и вербальная агрессия, обида, негативизм, раздражительность, вина, подозрительность по сравнению с подростками с более низким уровнем агрессии.

Ключевые слова: девиантное поведение, тиреоидные гормоны, агрессия

THYROID HORMONES AND PHSYCOLOGICAL CHARACTERISTICS IN TEENAGERS WITH DEVIANT BEHAVIOR

Gavrilova V.A., Abolonin A.F., Ivanova S.A., Bokhan N.A.

Institution of Russian Academy of Medical Sciences Mental Health Research Institute of Siberian Branch of RAMSc, Tomsk, e-mail: valia_as@mail.ru

According to literature data thyroid hormones may play a significant role in mental disorders and psychological desadaptation. This study aims to investigate psychological characteristics and serum levels of thyroid hormones in teenagers with deviant behavior. Group of 33 boys with deviant behavior was divided on two subgroups according to aggression level in Buss-Durkee Hostility Scale. Serum level of thyroid hormones was evaluated using ELISA method. Parametric and nonparametric tests were applied for statistical analysis. Results show that teenagers with high level of aggression have higher concentration of serum thyrotropin in comparison with less aggressive subgroup. High-aggressive boys also had a higher score in physical aggression, verbal aggression, anger, hostility, irritability, negativism, resentment, guilt. No differences in thyroxine, triiodothyronine and indirect aggression were found.

Keywords: deviant behavior, thyroid hormones, aggression

В современном мире все более актуальными становятся исследования, связанные с асоциальным поведением подростков. В условиях экономической нестабильности, когда происходит расслоение общества по материальному положению, изменяется качество жизни, возникают предпосылки для формирования агрессивных и антисоциальных действий. В последние годы отмечен рост распространенности в детско-подростковой среде деструктивных форм социального поведения и употребления психоактивных веществ [1]. Ряд авторов, подчеркивая увеличение количества тяжких преступлений, большое значение придают фактору агрессивности [3]. Наличие чрезвычайно высокой концентрации агрессии в обществе и отсутствие однозначного и адекватного научного определения этого сложного феномена делают проблему исследования агрессивного поведения одной из наиболее актуальных проблем современного мира, важной теоретической и практической задачей.

Одно из направлений исследования агрессии связано с изучением роли гормональных влияний на преступное и агрессивное поведение. Еще в 1928 году американский ученый М. Шлапп, изучавший эндокринную систему преступников, выяснил, что треть обследованных им заключенных страдают эмоциональной неустойчивостью, связанной с заболеваниями желез внутренней секреции. Гормоны щитовидной железы играют важную роль в психических расстройствах, процессах психической адаптации и дезадаптации [2, 4]. Показано, что, помимо участия в патогенезе депрессивных расстройств, тиреоидные гормоны могут быть связаны с криминальным поведением. Так, предполагается, что повышенный уровень трийодтиронина (Т3) и пониженный уровень тироксина (Т4) связаны с расстройствами личности и криминальностью [8]. В исследовании Stalenheim показано, что преступники-рецидивисты имеют повышенный уровень Т3 в сыворотке крови и пониженный уровень свободного Т4 по сравнению с нерецидивистами и контролем, а также уровень Т3 у рецидивистов коррелирует с расстройствами личности и агрессивными чертами личности [9]. В экспериментах на мышах показано, что введение 10 мкг тиреотропин-релизинг в мозг вызывает существенное снижение аффективной агрессии [6]. При исследо-

вании подростков с расстройствами поведения обнаружена связь между повышенным уровнем свободного трийодтиронина с беспокойностью и импульсивностью [5]. В исследовании Sinai C. et al. показана ассоциация повышенной агрессивности с низким соотношением Т3/Т4 у лиц, предпринимавших попытки суицида [10]. В то же время есть данные, что у мужчин, но не у женщин, наоборот, высокое соотношение Т3/Т4 стойко ассоциировано с высокими значениями агрессивности [10]. Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, в целом, роль тиреоидных гормонов в агрессии остается неясной.

Исходя из актуальности представленной выше проблематики, **целью** данного исследования стало определение уровня тироксина, трийодтиронина и тиреотропного гормона, оценка психологических особенностей агрессивного поведения у девиантных подростков.

Материалы и методы исследования

Нами была обследована группа несовершеннолетних правонарушителей, юношей в количестве 33 человека, чей средний возраст составил 15,1 ± 1,21 лет. Все они неоднократно задерживались в состоянии алкогольного опьянения, совершали правонарушения различной степени тяжести и были поставлены на учёт в комиссиях по делам несовершеннолетних в связи с агрессивным поведением. Психологическое исследование проводилось с использованием опросника Басса–Дарки, позволяющего оценивать различные формы проявления агрессивности. Все подростки были разделены на 2 группы по степени агрессивности: 1 группа – подростки с низким уровнем агрессивности (индекс агрессивности 12–21), $n = 18$, и 2 группа – подростки с высоким уровнем агрессивности (индекс агрессивности 22–31), $n = 15$. Для определения уровня гормонов в сыворотке крови использовался метод иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов фирмы «Вектор-Бест», результаты регистрировались на автоматическом спектрофотометре «Epoch» производства BioTek Instruments Inc., США. Статистический анализ результатов осуществлен с помощью пакета программ SPSS 11.0 для Windows. Для проверки на нормальность распределения использован критерий Шапиро-Вилка. Нормально распределенные данные представлены в виде среднее (m) ± ошибка среднего (M), для их сравнения использовался критерий Стьюдента. Данные, не подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде медианы (25–75 % квартили), такие данные сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской декларацией по правам человека.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анализа проявлений агрессивности на основе опросника Басса–Дарки представлен в табл. 1. Индекс агрессивности у подростков первой группы составил 19 (15–21) баллов, у подростков второй группы составил 27 (23–28) баллов. Показатель индекса агрессивности, на основе которого проведено разделение двух групп, складывается из значений баллов по шкалам физическая агрессия, вербальная агрессия и раздражение. Соответственно из таблицы видно, что показатели физической агрессии, вербальной агрессии и раздражения у подростков второй группы значительно превышают таковые у подростков первой группы. Кроме того, подростки с высоким индексом агрессивности также имеют более высокие значения по всем остальным шкалам, за исключением косвенной агрессии, различий в которой между исследуемыми группами выявлено не было.

Таблица 1

Результаты исследования по опроснику Басса–Дарки
(медиана (25 %квартиль–75 %квартиль), * – $p < 0,05$

	Подростки с низким индексом агрессивности, $n = 18$	Подростки с высоким индексом агрессивности, $n = 15$	Критерий Манна-Уитни	P
Физическая агрессия	6 (5–7)	9 (8,5–10)	46	0,0009*
Вербальная агрессия	8 (5–9)	10 (9–11)	62	0,007*
Косвенная агрессия	4,5 (3–6)	5 (3–6)	131	0,9
Негативизм	2 (2–3)	4 (4–5)	47,5	0,001*
Раздражительность	5 (4–6)	7 (7–8)	32,5	0,0000*
Вина	2,5 (1–4)	6 (4–7,5)	37,5	0,0002*
Обида	1,5 (1–4)	4 (4–5)	62	0,007*
Враждебность	10 (8–12)	14 (13–16)	40,5	0,0003*
Подозрительность	9 (6–9)	10 (9–11,5)	79,5	0,044*

Общий уровень агрессивности девиантных подростков составил 21 (18–25) балл, что достоверно не отличатся от нормативных показателей (21 ± 3). При этом индекс враждебности 12 (9–14) значительно превышает нормативные показатель 6,4 ± 3 бал-

ла (различия сохраняются и при разделении групп). По всей вероятности, высокая враждебность является общегрупповым свойством, отражением отрицательного отношения, недоверия и напряженности по отношению к окружающим, готовности к негативному реагированию в различных формах. В целом группы подростков с высоким и низким индексом агрессивности значительно различаются между собой. Высокие показатели физической агрессии свидетельствуют о том, что девиантные подростки с высоким индексом агрессивности более склонны разрешать конфликтные ситуации путём применения физической силы. Показатель «Вербальная агрессия» у девиантных подростков с высоким индексом агрессивности характеризует некоторую их эмоциональную несдержанность, «сгоряча» они высказывают то, что думают, используя крайние словесные выражения в крайне оскорбительной форме. Высокие показатели по шкале «Раздражительность» и «Негативизм» дают основание говорить о том, что подростки с высоким уровнем агрессивности даже при небольшом возбуждении проявляют резкую грубость с выраженностью негативных чувств и при этом они активно борются с установленными законами и нормами поведения. Повышенные показатели индексов «Обида» и «Подозрительность» указывают на убеждённость подростков в том, что им могут нанести вред, что вызывает у них чувство ненависти, затаенную обиду, а повышение значений индекса «Чувство вины» свидетельствуют об осознании неправильности собственных поступков, при этом, однако, подростки считают это приемлемым. Средний уровень выраженности «Косвенной агрессии» подтверждает, что агрессия у девиантных подростков имеет предметную направленность на конкретное лицо или обстоятельства. Показатель «Индекс враждебности» интегрально характеризующего отношение девиантных подростков к окружающим значительно превышает нормативные показатели, отражает крайне отрицательное отношение, как к людям, так и к событиям, происходящим вокруг них, недоверие и напряженность по отношению к окружающим, постоянный поиск негативных отрицательных моментов, ожидание подвоха, готовность к негативному реагированию в различных формах. О том, что внутренний негативизм, озлобленность и враждебность легко переходят в активные формы выражения агрессии, свидетельствуют высокие показатели «Индекса агрессивности».

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод, что высокий уровень враждебности и направленность агрессии на конкретный объект являются психологической особенностью девиантных подростков с высоким уровнем агрессивности. В то же время подростки с относительно низким уровнем агрессивности имеют меньшую выраженность индексов различных форм агрессии, особенно по показателям «Негативизм», «Обида» и «Чувство вины» и, таким образом, в меньшей степени склонны бороться против законов и правил, испытывать зависть и ненависть, угрызения совести и осознавать, что они действуют неправильно. Соответственно такие подростки более склонны к «пассивной агрессии», в меньшей степени реализуют агрессию через поведение. При этом они легко попадают в зависимость от референтной группы и совершают агрессивные действия под влиянием окружения.

В табл. 2 представлены результаты иммуноферментного определения концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови подростков с девиантным поведением.

Таблица 2

Уровень гормонов тироксина, трийодтиронина и тиреотропного гормона у исследуемых лиц ($m \pm M$), * – $p < 0,05$

	Подростки с низким индексом агрессивности, $n = 18$	Подростки с высоким индексом агрессивности, $n = 15$	Т-критерий Стьюдента	Критерий Манна-Уитни	p
Т3 общий, нмоль/л	2,16 ± 0,073	2,113 ± 0,076	0,92	-	0,363
Т4 свободный, пмоль/л	14,76 ± 0,33	14,43 ± 0,323	1,67	-	0,1
ТТГ, мМЕ/л	3,68 ± 0,44	5,28 ± 0,59	-	86	0,014*

Как видно из представленной таблицы, уровни гормонов в исследуемых группах не выходят за рамки физиологической нормы. У подростков с высоким индексом агрессивности уровень тиреотропного гормона оказался достоверно повышен по сравнению с группой подростков с низким индексом агрессивности.

Результаты исследования тиреоидных гормонов согласуются с данными Martin

Holtmann, которые обнаружили повышение ТТГ в группе детей с расстройствами поведения [7]. Авторы предполагают, что скрытый гипотиреоидизм играет существенную роль в развитии нарушений поведения у детей и подростков и в возможности развития у них в будущем биполярного расстройства. Однако необходимо отметить, что полученные нами различия слишком малы, чтобы делать вывод о наличии скрытого гипотиреодизма или возможной ассоциации повышенного уровня ТТГ с агрессивностью. Для повышения достоверности полученных результатов необходимы дополнительные исследования, расширение групп исследования и сравнение с группой здоровых волонтеров.

Заключение

Исследование показало, что подростки с девиантным поведением характеризуются высоким уровнем враждебности, направленностью агрессии на конкретные объекты в целом. При этом среди них можно выделить две группы: часть подростков имеет более высокий индекс агрессивности, склонны к быстрой реализации агрессивных тенденций, другая же часть более пассивна, такие подростки не склонны проявлять агрессию во вне, однако легко попадают под влияние группы, лидера. Выделенные группы различаются по уровню тиреотропного гормона, однако для верификации полученного результата требуется продолжение исследований.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ11-04-98054-р_Сибирь_а «Разработка научных основ технологии прогнозирования риска асоциального поведения в регионе Сибири».

Список литературы

1. Диагностика агрессивного поведения у несовершеннолетних правонарушителей–потребителей психоактивных веществ / А.Ф. Аболонин, И.А. Назарова, А.И. Мандель, С.И. Гусев // Клинические и реабилитационные аспекты экзогенно-органической патологии головного мозга: материалы научно-практ. конф. с междунар. участием. – Томск, Кемерово, 2006. – С. 22–27.

2. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией / Социальная и клиническая психиатрия – 2005. – Т. 15, № 1. – С. 89.

3. Дресвянников В.Л. Динамические и феноменологические особенности психогенно обусловленного агрессивного реагирования / В.Л. Дресвянников, А.И. Простяков // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – №2. – С. 119–121.

4. Нейрогормональные особенности психической дезадаптации на модели невротических расстройств / Л.А. Рядовая, Е.В. Гуткевич, С.А. Иванова, В.Я. Семке // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 5 – С. 29–33.

5. Dehydroepiandrosterone sulphate and corticotropin levels are high in young male patients with conduct disorder: comparisons for growth factors, thyroid and gonadal hormones / T.N. Dmitrieva, R.D. Oades, B.P. Hauffa, C. Eggers // Neuropsychobiology. – 2001. – №43(3) – P. 134–140.

6. Inhibition of affective aggression and dominance in rats after thyrotropin-releasing hormone (TRH) microinjection into the nucleus accumbens / O. Puciłowski, E. Trzaskowska, W. Kostowski, W. Wośko // Peptides. – 1988. – №9(3) – P. 539–543.

7. Severe affective and behavioral dysregulation in youth is associated with increased serum TSH / M. Holtmann, E. Duketis, K. Goth, L. Poustka, S. Boelte // Journal of Affective Disorders. – 121 (2010). – P. 184–188

8. Stalenheim E.G., von Knorring L., Wide L. Serum levels of thyroid hormones as biological markers in a Swedish forensic psychiatric population // Biological Psychiatry – 1998 – №43 – P. 755–761.

9. Stalenheim, E. G. Long-term validity of biological markers of psychopathy and criminal recidivism: follow-up 6–8 years after forensic psychiatric investigation // Psychiatry Research -2004. – № 121. – P. 281–291.

10. Thyroid hormones and personality traits in attempted suicide / C. Sinai, T. Hirvikoski, E.D. Vansvik, A.L. Nordström, et al.// Psychoneuroendocrinology. – 2009. – №34(10). – P. 1526–1532.

Рецензенты:

Аксенов М.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой психологии развития личности ТГПУ, г. Томск;

Горобец Л.Н., д.м.н., профессор, руководитель отделения психиатрической эндокринологии ФГУ «МНИИП» Минздравразвития России, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 27.10.2011.

УДК 616.378-008.64; 616.61-009

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОРРИГИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ЭНДОГЕННЫХ АНТИОКСИДАНТОВ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С.

УРАН Институт биомедицинских исследований ВНЦ РАН и Правительства РСО – Алания, Владикавказ, e-mail: elena_takoeva@mail.ru

Одним из патогенетических механизмов развития сосудистых осложнений сахарного диабета является изменение функции эндотелия, т.е. эндотелиальная дисфункция, в развитии которой центральное место занимает перекисное окисление липидов (ПОЛ) и продуцируемый ферментативным путем NO из L-аргинина с участием фермента L-арг-NO-синтазы (eNOS) (КФ 1.14.13.19) и обусловленное нарушением накопления ц.3,5-ГМФ в результате стимуляции оксидом азота растворимой гуанилатциклазы. Введение эндогенных антиоксидантов – коэнзима Q 10 и L- карнитина приводило к угнетению интенсивности перекисного окисления липидов, возрастала активность супероксиддисмутазы при одновременном снижении активности каталазы и церулоплазмина. Эти позитивные изменения между про- и антиоксидантными системами сопровождались повышением концентрации суммарных метаболитов оксида азота и микроциркуляторной гемодинамики – перфузии, т.е. жидкостного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет, перекисное окисление липидов, антиокислительная система, оксид азота, гемодинамика, антиоксиданты

SOME MECHANISMS OF THERAPEUTIC INFLUENCE OF ENDOGENOUS ANTIOXIDANTS ON METABOLIC AND HEMODYNAMIC INFRINGEMENTS AT EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Dzugkoyev S.G., Dzugkoyeva F.S.

ERAS Institute of Biomedical Research of RAS VSC and Government of RNO-Alania Vladikavkaz, e-mail: elena_takoeva@mail.ru

One of the pathogenetic mechanisms of development of vascular complications in diabetes mellitus is the change of function of an endothelium, i.e. – endothelial dysfunction. In its development the central place borrows lipid peroxidation (LPO) and NO, which is produced with participation of enzyme L-arg-NO-synthetase (eNOS) (CE 1.14.13.19) from L-arginin and caused by infringement of accumulation of c.3,5-GMP as a result of stimulation of soluble guanylat-cyclase by nitric oxide. The introduction of endogenous antioxidants – coenzyme Q 10 and L-carnitine led to oppression of intensity of lipids peroxidation, activity of superoxide-dismutase increased at simultaneous decrease in activity of catalase and hepatocuprein. These positive changes between pro-and antioxidant systems were accompanied by increase of concentration of total metabolites of nitric oxide and microcirculation hemodynamics – perfusion, i.e. a liquid exchange.

Keywords: diabetes mellitus, lipid peroxidation, antioxidizing system, nitric oxide, hemodynamic, antioxidants

Сахарному диабету свойственно генерализованное поражение всех звеньев системы кровообращения, проявляющееся в дегенеративные изменениях мелких артерий, вен, капилляров и именуемое микроангиопатией, а также поражение крупных и средних артериальных сосудов – макроангиопатии [1, 5]. Диабетические ангиопатии формируются на фоне усиленной липопероксидации, которая считается значимым патогенетическим механизмом локальных нарушений микрогемодинамики и атеросклеротического поражения магистральных артерий [2, 3]. Сосудистые осложнения сахарного диабета в клинике и эксперименте реализуются путем развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции, в патогенезе которой центральное место занимают ПОЛ, нарушение продукции NO и преобладающее вазоконстрикторное влияние на сосуды в результате угнетения растворимой ГЦ и образования ц.3,5-ГМФ [7]. Все вышеизложенное позволило предположить, что необходимой составляющей патогенетической терапии является испытание эндогенных протекторных систем, обладающих способностью индуцировать продукцию оксида азота (NO) и ингибировать свободно-радикальное окисление [4, 6].

Цель исследования. Изучить состояние биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции и характер гемодинамических изменений под влиянием антиоксидантов и гипоэнергетических веществ при экспериментальном сахарном диабете (ЭСД).

Материал и методы исследования

Исследование проведено на крысах-самцах линии Вистар одной возрастной группы, массой 220–250 г: интактных и с аллоксановым диабетом. Развитие диабета контролировали по уровню глюкозы крови, который определяли глюкозооксидазным методом, а концентрацию гликированного гемоглобина определяли колориметрически, используя тест-наборы фирмы «БиоХимМак». Животных бра-

ли в опыт по окончании остротоксического периода действия аллоксана, т.е. спустя 14 дней с момента развития ЭСД.

В эксперименте определяли интенсивность ПОЛ в мембранах эритроцитов, по концентрации конечного продукта – малонового диальдегида (МДА). О состоянии антиоксидантной системы судили по активности каталазы, супероксиддисмутазы и концентрации церулоплазмина в сыворотке крови. Содержание в плазме крови стабильных суммарных конечных метаболитов оксида азота (NO^{2-}, NO^{3-}, NOx) определяли, используя реактив Грисса. Макро- и микрогемодинамику исследовали ультразвуковым допплерографом у наркотизированных животных в 6 точках локации: брюшная аорта (БА), нижняя полая вена (НПВ), почечная артерия (ПАпр, ПАлев), микроциркуляторное звено. В каждой точке локации определяли M (средняя скорость, см/с), S (систолическая скорость, см/с), D (диастолическая скорость, см/с), Pi (пульсовой индекс, см/с) GD (градиент давления, мм.рт.ст) и рассчитывали RI (реографический индекс, у.ед).

Крысы были разбиты на следующие группы: контрольная группа – крысы с ЭСД без лечения; крысы с ЭСД + убихинон композитум, (коэнзим Q_{10}) в дозе 0,11 мкл/100 г веса животного в течение 30 дней; крысы с ЭСД, получавшие в течение 30 дней L-карнитин в дозе 25 мг/100 г веса. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel 2003. Результаты представлены в виде среднего значения (Mean) и ошибки среднего (SEM). Статистическую достоверность различий между двумя группами животных проверяли с помощью t-критерия Стьюдента. Уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$. Исследования проводили до и после лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные показали, что у крыс с экспериментальным сахарным диабетом на фоне развивающейся гипергликемии повышалось содержание гликированного гемоглобина (HbAlc) с 5,3 ± 0,81 % до 8,6 ± 0,71 % ($p < 0,001$). Нарушение обмена глюкозы сопровождалось статистически достоверным повышением концентрации МДА в мембранах эритроцитов, снижением активности СОД, возрастанием активности каталазы и концентрации церулоплазмина, то есть развитием окислительного стресса. В этих условиях у крыс с СД концентрация суммарных метаболитов NO в плазме крови оказалась более низкой, чем у контрольных животных. Эти изменения сопровождались повышением сосудистого тонуса и нарушениями микроциркуляции, о чем свидетельствовали реографические показатели, характеризующиеся более высокими значениями индекса Гослинга, повышением плотности сосудистой стенки (PI), индекса Пурсело (RI) отражающий общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) у животных с экспериментальным сахарным диабетом. Снижение средней (M) и систолической (S) скорости кровотока в сосудах микроциркуляторного русла отражало уменьшение скорости тканевого обмена (перфузии) и относились к ранним проявлениям сосудистых осложнений. В соответствии с нашими данными снижение средней скорости кровотока, повышение PI и RI сопровождались понижением содержания суммарных метаболитов NO в крови при ЭСД (табл. 1).

Для коррекции избыточного процесса ПОЛ, нарушений системы антиоксидантной защиты, сниженной концентрации оксида азота и гемодинамических изменений экспериментальным животным вводили соответственно убихинон-коэнзим Q_{10} и L-карнитин. Результаты свидетельствуют о существенном снижении концентрации МДА в крови под влиянием убихинона-коэнзима Q_{10} и L-карнитина. При сравнительном анализе результатов ингибирования ПОЛ наиболее эффективным оказался препарат, содержащий Q_{10}. Анализ данных состояния АОС показал, что достоверно возросла активность СОД в эритроцитах, а повышенные данные каталазы и церулоплазмина достоверно снизились, хотя активность каталазы по сравнению с контролем осталась повышенной, как проявление клеточной компенсаторной реакции. На фоне лечения в 2-х группах экспериментальных крыс с сахарным диабетом статистически достоверно повысилась концентрация оксида азота в сыворотке крови. При сравнивании результатов, полученных под влиянием убихинона-коэнзима Q_{10} и L-карнитина обнаружилось, что наиболее высокая концентрация NO, достигшая исходных контрольных значений, произошла на фоне убихинона-коэнзима Q_{10}.

Коррекция дисфункции эндотелия на фоне лечения в 2-х группах исследованных животных сопровождалась улучшением микроциркуляторной гемодинамики, что проявлялось повышением средней и систолической скоростей кровотока, снижением упруго-эластических свойств сосудов микроциркуляторного (плотности сосудистой стенки) и периферического сосудистого сопротивления. Эти гемодинамические изменения свидетельствуют о повышении процессов перфузии, обусловленном снижением сосудистого сопротивления – реографический индекс и повышением средней и систолической скоростей кровотока. При сравнительном анализе полученных данных наиболее эффективным оказался убихинон-композитум Q_{10} (см. табл. 1).

Проведен корреляционный анализ для выяснения эффективности действия антиоксидантов на процессы ПОЛ и ферменты АОЗ. Представленные данные во всех

3-х группах исследованных животных показали наличие прямой сильной корреляционной связи между концентрацией МДА и активностью каталазы ($r = +0,57$, $p < 0,001$) и церулоплазмина ($r = +0,52$, $p < 0,001$) и обратной связи между уровнем снижения концентрации МДА и повышением активности СОД в плазме крови ($r = –0,54$, $p < 0,001$). Одновременно происходило повышение концентрации NO и корреляционный анализ показал наличие отрицательной сильной связи соответственно под влиянием убихинона-коэнзима Q_{10}, и L-карнитина ($r = –0,59$; $r = –0,60$; $p < 0,001$).

Таблица 1

Динамика изменения показателей микрогемодинамики в норме при экспериментальном сахарном диабете и на фоне корригирующей терапии

Точка локации	M	S	D	PI	GD	RI
	Средняя скорость кровотока	Систолическая скорость кровотока	Диастолическая скорость кровотока	Индекс Гослинга	Градиент давления	Реографический индекс
	см/с				мм.рт.ст.	у.ед.
Контроль						
Перфузия	2,518	11,338	6,335	7,668	0,042	1,490
	± 0,076	± 0,264	± 0,168	± 0,250	± 0,001	± 0,036
На фоне экспериментального сахарного диабета						
Перфузия	2,137	10,48	6,25	9,504	0,04	1,572
	± 0,064	± 0,165	± 0,220	± 0,231	± 0,001	± 0,030
На фоне корригирующей терапии с убихинон-коэнзимом q_{10}						
Перфузия	$2,49^{2222)}$	$11,24^{222)}$	6,31	$7,89^{2222)}$	0,041	$1,50^{2)}$
	± 0,049	± 0,14	± 0,18	± 0,29	± 0,002	± 0,02
На фоне корригирующей терапии с *l*-карнитином						
Перфузия	2,25	10,78	5,84	$9,85^{1111)}$	0,04	$0,45^{1111)\,2222)}$
	± 0,15	± 0,17	± 0,23	± 0,12	± 0,001	± 0,02

Примечания:
$^{1111)} – p < 0,001$; $^{111)} – p < 0,01$; $^{11)} – p < 0,02$; $^{1)} – p < 0,05$ достоверность относительно контроля;
$^{2222)} – p < 0,001$; $^{222)} – p < 0,01$; $^{22)} – p < 0,02$; $^{2)} – p < 0,05$ достоверность относительно экспериментального сахарного диабета.

Таблица 2

Изменение биохимических показателей крови на фоне корригирующей терапии при ЭСД

Показатели	Контроль	ЭСД	ЭСД+ убихинон-коэнзим Q_{10}	ЭСД+L-карнитин
МДА (нмоль/мл) в эритроцитах	6,87 ± 0,45	$8,65 ± 0,47^{111)}$	$4,192 ± 0,072^{1)\,2222)}$	$4,28 ± 0,28^{1111)\,2222)}$
Активность СОД (ед) в сыворотке	2,55 ± 0,46	$1,45 ± 0,044^{22)}$	$2,092 ± 0,0794^{2222)}$	$1,942 ± 0,031^{2222)}$
Активность каталазы (мкат/л) в сыворотке	225,56 ± 29,09	$345,327 ± 3,316^{1111)}$	$329,5 ± 4,8^{111)\,222)}$	$302,63 ± 1,237^{111)\,2222)}$
Церулоплазмин мг/мл	338,667 ± 10,428	$376,6 ± 7,291^{111)}$	$285,791 ± 4,311^{1111)\,2222)}$	$274,744 ± 3,560^{1111)\,2222)}$
NOx, мкМ	51,069 ± 0,531	$32,54 ± 1,425^{1111)}$	$51,594 ± 1,8126^{2222)}$	$39,72 ± 1,268^{1111)\,222)}$

Примечания:
$^{1111)} – p < 0,001$; $^{111)} – p < 0,01$; $^{11)} – p < 0,02$; $^{1)} – p < 0,05$ достоверность относительно контроля;
$^{2222)} – p < 0,001$; $^{222)} – p < 0,01$; $^{22)} – p < 0,02$; $^{2)} – p < 0,05$ достоверность относительно экспериментального сахарного диабета.

Выводы

Таким образом, восстановление функции эндотелия вследствие угнетения интенсивности липопероксидации, возрастания активности ферментов антиокислительной системы и повышения концентрации суммарных метаболитов NO приводило к улучшению гемодинамических показателей, под влиянием препаратов: убихинон-коэнзима Q_{10} и L-карнитин. Наиболее эффективным оказался убихинон-коэнзим Q_{10}.

Список литературы

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Синтез оксида азота в эндотелии сосудов у больных СД 2-го типа // Клиническая медицина. – 2005. – №28. – С. 62–68.

2. Балаболкин М.И. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами а-липоевой кислоты // Проблемы эндокринологии. – 2005. – №3. – С. 22–33.

3. Волчегорский И.А. Влияние эмоксипина, реамберина и мексидола на нейропатическую симптоматику и систолическую функцию миокарда левого желудочка у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы // Терапевтический архив. – 2005. – №10. – С. 10–15.

4. Строков И.А., Лаврова И.Н., Моргоева Ф.Э. Антиоксидантная терапия полиневропатии и ретинопатии у больных СД 2-го типа // Мед.Инфа. – 2007. – С. 1–9.

5. Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и России // Сахарный диабет. – 2001. – №3 (12). – С. 2–6.

6. Fchedre KT, Huang RQ, Dibas Aetal // Invest ophthalmol. – 2008. – Vis.Sci, 49(11). – P. 4993–5002.

7. West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. Diabet Med. – 2000. – №17. – P. 171–80.

Рецензенты:

Брин В.Б., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии ГОУ ВПО СОГМА Росздрава, г. Владикавказ;

Джиоев И.Г., д.м.н., профессор, заведующий ЦНИЛ ГОУ ВПО СОГМА Росздрава, г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 11.11.2011.

УДК: [616.34-076:616.98-053.2]:579

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДОМИНАНТНЫХ И АССОЦИАТИВНЫХ МИКРОСИМБИОНТОВ КИШЕЧНИКА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Захарова Ю.В., Сухих А.С., Марковская А.А.

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, e-mail: yvz@bk.ru

Оптимизация принципов коррекции микроэкологических нарушений кишечника у ВИЧ-инфицированных детей. Материалы и методы: В работе использованы 378 штаммов, изолированных из кишечника 68 ВИЧ-инфицированных детей. Были изучены факторы колонизации доминантной микрофлоры, вирулентность у микросимбионтов из минорных ассоциаций и взаимодействие между микроорганизмами. Результаты. Установлено, что снижение уровня доминантной микрофлоры было связано с их низкой адгезивной и антагонистической активностью. У Bifidobacterim breve отмечали наличие прооксидантных свойств. Enterococcus faecalis от ВИЧ-инфицированных детей характеризовались наличием гемолитической и липазной активности. Условно-патогенные бактерии формировали ассоциации с Candida spp. В ассоциациях симбионты высоко экспрессировали факторы вирулентности. При коррекции микроэкологических нарушений кишечника у ВИЧ-инфицированных детей рекомендовано элиминировать бактериально-грибковые ассоциации, а также использовать монокомпонентные пробиотики и антиоксиданты.

Ключевые слова: ВИЧ-инфицированные дети, ассоциативный симбиоз, адгезия, колонизация, антагонизм, факторы вирулентности

BIOLOGICAL PROPERTIES OF DOMINANT AND ASSOCIATIVE MICROSYMBIONTS OF THE INTESTINE HIV- INFECTION CHILDREN

Zakharova J.V., Sukhikh A.S., Markovskaya A.A.

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, e-mail: yvz@bk.ru

Optimization principle of correction microecological disturbansis of intestine in HIV-infection children. Materials and methods. 378 strains isolated from intestine of 68 HIV-infection children were used for the study. Factors of colonization in dominant microflora, virulent factors in minor associative microsymbionts and interactions between microorganisms were determined. Results. It is revealed that the reduce level of dominant microflora in intestine correlated with low adhesive and antagonism activity was shown. Prooxidant properties Bifidobacteriun breve was established. Enterococcus faecalis from HIV-infection children was characterized haemolytical and lipases activity. Opportunistic bacteria formed association with Candida spp. In association symbionts factors of virulent were high expressioned. Elimination of fungi-bacterial association, monocomponents probiotics, antioxidant for correction intestinal microecological disturbansis in HIV-children were recommended.

Keywords: HIV-infection children, associative symbiosis, adhesive, colonization, antagonism, factors of virulent

Симбиотические ассоциации – это форма существования микрофлоры в экологических нишах тела человека. Самым многочисленным как по числу видов, так и в количественном отношении является ассоциативный симбиоз толстого кишечника. Доминантная микрофлора оказывает мутуалистическое влияние на организм хозяина (макросимбионта), включение же в этот симбиоз условно-патогенных микроорганизмов (ассоциативных микросимбионтов) может иметь разные последствия для макроорганизма. Это связано с тем, что межмикробные взаимодействия внутри ассоциаций – от синергизма до антагонизма – могут изменять биологические свойства микробов, что нередко является патогенетической основой формирования эндогенных инфекций [1, 2]. В связи с этим предупреждение микроэкологических нарушений на основе приема пробиотических препаратов, как способ снижения риска развития инфекционных осложнений эндогенного генеза у иммунокомпромиссных пациентов широко используют в различных областях медицинской практики. Применяемые средства коррекции микрофлоры, а точнее заместительная терапия пробиотиками с целью создания временного микробиоценоза, иногда не приносят ожидаемых результатов [6]. Связано это с тем, что используемые подходы в коррекции часто не учитывают особенностей микроорганизмов, формирующих микробиоценоз и их взаимоотношений друг с другом. Очевидным является необходимость в дифференцированном выборе принципов и средств для коррекции микрофлоры кишечника у ВИЧ-инфицированных детей с учетом патогенетических особенностей развития дисбиотических состояний и биологических свойств микробов.

Цель исследования – оптимизация принципов коррекции микроэкологических нарушений кишечника у ВИЧ-инфицированных детей.

Материалы и методы исследования

Исследование было построено по типу «случай-контроль». В опытную группу вошли 68 детей с ВИЧ-инфекцией (II–III стадия), средний возраст которых составил 2,3 ± 0,2 года. Группа сравнения включала 45 ВИЧ-негативных относительно здоро-

вых детей. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Объектом исследования были 378 микроорганизмов, выделенных из содержимого толстой кишки детей с ВИЧ-инфекцией и 223 штамма от детей группы сравнения.

Исследование кишечного микробиоценоза проводили с помощью количественного бактериологического метода. Для выделения облигатно-анаэробных бактерий применяли анаэростаты (BBL, США) и газогенерирующие пакеты (НПО «Новое дело», Санкт-Петербург). Идентификацию бактерий и грибов осуществляли с использованием коммерческих тест систем ANAERO-TEST 23 (Lachema, Чехия), ПБДС (Нижний Новгород), STREPTO-TEST 16 (Lachema, Чехия), AUXOCOLOR (BioRad, Франция), СИБ для энтеробактерий набор № 2 (НПО «Микроген», Нижний-Новгород). Интерпретацию результатов исследования кишечного микробиоценоза вели согласно региональным значениям нормы [3].

Адгезивные свойства микроорганизмов изучали согласно методике В.И. Брилиса [4]. Микроорганизмы считали неадгезивными при ИАМ ≤ 1,75; низкоадгезивными – от 1,76 до 2,5; среднеадгезивными – от 2,51 до 4,0 и высокоадгезивными при ИАМ ≥ 4,0.

Активность кислотообразования бифидобактерий и лактобацилл определяли титрометрическим методом. С этой целью к суточным культурам бактерий, выращенных на элективных жидких питательных средах, добавляли по 2 капли индикатора фенол-фталеина и титровали 0,1 н NaOH. Количество щелочи, пошедшей на титрование, соответствует количеству образуемой кислоты в 5 мл культуральной жидкости. Окончательный результат выражали в градусах Тернера: $T^0 = A \cdot K \times 20$, где А-количество 0,1 н щелочи, пошедшее на титрование 5 мл исследуемой жидкости, К-поправка к титру, определяемая при титровании 0,1 н раствора щелочи 0,1 н янтарной кислотой, T^0 – величина, выражающая количество 0,1 н щелочи, пошедшей на титрование 100 мл исследуемого образца.

Антагонистическую активность микроорганизмов определяли методом перпендикулярных штрихов на плотной питательной среде. На чашку с плотной питательной средой петлей 2 мм наносили полоску культуры бактерий и инкубировали 24–48 часов с учетом типа дыхания. Далее к выросшей культуре подсевали участников ассоциаций, предварительно выращенных на скошенном мясо-пептонном агаре в течение 18 часов. Посев производили петлей диаметром 1 мм в направлении от зоны роста изучаемых бактерий, не касаясь ее и перпендикулярно ей. Чашки инкубировали при температуре 37 С 24 часа. Учет результатов вели по величине зоны отсутствия роста микроба-ассоцианта в мм.

Липолитическую и ДНКазную активность условно-патогенных бактерий и грибов исследовали методом посева на Trybuthirit Base Agar (HiMedia) и DNA Base Agar (HiMedia). Изучение гемолитической активности микроорганизмов проводили на МПА с добавлением эритроцитов человека.

Определение антиоксидантной активности бифидобактерий проводили по методике И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили [5].

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Statistica (версия 6.1 лицензионное соглашение BXXR 006BO92218 FAN 11). Статистическая обработка информации строилась с учетом характера распределения данных, которое не соответствовало нормальному. Характер распределения переменных величин в рассматриваемой совокупности определяли с помощью построения гистограмм.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным литературы, среди доминантных симбионтов в кишечном микробиоценозе чаще встречаются бифидобактерии и лактобациллы, основной функцией которых является формирование колонизационной резистентности [2, 6]. В свою очередь колонизационная резистентность поддерживается многочисленными механизмами, в том числе адгезивной активностью, способностью колонизировать биотоп, вступать в антагонизм с ассоциативными микросимбионтами. Установлено, что среди бифидобактерий, выделенных от детей с ВИЧ-инфекцией, преобладали штаммы со средней или низкой адгезивной активностью, доля которых в структуре бифидофлоры составила 81,2 %. В группе сравнения таковых культур было только 44,4 %, т.е. 55,6 % проявляли высокую способность к адгезии. Отмечали различия в видовом составе бифидобактерий. У детей с ВИЧ-инфекцией были идентифицированы следующие виды: Bifidobacterium breve (32,7 %), B. longum (31,1 %), B. dentium (15,5 %), B. bifidum (13,1 %), B. adolestentis (7,6 %). В группе сравнения структура бифидофлоры была иная – доминировали B. bifidum (48,2 %) и B. longum (44,6 %), у некоторых ВИЧ-негативных детей выделяли B. adolescentis (7,2 %).

Среди лактобацилл от детей с ВИЧ-инфекцией 51,2 % штаммов были отнесены к микроорганизмам со средней адгезивной активностью, а 44,6 % – к низкоадгезивным, на высокоадгезивные культуры приходилось не более 4,2 %. В группе сравнения среди лактофлоры преобладали также сренеадгезивные бактерии (48,7 %), однако доля высокоадгезивных штаммов была достоверно выше (46,4 %, $p = 0,00$). Преобладание среднеадгезивной активности у данных анаэробов обусловливает у ВИЧ-инфицированных детей низкий популяционный уровень бифидобактерий (7,5 lg КОЕ/г) и лактобацилл (6,3 lg КОЕ/г), при 8,9 lg КОЕ/г и 8,1 lg КОЕ/г соответственно у детей группы сравнения.

Существенную роль в поддержании колонизационной резистентности играет также антагонистическая активность доминантной микрофлоры [6]. Было установлено, что бифидофлора у детей с ВИЧ-инфекцией чаще проявляет антагонизм по отношению к факультативно-анаэробной индигенной микрофлоре – к Escherichia coli

lac+ (38 на 100 штаммов) и Enterococcus faecalis (24 на 100 штаммов). Это свидетельствует об ослаблении распространения регулирующей функции бифидофлоры у ВИЧ-инфицированных детей на всех представителей кишечного микробиоценоза и сохранении ее только в отношении индигенных представителей, что, вероятно, связано с низкой кислотообразующей активностью данных микросимбионтов, которая в среднем составила 58,24° Т. У детей из группы сравнения активность кислотообразования бифидобактерий была в 1,5 раза выше (p = 0,06), а антагонистические взаимоотношения формировались с Klebsiella spp. (42 на 100 культур) Staphylococcus spp. (36,4 на 100 культур), E. coli lac + (23,3 на 100 культур). Появление в литературе данных об антиоксидантных свойствах доминантных микросимбионтов [2, 6] предопределило изучение данного признака у бифидофлоры, выделенной от ВИЧ-позитивных детей. В опытах in vitro было установлено, что B.breve обладали прооксидантными свойствами, которые усиливались пропорционально длительности инкубирования бактерий. Все остальные виды бифидофлоры характеризовались наличием антиоксидантной активности, в большей степени выраженной у B. bifidum и B. longum. Так как в структруре бифидофлоры у ВИЧ-инфицированных детей преобладали B. breve, а доля B. bifidum была достаточно низкой, то это позволяет предполагать накопление у таких детей токсических форм кислорода, что предопределяет необходимость проведения у них антиоксидантной терапии.

Лактобациллы как у детей основной группы, так и у детей группы сравнения обладали выраженной способностью к антагонизму, так как распространенность этого признака достигала 88 и 91 на 100 культур соответственно. Способность к кислотообразованию была выше у лактофлоры от здоровых детей и составила 97,6° Т, против 86,7° Т у детей с ВИЧ-инфекцией. Антагонистическая активность лактобацилл у детей основной группы была выражена в отношении условно-патогенных микросимбионтов: Candida albicans (21 на 100 культур), Staphylococcus spp (19 на 100 культур), Klebsiella spp (16 на 100 культур лактобацилл). Таким образом, у детей с ВИЧ-инфекцией регуляция числа условно-патогенных бактерий в кишечном биотопе осуществляется в основном лактобациллами.

Дефицит анаэробной части доминантных микросимбионтов у детей с ВИЧ-инфекцией компенсируется высоким количественным уровнем типичных кишечных палочек (8,2 lg КОЕ/г), тогда как у детей группы сравнения их титр был ниже (7,8 lg КОЕ/г). Однако в популяции Escherichia coli lac+, выделенных от детей основной группы, преобладали низкоадгезивные штаммы, доля которых составила 53%. Средней адгезивной активностью обладали 32,4% штаммов, на высокоадгезивные эшерихии приходилось только 14,6% культур. У детей группы сравнения 38,2% штаммов типичных кишечных палочек были отнесены к высокоадгезиным (p = 0,03), 44,6% к среднеадгезивным бактериям. Доля низкоадгезивных культур не превышала 17,2% (p = 0,00). Распространенность антагонизма к условно-патогенной микрофлоре среди эшерихий, выделенных от детей с ВИЧ-инфекцией составила только 6,7 на 100 культур, от здоровых – 25,6 на 100 культур. Указанные характеристики микрофлоры при ВИЧ-инфекции, не позволяют типичным кишечным палочкам адекватно обеспечивать колонизационную резистентность, даже если их количественный уровень достаточно высок, что свидетельствует о специализации у микроорганизмов выполняемых в биотопе функций.

По данным литературы, к доминантным микросимбионтам, помимо бифидобактерий, лактобацилл и типичных кишечных палочек, относят Enterococcus faecalis [6]. Интенсивность колонизации слизистой кишечника данными бактериями у детей основной группы составила 6,5 lg КОЕ/г, против 7,5 lg КОЕ/г у детей группы сравнения, что свидетельствует о недостаточном популяционном уровне энтерококков в биоценозе ВИЧ-инфицированных детей. Фекальные энтерококки, изолированные из толстой кишки ВИЧ-инфицированных детей, не обладали антагонизмом по отношению к другим представителям микробиоценоза, но среди них были выявлены штаммы, проявляющие липолитическую и гемолитическую активность, распространенность признаков составила 26,5 и 34,5 на 100 культур соответственно. Среди энтерококков от детей группы сравнения гемолитических штаммов обнаружено не было, тогда, как распространенность липолитической активности была статистически ниже, чем в основной группе и составила 9,8 на 100 культур (p = 0,00). В связи с этим фекальные энтерококки у детей с ВИЧ-инфекцией можно позиционировать как ассоциативных микросимбионтов, которые могут играть этиологическую роль в возникновении гнойно-воспалительных процессов.

При изучении ассоциативных микросимбионтов у детей основной группы была

установлена высокая распространенность бактериально-грибковых ассоциаций (66,1 из 100 ВИЧ-инфицированных детей). Среди детей группы сравнения ассоциации грибов и бактерий встречались реже (28 на 100 относительно здоровых детей). При этом у ВИЧ-инфицированных пациентов наибольшую распространенность имели трех- и четырехкомпонентные ассоциации грибов рода Candida и условно-патогенных бактерий (35,7 и 10,7 на 100 детей). У детей группы сравнения грибы Candida встречались не только в ассоциациях (28,4 на 100 здоровых детей), но и в монокультурах (31,4 на 100 здоровых детей).

При изучении количественного уровня условно-патогенной микрофлоры было установлено, что содержание стафилококков в кишечнике детей с ВИЧ-инфекцией в среднем составило 3,5 lg КОЕ/г, грибов рода Candida 4,1 lg КОЕ/г, условно-патогенных энтеробактерий – 6,96 lg КОЕ/г, актиномицетов 7,2 lg КОЕ/г. У детей группы сравнения количественный уровень грибов Candida spp. в ассоциациях не отличался от такового при ВИЧ-инфекции (3,9 lg КОЕ/г), тогда как в монокультурах титр данных эукариот достигал только 2,2 lg КОЕ/г. Интенсивность колонизации кишечника детей группы сравнения стафилококками и условно-патогенными энтеробактериями была ниже, чем в основной группе и составила 3 lg КОЕ/г и 5,2 lg КОЕ/г.

Было установлено, что микроорганизмы, входящие в состав ассоциаций, как у ВИЧ-инфицированных детей, так и у относительно здоровых детей не проявляют друг к другу антагонистических взаимоотношений, более того дрожжевые грибы рода Candida потенциируют рост клебсиелл. Серия опытов по совместному культивированию K.pneumoniae и C.albicans показала, что в течение 2 часов количество клебсиелл после инкубирования с грибами достигает 8 lg КОЕ/г, тогда как в контроле (монокультура Klebsiella spp.) для достижения такого количественного уровня требуется 6 часов.

Бактерии, входящие в состав минорных ассоциаций ВИЧ-инфицированных детей, проявляли антагонизм по отношению к доминантной микрофлоре. В антагонистические взаимоотношения с типичной кишечной палочкой вступали гемолизинпродуцирующие эшерихии (распространенность признака составила 18,2 на 100 культур), а с фекальными энтерококками разные виды стафилококков, входящих в ассоциации (22,2 на 100 культур). Распространение антагонизма среди ассоциативных микросимбионтов по отношению к доминантным бактериям у детей группы сравнения составило только 8,9 на 100 культур.

Формирование ассоциативных сожительств микроорганизмов способствует не только поддержанию определенного популяционного уровня условно-патогенных бактерий, но и более высокой экспрессии факторов вирулентности у отдельных представителей. Так, распространенность ДНКазной, липазной и гемолитической активности среди стафилококков в ассоциациях у ВИЧ-позитивных детей составила 27,78; 80,56 и 88,89 на 100 культур соответственно. Если стафилококки были выделены от детей группы сравнения, то распространенность ДНКазной и липазной активности не превышала 10,34 и 35,6 на 100 культур соответственно, а гемолитической – 28,56 на 100 штаммов (p = 0,02).

У грибов рода Candida, выделенных из ассоциаций у детей основной группы, распространенность гемолитической и липазной активности составила 39,29 и 71,43 на 100 культур соответственно. Микромицеты, выделяемые в монокультурах от детей группы сравнения характеризовались наличием только липазной активности, распространенность, которой не превышала 32,3 на 100 культур.

Выводы

1. У детей с иммунодефицитами, развившимися при ВИЧ-инфекции, установлено нарушение колонизационной резистентности кишечника за счет снижения способности бифидобактерий и лактобацилл к адгезии и колонизации данного биотопа. Нарушение продукции органических кислот, как основного фактора антагонизма доминантной микрофлоры, обусловливает формирование многокомпонентных бактериально-грибковых ассоциаций. В состав ассоциаций, независимо от числа участников, входят грибы рода Candida spp.

2. Микробы-ассоцианты вступают в антагонизм с доминантными симбионтами и вызывают их интерференцию (вытеснение) из биотопа. Межбактериальные взаимодействия по типу нейтрализма или синергизма внутри ассоциаций способствуют тому, что условно-патогенные микроорганизмы достигают высокого популяционного уровня и начинают экспрессировать факторы вирулентности, имеющие патогенетическое значение в формировании дисфункции слизистой кишечника.

3. Для снижения риска развития эндогенных бактериально-грибковых инфекций

у ВИЧ-инфицированных детей необходимо проводить своевременную коррекцию микробиоценоза толстой кишки, которую необходимо вести в двух направлениях:

•. устранение ассоциативных микробных сообществ;

•. нормализация количества и функций доминантных микросимбионтов.

Практические рекомендации:

1. Для коррекции микроэкологических нарушений у детей с иммунодефицитами не целесообразно применять комбинированные пробиотики, в состав которых входят энтерококки, так как в составе симбиоза у этих детей они ведут себя, как микробы-ассоцианты, проявляющие вирулентные свойства.

2. При выборе пробиотика предпочтение следует отдавать монокомпонентным препаратам на основе B.bifidum с выраженными антагонистическими свойствами по отношению к условно-патогенным микроорганизмам.

3. Для устранения ассоциаций микросимбионтов у ВИЧ-позитивных детей первоочередным является элиминация грибов рода Candida, что позволит снизить темпы размножения условно-патогенных энтеробактерий.

4. В комплекс мероприятий по коррекции микроэкологических нарушений у детей с ВИЧ-инфекцией целесообразно вводить антиоксиданты.

Работа выполнена на средства Гранта Президента РФ МК-971.2010.7.

Список литературы

1. Бондаренко В.М. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации / В.М. Бондаренко, Е.В. Рябиченко // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 1. – С. 92–100.

2. Бухарин О.В. Инфекция – модельная система ассоциативного симбиоза // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – № 1. – С. 83–86.

3. Возрастные особенности микробиоценоза кишечника у жителей г. Кемерова / Л.А. Леванова, В.А. Алешкин, А.А. Воробьев и др. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. – № 3. – С. 72–75.

4. Методика изучения адгезивных процессов микроорганизмов / В.И. Брилис, Т.А. Брилине, Х.П. Ленцнер и др.// Лабораторное дело. – 1986. – № 4. – С. 9–12.

5. Современные методы в биохимии: под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – 66 с.

6. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание: в 3–х т. – М.: Грань, 2001.

Рецензенты:

Галактионова Л.П., д.б.н., профессор ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» » Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Барнаул;

Лисаченко Г.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 27.10.2011.

УДК 612.111

ИССЛЕДОВАНИЕ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ДО НАЧАЛА ЛЕГОЧНОГО ДЫХАНИЯ

[1]Иржак Л.И., [2]Потапова Т.А., [3]Жадова О.И.

[1]ГОУ ВПО «Сыктывкарский государственный университет», Сыктывкар, e-mail: irzhak@syktsu.ru;
[2]Коми филиал ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия Росздрава», Сыктывкар, e-mail: potapova-tanja@rambler.ru;
[3]ГОУ ВПО «Сыктывкарский государственный университет», Сыктывкар, e-mail: kosy@mail.ru

Исследование фундаментальных закономерностей оксигенации крови необходимо для разработки проблем адаптации на всех этапах онтогенеза, особенно в периоде новорожденности. Встреча с новой средой еще до начала легочного дыхания означает для организма ребенка серьезное испытание, результаты которого зависят от уровня его здоровья к моменту появления на свет [3], степени оксигенации крови и состояния ее буферных систем [2]. Ребенок до рождения находится в условиях ограниченного обеспечения кислородом, не препятствующих органогенезу, пока нормально функционирует система «мать-плод», фето-плацентарный комплекс. Нарушения работы этих систем приводят, в частности, к внутриутробной гипоксии плода, относящейся к числу наиболее распространенных видов перинатальной патологии [1,4]. Определение газов крови из сосудов пуповины ребенка при рождении рассматривается как удовлетворительный показатель уровня оксигенации плода к моменту рождения [5]. В условиях Перинатального центра Республики Коми (г.Сыктывкар) обследованы новорожденные дети разного уровня здоровья: без признаков патологии (группа 1, $n = 61$) и дети с диагнозом «внутриутробная гипоксия плода» (группа 2, $n = 30$). Все дети доношены, роды срочные. После выхода ребенка из родовых путей брались пробы артериальной и венозной крови из сосудов пуповины в течение 15–25 с до первого вдоха ребенка. Масса тела детей из группы 1 – 3439,8 ± 51,5 г, рост 51,3 ± 0,2 см. У детей из группы 2 – 3542,5 ± 105,2 г и 51,5 ± 0,5 см соответственно. До начала легочного дыхания артериальное sO2 было на уровне 58,0 ± 1,9%, венозного 32,7 ± 1,8% в группе 1. У детей из группы 2 – 39,9 ± 3,5% и 20,1 ± 1,6% соответственно. Коэффициенты корреляции между sO2 и H+ составили -0,50 в артериальной и –0,30 в венозной крови детей из группы 1 и соответственно –0,71 и –0,43 в крови детей из группы 2. Артерио-венозные различия соотношений между sO2 и H+ у детей без признаков патологии и детей с диагнозом «внутриутробная гипоксия плода» обусловлены особенностями буферных свойств их крови.

Ключевые слова: адаптация, гипоксия, новорожденные дети, оксигенация крови, H^+

BLOOD OXYGENATION ANALISYS IN THE NEW – BORN CHILDREN BEFORE THEIR LUNG BREATH BEGINNING

[1]Irzhak L.I., [2]Potapova T.A., [3]Zhadova O.I.

[1]Syktyvkar State University, Syktyvkar, e-mail: irzhak@syktsy.ru;
[2]Komi branch of the Kirov State Medical Academy, Syktyvkar, e-mail: potapova-tanja@rambler.ru;
[3]Syktyvkar State University, Syktyvkar, e-mail: kosy@mail.ru

Investigations of fundamental laws of blood oxygenation are important to the adaptation theory for all periods of ontogenesis and especially for newborn period. First contacts with new environment yet before lung breath begins are serious trial for child. Results depend upon its health at the moment of birth [3], oxygenation blood degree and buffer systems [2]. Before birth any child lives at the restricted oxygen spply conditions, which do not disturb normal development until the system «mother-fetus» and feto-placental complex normally work. Disturbances of the functioning of theese systems are accompanied by, in particularly, intrauterine fetus hypoxia, which is mostly wide spreading perinatal pathology [1,4]. Determinations of blood gas level from umbilical cord vessels in the newborn children are considered as satisfactory index of oxygenation level before the birth [5]. At Perinatal Center of the Komi Republic (city Syktyvkar) newborn children at different health state were observed: group 1 – without pathology ($n = 61$), group 2 – with diagnosis «intrauterine fetus hypoxia» ($n = 30$). All children are delivered in term. At the moment the child is born arterial and venous blood specimens from umbilical cord vessels for a period 15–25 s before lung breath begins were taken. Children's body weight was 3439,8 ± 51,5 g, lenght 51,3 ± 0,2 cm (group 1) and 3542,5 ± 105,2 g and 51,5 ± 0,5 (group 2) accordingly. Before lung breath beginning arterial sO2 was 58,0 ± 1,9%, venous sO2 31,7 ± 1,8% (group 1). Results in group 2 are 39,9 ± 3,5% and 20,1 ± 1,6% accordingly. Correlation coefficients between sO2 and H+ were –0,50 (arterial) and –0,30 (venous blood) in group 1. Correspondingly –0,71 and –0,43 in group 2. Arterio-venous differences between sO2 and H+ correlations in children without pathology and in children with diagnosis «intrauterine fetus hypoxia» by their blood buffer peculiarities are explained.

Keywords: adaptation, hypoxia, new-born children, blood oxygenation, H^+

Цель исследования: определить зависимость насыщения кислородом от концентрации H^+ в артериальной и венозной крови новорожденных детей разного уровня здоровья.

Материалы и методы исследования

В условиях Перинатального центра Республики Коми обследованы новорожденные дети разного уровня здоровья: без признаков патологии (группа 1, $n = 61$) и с диагнозом «внутриутробная гипоксия плода» (ВГП), (группа 2, $n = 30$). Все дети доношены, роды срочные. Масса тела и рост приведены в таблице. После выхода ребенка из родовых путей брали пробы артериальной и венозной крови из сосудов пуповины в течение 15–25 с до первого вдоха ребенка. Показатели крови (sO_2, pH) исследовали на биохимическом анализаторе RapidLab (фирмы Bayer Англия). Концентрацию H^+ рассчитывали по фор-

муле $H^+ = 10^{-pH}$. Статистическую обработку данных проводили методами параметрической и непараметрической статистики на персональном компьютере с применением пакета программ Excel (Microsoft Offis, 2003) с применением *t* критерия Стьюдента. Результаты обозначали как среднее (x), ошибка средней (m_x) и стандартное отклонение (σ). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Газотранспортные свойства крови обеспечивают жизнедеятельность организма на всех этапах онтогенеза, что в особенности существенно для критических периодов развития, к числу которых относится период новорожденности. До момента рождения ребенок находится в условиях ограниченного обеспечения кислородом, не препятствующих органогенезу, пока нормально функционирует система «мать-плод», фето-плацентарный комплекс. Нарушения нормальной работы этих систем приводят, в частности, к ВГП, относящейся к числу наиболее распространенных видов перинатальной патологии [1, 4].

Хотя при рождении ребенок испытывает действие родового стресса, влияние ряда факторов новой среды, тем не менее, до начала легочного дыхания в крови новорожденного сохраняются свидетельства адаптации к ограниченным условиям обеспечения кислородом [3, 4].

Определение газов крови из сосудов пуповины детей при рождении рассматривается как удовлетворительный показатель уровня оксигенации плода к моменту рождения [5]. Исследование зависимости sO_2 от H^+ в крови новорожденных детей разного уровня здоровья представляется весьма актуальным в свете важнейших проблем фундаментальной и клинической физиологии. Оценка резервов адаптации организма человека в раннем онтогенезе на основе физиологических характеристик системы крови в новейшей литературе практически отсутствует.

Результаты выполненных нами анализов представлены в таблице и на рисунке.

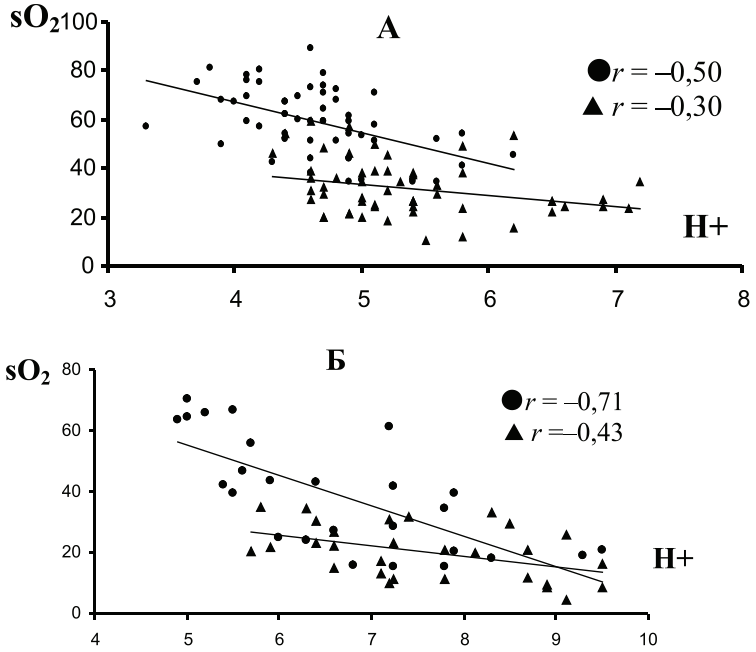
Масса тела, рост и показатели артериальной (А) и венозной крови (В) новорожденных детей из групп 1 и 2

Показатели / Статистика	Масса тела, г	Рост, см	Гемоглобин, г/л		pH, ед		H^+, нэкв·10^{-8}/л		sO_2, %	
			А	В	А	В	А	В	А	В
Группа 1										
x	3439,8	51,3	155,5	153,6	7,33	7,28	4,7	5,5	58,0	32,7
m_x	51,5	0,2	2,3	2,1	0,01	0,01	0,1	0,1	1,9	1,8
σ	402,0	1,7	17,4	15,8	0,05	0,06	0,5	0,7	14,4	13,5
n	61	61	61	61	59	60	59	60	58	56
Группа 2										
x	3542,5	51,4	147,9	146,6	7,18	7,12	6,7	7,7	39,9	20,1
m_x	105,7	0,5	3,6	4,0	0,02	0,01	0,3	0,3	3,5	1,6
σ	549,3	2,6	18,9	21,7	0,08	0,07	1,3	1,5	18,1	8,8
n	27	27	30	30	26	30	26	30	27	30

Масса и длина тела обследованных детей в среднем и по величине индивидуальной изменчивости одинаковы в обеих группах. В то же время отчетливо выражены различия по функциональным показателям крови. По сравнению с детьми из группы 1, без признаков патологии, в крови детей из группы 2, с диагнозом ВГП, выражены ацидоз и в 1,5–1,7 раза меньшая степень оксигенации (таблица). Различия достоверны ($p < 0,001$).

При диагнозе ВГП проявляется в среднем более высокая степень зависимости sO_2 от концентрации H^+. По индивидуальным результатам эта особенность иллюстрируется коэффициентами корреляций между sO_2 и H^+ (рисунок).

Оксигенация крови определяется свойствами гемоглобина, содержание которого в крови зависит от уровня здоровья новорожденных [3]. Поскольку гемоглобин служит важнейшим некарбонатным буфером крови и определяет в ней суммарную концентрацию буферных оснований [2], постольку очевидно, что пониженное содержание этого белка в крови детей с диагнозом ВГП определяет установленные в данной работе особенности оксигенации их крови. Меньшая зависимость sO_2 от концентрации H^+ в венозной крови по сравнению с артериальной обусловлена тем, что гемоглобин в дезоксиформе присоединяет H^+, частично снижая тем самым влияние H^+ среды.



Оксигенация крови детей при различных концентрациях H^+. По вертикали sO_2, %. По горизонтали – концентрация H+, нэквивал. $\cdot 10^{-8}$/л: ● – артериальная кровь; ▲ – венозная кровь; А – группа 1; Б – группа 2

Заключение

Результаты, приведенные в работе, свидетельствуют о том, что степень насыщения артериальной и венозной крови кислородом у детей без признаков патологии в 1,5–1,7 раза выше, а концентрация H^+ в 1,4 раза меньше, чем у детей с диагнозом ВГП. Зависимость насыщения крови кислородом от концентрации H^+ выше в артериальной крови по сравнению с венозной у всех детей, но более выражена у детей с диагнозом ВГП, что обусловлено меньшей буферной емкостью их крови.

Список литературы

1. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н. Исходы беременности и родов при фето-плацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 3, №2. – С. 215–220.

2. Шейд П. Кислотно-щелочное равновесие. Общее представление о буферных системах // В кн. Фундаментальная и клиническая физиология. Раздел XI. – Гл. 77. – С. 841–858 / отв. ред. А. Камкин, А. Каменский. – М.: Изд. центр «Akademia», 2004. – 1072 с.

3. Dawes J.S. Foetal and neonatal physiology. A comparative study of the changes at birth. / Chicago // Year book medical publication. – Inc., 1968. – 247 p.

4. Harding R. Sustained alteration in postnatal respiratory function following sub-optimal intrauterine conditions // Reprod. Fertil. Devel. – 1995. – Vol. 7, №3. – P. 431–441.

5. Thorp J.A., Didly J.A., Jeomans E.R. Umblical cord blood gas analysis at delivery // Amer. J. Obstetr. Jynecol. – 1996. – Vol. 175. – №3 / Part 1. – P. 517–522.

Рецензент –

Гладилов В.В., д.б.н., профессор, Коми филиал ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Сыктывкар.

Работа поступила в редакцию 10.11.2011.

УДК 616.724-073.754

ЦЕФАЛОМЕТРИЯ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Ишмурзин П.В., Данилова М.А.

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

В статье представлены результаты цефалометрических измерений 72 пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, сочетающейся с сагиттальными аномалиями окклюзии. У пациентов с нейтральным смыканием моляров в сагиттальной плоскости и дисфункцией ВНЧС цефалометрические показатели имитируют II скелетный класс. В случае дистального смыкания моляров и нарушения функции сустава положение костей лицевого скелета имитируют I скелетный класс и у пациента диагностируется зубо-альвеолярная форма дистальной окклюзии зубных рядов. У пациентов с мезиальным смыканием моляров в сагиттальной плоскости, сочетанной с дисфункцией ВНЧС, наблюдается гипердивергенция челюстных костей и усиление инклинации нижней челюсти. В результате исследования обоснована обязательность использования ряда показателей у данной категории пациентов, таких как направление окклюзионной плоскости, инклинация челюстных костей, позиция и наклон резцов, пропорциональность частей нижней челюсти, наклон мыщелкового отростка.

Ключевые слова: дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, цефалометрическое исследование, лицевой скелет

CHEPHALOMETRIC STUDIES OF FACIAL SCULL IN PATIENTS WITH TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION

Ishmurzin P.V., Danilova M.A.

GBOU VPO «Perm State Medical Academy. ac. EA Wagner Health Ministry of Russia», Perm, e-mail: rector@psma.ru

The article presents the results of cephalometric measurements in 72 patients with temporomandibular joint dysfunction combined with sagittal malocclusion. Cephalometric indicators in patients with neutral closing molars in the sagittal plane and TMJ disturbances simulate skeletal class II. In the case of distal molars closing and dysfunction of the joint position of the facial bones imitate skeletal class I and dentoalveolar form of distal occlusion. In patients with mesial closing of molars in sagittal plane, combined with dysfunction of TMJ we can see the hyperdivergence of jaw bones and increased inclination of mandible. The research shows the necessity of usage of certain parameters in this type of patients, for instance, the direction of the occlusal plane, inclination of maxillary bones, incisors position and inclination, proportionality of mandible's parts and sagittal inclination of mandibular condyle .

Keywords: temporomandibular joint dysfunction, chephalometric study, facial skull

Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) является одним из самых противоречивых диагнозов, встречающихся в практике врача-стоматолога. Существуют две основные теории развития дисфункции ВНЧС: окклюзионно-артикуляционная и миогенная. Окклюзионные нарушения провоцируют развитие мышечного дисбаланса челюстно-лицевой области и наоборот, образуя тем самым «порочные круги» патогенеза дисфункции ВНЧС [1, 5].

При нарушении смыкания зубов в сагиттальной плоскости изменяется эффективность окклюзионных контактов, что, безусловно, оказывает негативное влияние на полноценность функции ВНЧС. Установлено, что дисфункция ВНЧС является «случайной» находкой у 48,8% пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов [6]. Мягкие ткани лица и положение зубов в определенной мере могут компенсировать диспропорцию размеров и положения лицевых костей, что является адаптационным механизмом для полноценного функционирования органов челюстно-лицевой области, в частности ВНЧС [2].

Цель исследования: проанализировать изменение цефалометрических показателей у пациентов с нарушением функции ВНЧС при нейтральном, дистальном и мезиальном смыкании боковой группы зубов.

Материалы и методы исследования

Нами проанализировано 146 телерентгенограмм (ТРГ-грамм) пациентов в возрасте от 18 до 32 лет с зубочелюстными аномалиями с различным смыканием моляров в сагиттальной плоскости. Пациенты согласно зубоальвеолярному классу были разделены на три группы:

1 группа – пациенты с нейтральным смыканием моляров в сагиттальной плоскости (n = 53);

2 группа – пациенты с дистальным смыканием моляров в сагиттальной плоскости (n = 55),

3 группа – пациенты с мезиальным смыканием моляров в сагиттальной плоскости (n = 36).

Внутри каждой группы было проведено деление пациентов на две подгруппы – с нарушением функции ВНЧС (подгруппа А) и нормальной функцией сустава (подгруппа Б). Это позволило нам считать лиц, не имеющих дисфункцию ВНЧС, в качестве сопоставимой по возрасту и нозологической формы группы сравнения.

Расшифровка ТРГ-грамм была проведена с использованием авторских цефалометрических анали-

зов по Schwartz, Hasund-Segner, Ricketts, а также дополнена собственными параметрами [2, 3, 4].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анализа ТРГ пациентов 1 группы наблюдения представлены в табл. 1.

Характерными признаками изменения лицевого скелета у пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава при нейтральном смыкании моляров в сагиттальной плоскости являлись:

– антеинклинация челюстей согласно углу I по Schwartz (90,79 ± 1,29º, $p = 0,03$);

– увеличение угла, отражающего положение окклюзионной плоскости относительно носовой плоскости (84,97 ± 2,12º, $p < 0,01$), что свидетельствует о наклоне плоскости окклюзии вниз;

– тенденция к антепозиции верхней челюсти по углу SNA (84,96 ± 0,80º, $p = 0,02$) и выпуклости цефалометрической точки А (4,17 ± 0,55 мм, $p < 0,01$);

– протрузия верхних резцов согласно параметрам 1-SpP (65,89 ± 1,91º, $p = 0,02$), 1-NA (23,27 ± 1,86º, $p < 0,01$);

– уменьшение межрезцового угла по Ricketts (127,65 ± 2,69º, $p = 0,01$);

– изгиб головки мыщелкового отростка кпереди в сагиттальной плоскости (7,31 ± 1,15º, $p = 0,02$).

Таблица 1

Характеристика цефалометрических параметров у пациентов с нейтральным смыканием моляров в сагиттальной плоскости

Показатель	1 группа ($n = 53$)		p
	1А подгруппа ($n = 29$)	1Б подгруппа ($n = 24$)	
F (°)	88,24 ± 0,85	87,33 ± 0,68	> 0,05
H (°)	88,45 ± 1,15	88,17 ± 1,24	> 0,05
I (°)	90,79 ± 1,29	86,75 ± 1,52	0,03*
Pn-OcP (°)	84,97 ± 2,12	76,50 ± 0,93	< 0,01*
Pn-Mp (°)	63,58 ± 1,22	62,25 ± 0,84	> 0,05
SpP-MP (°)	24,14 ± 1,04	22,75 ± 1,21	> 0,05
1-SpP (°)	65,89 ± 1,91	69,00 ± 0,68	0,02*
1-MP (°)	85,13 ± 1,63	90,08 ± 1,06	< 0,01*
N-Se, мм	72,62 ± 0,95	73,16 ± 0,79	> 0,05
A'-Snp, мм	51,62 ± 0,57	52,83 ± 1,42	> 0,05
Go-Gn, мм	78,07 ± 1,65	74,67 ± 0,92	> 0,05
MT_1, мм	51,07 ± 1,71	50,58 ± 2,07	> 0,05
MT_2, мм	78,48 ± 1,80	76,58 ± 1,02	> 0,05
MT_1/MT_2	0,6535 ± 0,0192	0,6584 ± 0,0230	> 0,05
SNA (°)	84,96 ± 0,80	82,41 ± 0,50	0,02*
SNB (°)	82,62 ± 0,93	80,83 ± 0,65	> 0,05
ANB (°)	2,24 ± 0,26	1,58 ± 0,65	> 0,05
NSBa (°)	125,48 ± 5,73	128,50 ± 1,26	0,03*
NSL-NL (°)	7,86 ± 1,12	9,08 ± 1,22	> 0,05
NSL-ML (°)	30,52 ± 138	31,75 ± 0,74	> 0,05
NL-ML (°)	24,03 ± 1,05	22,91 ± 1,20	> 0,05
SNPg (°)	83,07 ± 1,23	81,75 ± 0,64	0,05*
Gn-tgo-Ar (°)	126,17 ± 1,27	128,50 ± 1,09	> 0,05
1-NA, мм	4,15 ± 0,52	3,33 ± 0,49	> 0,05
1-NA (°)	23,27 ± 1,86	15,83 ± 1,20	< 0,01*
1-NB, мм	5,96 ± 0,94	4,08 ± 0,68	> 0,05
1-NB (°)	25,24 ± 1,55	23,41 ± 1,29	> 0,05
PtGn-NBa (°)	89,21 ± 0,74	89,75 ± 1,05	> 0,05
FH-NPg (°)	89,58 ± 1,08	89,50 ± 0,96	> 0,05
FH-GoGn (°)	24,27 ± 1,00	24,66 ± 1,12	> 0,05
XiANS-XiPM (°)	45,76 ± 0,72	44,91 ± 1,05	> 0,05
XiDC-XiPM (°)	35,83 ± 1,61	36,50 ± 1,32	> 0,05
A, мм	4,17 ± 0,55	0,51 ± 0,74	< 0,01*
ANSPNS-FH (°)	5,34 ± 0,73	4,17 ± 0,40	> 0,05
1-Apg, мм	2,52 ± 0,49	2,08 ± 0,58	> 0,05
1-APg (°)	27,27 ± 1,36	22,33 ± 0,86	0,01*
$\underline{1}$-1 (°)	127,65 ± 2,69	135,00 ± 1,05	0,01*
XiDC-DCCi (°)	7,31 ± 1,15	3,58 ± 0,62	0,02*

Примечание: * – различия показателей статистически достоверны.

Таким образом, цефалометрические показатели пациентов с дисфункцией ВНЧС и нейтральным смыканием моляров по ряду показателей имитирует скелетный класс II, что, по-видимому, можно рассматривать как результат своеобразной компенсации или камуфляжа аномалии при недостаточной «окклюзионной защите» ВНЧС.

Данные результатов анализа ТРГ пациентов 2 группы наблюдения представлены в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика цефалометрических параметров у пациентов с дистальным смыканием моляров в сагиттальной плоскости

Показатель	2 группа (n = 55)		Уровень достоверности, p
	2А подгруппа (n = 29)	2Б подгруппа (n = 26)	
F (°)	85,45 ± 0,91	89,54 ± 0,80	< 0,01
H (°)	87,66 ± 1,05	89,31 ± 0,74	> 0,05
I (°)	86,89 ± 0,89	87,69 ± 0,76	> 0,05
Pn-OcP	78,07 ± 1,39	81,61 ± 1,16	0,03
Pn-Mp (°)	62,28 ± 1,52	62,00 ± 1,46	> 0,05
SpP-MP (°)	27,48 ± 1,74	26,23 ± 1,34	> 0,05
1-SpP (°)	69,89 ± 1,58	66,61 ± 1,02	> 0,05
1-MP (°)	84,76 ± 1,81	83,69 ± 1,45	> 0,05
N-Se, мм	75,27 ± 1,44	72,53 ± 0,68	> 0,05
A'-Snp, мм	52,48 ± 1,16	51,77 ± 0,89	> 0,05
Go-Gn, мм	79,24 ± 1,65	76,15 ± 1,02	> 0,05
MT_1, мм	47,48 ± 1,57	49,07 ± 1,68	> 0,05
MT_2, мм	79,82 ± 1,86	75,92 ± 1,11	> 0,05
MT_1/ MT_2	0,5989 ± 0,0199	0,6437 ± 0,0156	0,05
SNA (°)	83,14 ± 1,09	86,15 ± 0,73	0,04
SNB (°)	75,93 ± 0,78	80,38 ± 0,66	< 0,01
ANB (°)	5,31 ± 0,52	5,92 ± 0,47	> 0,05
NSBa (°)	128,76 ± 0,84	127,61 ± 0,94	> 0,05
NSL-NL (°)	7,28 ± 0,74	6,77 ± 0,55	> 0,05
NSL-ML (°)	33,83 ± 1,62	33,54 ± 1,61	> 0,05
NL-ML (°)	26,93 ± 1,38	26,00 ± 1,38	> 0,05
SNPg (°)	80,44 ± 0,93	77,77 ± 0,43	< 0,01
Gn-tgo-Ar (°)	124,27 ± 1,55	125,69 ± 1,57	> 0,05
1-NA, мм	4,86 ± 0,51	4,07 ± 0,67	> 0,05
1-NA (°)	22,96 ± 1,45	21,92 ± 1,40	> 0,05
1-NB, мм	4,86 ± 0,66	5,46 ± 0,48	> 0,05
1-NB (°)	25,20 ± 1,95	24,69 ± 1,84	> 0,05
PtGn-NBa (°)	87,07 ± 1,54	90,00 ± 1,03	> 0,05
FH-NPg (°)	87,14 ± 1,08	88,38 ± 0,76	> 0,05
FH-GoGn (°)	25,20 ± 1,28	26,38 ± 1,48	> 0,05
XiANS-XiPM (°)	45,45 ± 1,60	47,38 ± 1,27	> 0,05
XiDC-XiPM (°)	33,89 ± 1,59	35,69 ± 1,60	> 0,05
A, мм	1,46 ± 0,50	6,23 ± 0,33	< 0,01
ANSPNS-FH (°)	3,82 ± 0,46	3,85 ± 0,60	> 0,05
1-Apg, мм	3,88 ± 0,74	4,11 ± 0,59	> 0,05
1-APg (°)	25,20 ± 1,62	28,23 ± 0,73	0,04
1-1 (°)	121,86 ± 3,66	124,15 ± 1,81	> 0,05
XiDC-DCCi (°)	17,65 ± 1,69	8,46 ± 0,98	< 0,01

Примечание: * – различия показателей статистически достоверны.

Необходимо отметить, что при цефалометрических измерениях пациентов 2 группы наблюдения ожидаемо было определить характерные для дистальной окклюзии изменения положения и размеров лицевого скелета. Однако детальный анализ вывил,

что гнатические признаки-маркеры дистальной окклюзии присутствуют только у лиц с нормальной функцией ВНЧС. У пациентов с дисфункцией ВНЧС при дистальном смыкании моляров в сагиттальной плоскости определены следующие характерные, отличительные черты строения лицевого скелета:

– нормопозиция челюстных костей по углу F по Schwartz (85,45 ± 0,91º, $p < 0,01$);

– нормальный наклон окклюзионной плоскости (78,07 ± 1,39º, $p = 0,03$);

– соотношение длин ветви и тела нижней челюсти – 5:8,35, что свидетельствует о преобладании размеров тела нижней челюсти над ветвью;

– нормопозиция апикального базиса верхней челюсти по углу SNA (83,14 ± 1,09º, $p = 0,04$) и выпуклости цефаломтрической точки А (1,46 ± 0,50 мм, $p < 0,01$);

– правильное положение подбородка согласно значению угла SNPg (80,44 ± 0,93º, $p < 0,01$) и ретроположение апикального базиса нижней челюсти по углу SNB (75,93 ± 0,78º, $p < 0,01$);

– деформация-наклон суставной головки в сагиттальной плоскости (17,65 ± 1,69º, $p < 0,01$).

Таким образом, особенностью строения лицевого скелета пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов, сочетанной с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, является нормальность размеров и положения челюстных костей (своеобразная имитация скелетного класса I) в сочетании с изменением наклона и положения резцов обеих челюстей.

Измерения показателей ТРГ пациентов 3 группы наблюдения представлены в табл. 3.

Таблица 3

Характеристика цефалометрических параметров у пациентов с мезиальным смыканием моляров в сагиттальной плоскости

Показатель	3 группа ($n = 40$)		p
	3А подгруппа ($n = 14$)	3Б подгруппа ($n = 26$)	
1	2	3	4
F (°)	88,50 ± 0,87	89,50 ± 1,55	> 0,05
H (°)	87,78 ± 0,88	86,33 ± 1,14	> 0,05
I (°)	86,86 ± 0,74	87,85 ± 0,82	> 0,05
Pn-OcP (°)	84,71 ± 2,25	78,00 ± 1,45	0,01
Pn-Mp (°)	55,42 ± 1,51	60,83 ± 1,12	< 0,01
SpP-MP (°)	32,71 ± 0,88	27,91 ± 1,39	0,02
1-SpP (°)	62,07 ± 0,86	65,42 ± 1,72	> 0,05
1-MP (°)	99,71 ± 2,05	98,25 ± 2,27	> 0,05
N-Se, мм	71,36 ± 2,01	73,91 ± 0,79	> 0,05
A'-Snp, мм	47,86 ± 1,69	51,16 ± 1,13	> 0,05
Go-Gn, мм	84,21 ± 2,48	83,66 ± 1,27	> 0,05
MT_1, мм	52,86 ± 1,70	54,67 ± 1,67	> 0,05
MT_2, мм	85,14 ± 2,62	85,17 ± 1,57	> 0,05
MT_1 / MT_2	0,6217 ± 0,0117	0,6459 ± 0,0227	> 0,05
SNA (°)	85,64 ± 1,03	85,77 ± 1,58	> 0,05
SNB (°)	88,35 ± 1,47	87,69 ± 1,25	> 0,05
ANB (°)	-2,57 ± 0,63	-1,92 ± 0,77	> 0,05
NSBa (°)	128,78 ± 1,42	124,38 ± 1,06	0,02
NSL-NL (°)	5,71 ± 0,55	6,23 ± 0,83	> 0,05
NSL-ML (°)	35,36 ± 1,50	32,85 ± 1,30	> 0,05
NL-ML (°)	31,36 ± 1,25	26,00 ± 1,09	< 0,01
SNPg (°)	88,21 ± 1,32	87,54 ± 1,13	> 0,05
Gn-tgo-Ar (°)	138,21 ± 2,02	132,92 ± 0,93	0,02
1-NA, мм	4,28 ± 0,46	5,31 ± 0,54	> 0,05
1-NA (°)	27,14 ± 1,63	25,31 ± 1,29	> 0,05
1-NB, мм	4,71 ± 0,42	4,00 ± 0,51	> 0,05
1-NB (°)	19,00 ± 0,52	20,38 ± 1,27	> 0,05
PtGn-NBa (°)	91,57 ± 0,77	93,15 ± 0,58	> 0,05
FH-NPg (°)	90,21 ± 1,18	92,00 ± 0,91	> 0,05
FH-GoGn (°)	31,93 ± 1,09	28,07 ± 1,05	0,03

Окончание табл. 3

1	2	3	4
XiANS-XiPM (°)	49,50 ± 1,27	49,84 ± 0,86	> 0,05
XiDC-XiPM (°)	31,21 ± 1,71	33,15 ± 2,21	> 0,05
A, мм	0,5 ± 1,02	2,15 ± 0,96	> 0,05
ANSPNS-FH (°)	3,86 ± 0,90	3,23 ± 0,42	> 0,05
1-Apg, мм	4,21 ± 0,21	4,61 ± 0,30	> 0,05
1-APg (°)	27,50 ± 1,10	21,00 ± 0,79	< 0,01
1-1 (°)	132,43 ± 0,70	138,15 ± 1,58	0,01
XiDC-DCCi (°)	3,14 ± 0,86	5,69 ± 1,02	> 0,05

Примечание: * – различия показателей статистически достоверны.

Цефалометрический анализ ТРГ-грамм пациентов 3 группы наблюдения выявил характерные для мезиальной окклюзии изменения лицевого скелета в обеих подгруппах. Однако необходимо отметить, что дисгармония гнатических показателей у пациентов с дисфункцией ВНЧС выражена сильнее, нежели у пациентов с нормальной функцией сустава, что выражается в значительной антеинклинации нижней челюсти в вертикальной плоскости, гипердивергенции челюстей и увеличении угла нижней челюсти.

Заключение

Проведенный нами анализ боковых ТРГ-грамм пациентов с дисфункцией ВНЧС позволил нам выявить характерные особенности строения и положения челюстных костей при различных вариантах смыкания моляров в сагиттальной плоскости. Это позволяет очертить круг показателей, обязательных для расшифровки ТРГ пациентов с нарушением функции ВНЧС. К таким параметрам относятся: лицевой и инклинационный углы по Schwartz, угол наклона окклюзионной плоскости, инклинационные углы резцов, углы, характеризующие положение подбородка и апикальных базисов челюстей, угол наклона суставной головки в сагиттальной плоскости и соотношение размеров ветви и тела нижней челюсти.

Список литературы

1. Ленько, Т.Н. Характеристика состояния височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с дистальной окклюзией до и после ортодонтического лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008.

2. Хорошилкина, Ф.Я. Телерентгенография в ортодонтии. – М.: Медицина, 1976.

3. Ricketts R.M. Perspectives in clinical application of cephalometrics. First fifty years // The Angle Orthod. – 1981. – Vol. 52, №2. – P. 115–150.

4. Segner D. Individualisierte Kephalometrie. 3 Auflage / D. Segner, A. Hasund. – Hamburg, 1998.

5. http://doctorspb.ru/articles.php?article_id = 2035 (дата обращения 25.06.2011).

6. http://www.orthodont-elit.ru/articles/kharakteristika-sostoyaniya-visochno-nizhnechelyustnogo-sustava-u-patsientov-s-distalnoi-ok (дата обращения 23.06.2011).

Рецензенты:

Бимбас Е.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии ГБОУ «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Екатеринбург;

Асташина Н.Б., д.м.н., доцент, врач-консультант ООО «Стоматология «АСТ-студия», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 04.10.2011.

УДК 612. 017 : 616.24 – 002 – 022.7] – 092.18

ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА В МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Костюшко А.В., Кондрашова Н.М., Маркелова Е.В.

ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», Владивосток, e-mail: patphis-vl@mail.ru

Изучено влияние бактерий P. aeruginosa, E. coli, Enterobacter spp., выделенных из бронхоальвеолярной лаважной жидкости больных с установленным диагнозом нозокомиальной пневмонии, на показатели функционального состояния клеточного иммунного ответа при моделировании пневмонии на экспериментальных животных. При изученных вариантах экспериментальной пневмонии происходит ранняя активация продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10, что не является благоприятным прогностическим признаком. Полученные в эксперименте данные показали, что бактерии обладают различной способностью воздействовать на клеточные иммунные реакции. При пневмонии, ассоциированной с P. aeruginosa, и пневмонии, ассоциированной с Enterobacter spp., преобладает гуморальный тип ответа; при пневмонии, вызванной E. coli, более выражен клеточный тип иммунного ответа.

Ключевые слова: пневмония, бактерии, цитокины, клеточный иммунитет

THE STUDYING OF THE CELLULAR IMMUNE ANSWER ACTIVITY WHILE MODEL OF THE EXPERIMENTAL BACTERIAL PNEUMONIA

Kostyushko A.V., Kondrashova N.M., Markelova E.V.

Vladivostok State Medical University, Vladivostok, e-mail: patphis-vl@mail.ru

It was studied the influence of bacteria P. aeruginosa, E. coli, Enterobacter spp. A secreted from bronchoalveolar lavage fluid of patients with the established diagnosis of nosocomial pneumonia to the indices of the functional condition of the cellular immune answer while modeling pneumonia to the experimental animals. In the study of variations of experimental pneumonia occurs early activation of anti-inflammatory cytokine production of IL-10, which is not a favorable prognostic sign. The information obtained during the experiment showed that bacteria possess various ability to influence on the cellular immune reactions. In the pneumonia associated with P. aeruginosa, and the pneumonia associated with Enterobacter spr. prevails humoral type of response, with the pneumonia caused by E. coli, a more pronounced cellular type of immune response.

Keywords: pneumonia, bacteria, cytokine, cellular immunity

Патогенные и иммуногенные свойства бактериальных агентов играют значительную роль в реализации экссудативно-деструктивного воспалительного процесса, развивающегося в легочной ткани при нозокомиальной пневмонии (НП) [2, 5, 8]. Это обусловлено прямым повреждающим действием микроорганизмов и их токсинов, численностью и функциональной активностью фагоцитирующих клеток в зоне воспаления, а также уровнем синтеза провоспалительных биологически активных веществ [3, 7]. Среди факторов повреждения ткани легкого одно из главных мест отводится липополисахариду (ЛПС), источником которого являются грамотрицательные бактерии. Известно, что ЛПС индуцирует секрецию моноцитами, макрофагами и нейтрофилами провоспалительных цитокинов и факторов хемотаксиса. Компоненты бактерий вызывают активацию макрофагов, которая проявляется повышением экспрессии костимулирующих молекул, скеведжер-рецепторов, индукцией респираторного взрыва с усиленной продукцией нитроксидных радикалов, усилением фагоцитоза и стимуляцией провоспалительного сигналлинга [1, 4, 6].

Целью работы явилось изучение влияния бактерий *P. aeruginosa, E. coli, Enterobacter spp.* на показатели функционального состояния клеточного иммунного ответа при моделировании пневмонии на экспериментальных животных.

Материалы и методы исследования

Штаммы *P. aeruginosa, E. coli, Enterobacter spp.* были выделены из бронхоальвеолярной лаважной жидкости больных с установленным диагнозом НП. Исследование выполнено на неинбредных белых мышах весом 18–25 грамм. Эксперимент проводился с соблюдением требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. В постановке опытов руководствовались «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, утвержденными на заседании этической комиссии НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН (Протокол № 1, 03.09.2005 г.), требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных. Модель экспериментальной пневмонии получали, интраназально заражая мышей штаммами бактерий в дозе, соответствующей LD_{50}. Забор материала для исследования производился на 1 сутки (через 1, 6, 12, 24 часа от начала эксперимента), а также на 3, 7, 14 сутки эксперимента путем декапитации лабораторных животных под эфирным наркозом. Фагоцитарную активность клеток оценивали по поглощению частиц полистирольного латекса. Бактерицидную активность фагоцитирующих клеток изучали в спонтанном и инду-

цированном НСТ-тесте. Антителообразование было исследовано по уровню антителообразующих клеток (АОК) в селезенке мышей по общепринятой методике. Продукцию цитокинов оценивали по их уровню в супернатанте гомогенизата легочной ткани методом ИФА с использованием реактивов «R&D system Inc.» (mouse IFNγ, mouse IL-10). Обработку результатов проводили с использованием модулей «W-критерий Вилкоксона» и «U-критерий Манна-Уитни» статистического пакета SPSS v16.0. Критическое значение уровня значимости W-критерия принималось равным 0,062, U-критерия 0,032 при 0,05 уровне достоверности для численности групп $n_1 = 5$ и $n_2 = 5$.

Результаты исследования и их обсуждение

Функциональная активность фагоцитирующих клеток в группе мышей, зараженных *P. aeruginosa*, была более низкой (43,12 ± 1,07 %, $p_U = 0,032$), чем в других экспериментальных группах и оставалась практически неизменной до 14 суток исследования. Тем не менее, поглотительная способность фагоцитов при синегнойной инфекции была значительно выше, чем в других исследованных группах, особенно в 1 – 3 сутки эксперимента (8,54 ± 0,05, $p_U = 0,027$). В группах мышей, зараженных *E. coli* и *Enterobacter spp.*, активность фагоцитоза в 1 сутки отличалась незначительно (75,29 ± 0,93 и 72,62 ± 1,51 % соответственно), постепенно снижаясь к 14 суткам эксперимента (63,28 ± 0,97 и 65,91 ± 1,03 %). По степени поглощения латекса данные группы также мало отличались между собой.

Изучение влияния бактериальных агентов на спонтанную и индуцированную бактерицидную активность фагоцитирующих клеток показало, что *P. aeruginosa* вызывает максимальную способность клеток к оксидазному взрыву в 1 сутки, при этом наиболее выраженная бактерицидная активность была зафиксирована через 6 часов после заражения мышей (НСТ-тест 3,02 ± 0,05 усл. ед, индекс стимуляции 1,8). При заражении мышей *Enterobacter spp.* максимальный показатель активности в НСТ-тесте также приходился на 1 сутки, однако был ниже, чем при заражении мышей *P. aeruginosa* и *с* меньшей стимулирующей способностью (2,84 ± 0,03 усл. ед., индекс стимуляции 1,3). В группе мышей, зараженных *E. coli*, пик бактерицидной активности наблюдался на 3 сутки эксперимента (2,83 ± 0,04 усл. ед., индекс стимуляции 1,5).

Установлено, что при моделировании пневмонии, ассоциированной с *P. aeruginosa*, происходит увеличение массы селезенки более чем в 2,5 раза по сравнению с органами контрольных животных. При заражении мышей *E. coli* и *Enterobacter spp.* также было выявлено увеличение массы селезенки в 2 раза. Показатель АОК селезенки в контрольной группе мышей был достоверно выше, чем в опытных группах (33,64 ± 1,25, $p_U = 0,018$). Число АОК селезенки в опытных группах в первые сутки эксперимента было значительно ниже, особенно в группе мышей, зараженных *Enterobacter spp.* (13,22 ± 1,08, $p_W = 0,058$). Дальнейшие исследования показали, что уровень АОК в опытных группах продолжал снижаться к 7 – 14 суткам эксперимента. Заражение мышей *P. aeruginosa* приводило к выраженной супрессии образования АОК селезенки на 7 сутки эксперимента (5,69 ± 1,26, $p_U = 0,025$). В то же время в модели пневмонии, вызванной *E. coli*, уровень АОК не претерпевал критических сдвигов на всем протяжении эксперимента, оставаясь в пределах 20,65 ± 2,07 ($p_W = 0,062$).

Ранний цитокиновый ответ при заражении мышей возбудителями НП характеризовался преобладанием продукции ИЛ-10 как на 1 сутки, так и на 3 сутки после заражения. При этом максимальные средние концентрации оппозитных цитокинов были зафиксированы у мышей, зараженных *Enterobacter spp.* Достоверная разница в содержании ИФНγ на 1 сутки после заражения была определена между группами мышей с экспериментальной пневмонией, вызванной *Enterobacter spp.* и пневмонией, вызванной *E. coli* (131,92 ± 23,48 пг/мл против 65,93 ± 9,78 пг/мл, $p_U = 0,032$). При заражении экспериментальных животных *P. aeruginosa* происходило самое выраженное снижение содержания ИФНγ в супернатанте легочной ткани (40,45 ± 5,85 пг/мл, $p_U = 0,008$). На 3 сутки с момента заражения локальная продукция ИФНγ при синегнойной пневмонии у мышей снижалась (32,26 ± 4,07 пг/мл, $p_W = 0,080$), при других вариантах экспериментальных пневмоний, напротив, происходило увеличение концентрации ИФНγ. Достоверная разница между показателями была зафиксирована при пневмонии, вызванной *E.coli* (91,35 ± 7,57 пг/мл, $p_W = 0,043$). Увеличение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10 через 1 сутки происходило при всех вариантах экспериментальных пневмоний в сравнении с локальным уровнем ИЛ-10 у интактных мышей (85,03 ± 5,08 пг/мл). Максимальная концентрация ИЛ-10 была зарегистрирована в исследовании при энтеробактериальной пневмонии (375,18 ± 68,86 пг/мл). Менее всего изменился уровень ИЛ-10 при пневмонии, вызванной *E. coli* (103,64 ± 8,13 пг/мл). На 3 сутки после заражения уровень ИЛ-10 при экспериментальной пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, оставался высо-

ким (165,95 ± 16,87 пг/мл, $p_U = 0,225$). При пневмонии, вызванной *E. coli*, происходило незначительное снижение уровня ИЛ-10 до 90,88 ± 5,89 пг/мл ($p_U = 0,080$). При экспериментальной пневмонии, вызванной *Enterobacter spp.*, уровень ИЛ-10 на 3 сутки после заражения (261,77 ± 26,93 пг/мл) был достоверно выше, чем при синегнойной пневмонии ($p_U = 0,032$) и при пневмонии, вызванной *E. coli* ($p_U = 0,008$).

Полученные в эксперименте данные показали, что бактерии, вызывающие развитие нозокомиальной пневмонии, обладают различной способностью воздействовать на клеточные иммунные реакции. Показано, что *P. aeruginosa* оказывает выраженное иммуносупрессирующее воздействие как на фагоцитарное звено иммунитета, так и на гуморальный иммунный ответ. По уровню фагоцитарной активности, степени поглощения латекса и бактерицидной способности фагоцитирующих клеток *E. coli* и *Enterobacter spp.* обладают схожими характеристиками.

Имеются достоверные отличия между бактериями изученных штаммов по степени воздействия на локальный цитокиновый ответ при пневмонии: *P. aeruginosa* вызывает выраженное угнетение продукции провоспалительного цитокина ИФНγ. *Enterobacter spp.*, напротив, способствует увеличению ИФНγ. При всех вариантах экспериментальных пневмоний происходит ранняя активация продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10, что не является благоприятным прогностическим признаком, так как ранняя и избыточная продукция противовоспалительных цитокинов изменяет последовательность механизмов противоинфекционной защиты и усугубляет течение воспалительного процесса. При всех изученных этиологических вариантах экспериментальной пневмонии выявлена ранняя локальная гиперпродукция ИЛ-10, сопряженная с недостаточностью фагоцитоза, наиболее значимой при пневмонии, ассоциированной с *P. aeruginosa* ($r = 0,7423$, $p = 0,0517$), и при пневмонии, ассоциированной с *Enterobacter spp.* ($r = 0,6321$, $p = 0,0485$). Кроме того, выявлены различия типов иммунного ответа при исследованных вариантах экспериментальной пневмонии: при пневмонии, ассоциированной с *P. aeruginosa,* на протяжении всего исследования преобладает гуморальный тип ответа (ИФНγ/ИЛ-10 составлял 0,24 – 0,19 ± 0,028), так же как и пневмонии, ассоциированной с *Enterobacter spp.* (ИФНγ/ИЛ-10 = 0,55–0,35 ± 0,034). При пневмонии, вызванной *E. coli*, в первые сутки после заражения также наблюдалось преобладание гуморальных влияний (ИФНγ/ИЛ-10 = 0,64 ± 0,023), однако в последующем соотношение оппозитных цитокинов менялось, к 14 суткам эксперимента происходила постепенная смена типа иммунного ответа на клеточный (ИФНγ/ИЛ-10 = 1,003 – 1,108 ± 0,035). Таким образом, активность клеточного иммунного ответа при пневмонии зависит от вида возбудителя. Более выраженное угнетение клеточных функций происходит при пневмонии, ассоциированной с *P. aeruginosa* и *Enterobacter spp.,* что необходимо учитывать при назначении иммунотропной терапии. Как один из возможных способов переключения иммунного ответа с гуморального на клеточный представляется проведение селективного удаления избытка продукции ИЛ-10 и назначение заместительной иммуномодулирующей терапии с акцентом на активацию фагоцитарного звена иммунитета.

Список литературы

1. Влияние бактериальных лигандов паттерн-распознающих рецепторов моноцитоподобных клеток ТНП-1 на их трансэндотелиальную миграцию / Э.А. Старикова, Д.И. Соколов, Л.А. Бурова, С.А. Сельков, И.С. Фрейдлин // Мед. иммунология. – 2008. – Т. 10, №6. – С. 571–576.

2. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia / J.R. Beardsley, J.C. Williamson, J.W. Johnson, C.A. Ohl, T.B. Karchmer, D.L. Bowton // Chest. – 2006. – Vol. 130. – P. 787–793.

3. Earlyand late-onset pneumonia: is this still a useful classification? / P. Gastmeier, D. Sohr, C. Geffers, H. Ruden, R.P. Vonberg, T. Welte // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53. – P. 2714–2718.

4. Miyake K. Innate immune sensing of pathogens and danger signals by cell serface Toll-like receptprs // Semin. Immunol. – 2007. – Vol. 19. – P. 3–10.

5. Clinical practice guidelines for hospitalacquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults / C. Rotstein, G. Evans, A. Born // Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. – 2008. – Vol. 19. – P. 19–53.

6. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? / Ameta-analysis, N. Safdar, J. Handelsman, D.G. Maki // Lancet Infect. Dis. – 2004. – Vol.4. – P. 519–527.

7. Macrophage receptors and immunorecofnition / P.R. Taylor, L. Martinez-Pomares, M. Stacey, H.H. Lin, G.D. Brown, S. Gordon // Annu. Rev. Immunol. – 2005. – Vol. 23. – P. 901–944.

8. Vinsent J. Nosocomial infections in adult intensive-care units // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 2068–2077.

Рецензенты:

Елисеева Е.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой ГОУ ВПО ВГМУ, г. Владивосток;

Просекова Е.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ГОУ ВПО ВГМУ, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 08.11.2011.

УДК 616.13/ 14-031.61-089.168

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИСТАЛЬНЫМИ ФОРМАМИ АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Кривощеков Е.П., Цимбалист Д.А., Немченко И.А., Дмитриева И.А.

Муниципальное медицинское учреждение Медико-санитарная часть №14, Самара, e-mail: irengimel@mail.ru

В работе приведены результаты лечения больных с дистальными формами облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей путем использования вмешательств, направленных на стимулирование коллатерального кровообращения. В отдаленные сроки после непрямых реваскуляризирующих вмешательств и реконструктивно-восстановительных операций у пациентов с дистальной формой облитерирующего атеросклероза и хронической критической ишемией нижних конечностей полученные клинические результаты, изученные с позиций доказательной медицины, сходны между собой, о чем свидетельствуют равное по времени постепенное снижение индексов резистентности и пульсативности в обеих группах и количество сохраненных от ампутации конечностей.

Ключевые слова: атеросклероз, оперативное лечение, реконструктивно-восстановительные операции

RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH REFERICHESKY FORMS OF AN ATHEROSCLEROSIS OF ARTERIES OF THE BOTTOM EXTREMITIES

Krivoshchekov E.P., Tsimbalist D.A., Nemchenko I.A., Dmitrieva I.A.

Municipal Medical institution Mediko-a sanitary part of №14 of an island, Samara, e-mail: irengimel@mail.ru

Results of results of treatment of patients from an obliterating atherosclerosis of arteries of the bottom extremities by use of the interventions directed on stimulation of blood circulation is carried out. In the remote terms after indirect interventions and reconstructively-regenerative operations at patients from an obliterating atherosclerosis and a chronic critical ischemia of the bottom extremities the received clinical results studied from positions of demonstrative medicine, are similar among themselves to what gradual decrease in indexes of resistance equal on time in both groups and quantity of the extremities kept from amputation testifies

Keywords: the Atherosclerosis, operative treatment, reconstructively-regenerative operations

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) является одним из частых проявлений генерализованного атеросклероза, встречается у 2–3 % населения и составляет 20 % от всех больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1, 2, 3, 4]. Современные консервативные методы лечения больных с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей не блокируют развитие атеросклероза, а лишь замедляют его [10,11] Улучшить гемодинамику в конечности хирургическим путем, возможно у 80–97 % больных даже при распространенном и множественном поражении артерий [1, 5, 8]. Однако реконструктивную операцию или ангиопластику у пациентов с тяжелой ХАННК возможно выполнить не более, чем у 75 % пациентов [1, 2]. Использование способов непрямой реваскуляризации расширило диапазон сосудистой хирургии, позволив проводить улучшение артериального кровотока у больных, которым до недавнего времени было возможно лишь проведение консервативного лечения.

Улучшение результатов лечения больных с дистальными формами облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей стало возможным путем использования вмешательств, направленных на стимулирование коллатерального кровообращения.

Проведен анализ хирургического лечения 247 пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, находившихся в отделении хирургии сосудов клиники хирургии Самарской областной клинической больницы имени М.И. Калинина за период с 2005 по 2010 год.

Больные были разделены на две группы по примененным способам хирургического лечения.

В первую группу вошли 158 (63,9 %) пациентов, которым выполняли поясничную симпатэктомию (ПСЭ) в сочетании с реваскуляризирующей остеотрепанацией (РОТ) большеберцовой кости.

Вторую группу составили 89 (36,1 %) человек, которым восстановление магистрального кровотока проводилось путем протезирующих и шунтирующих операций на артериях нижних конечностей.

Из общего числа больных женщин было – 19 (7,7 %), мужчин – 228 (92,3 %).

В работе использована классификация хронической ишемии нижних конечностей по Fontaine (1954). Наиболее часто оперативные вмешательства выполняли больным с III (172 пациента) степенью ишемии. Па-

циентов со II степенью ишемии конечности в исследование не включали.

По локализации окклюзионного поражения артериального русла больные с дистальными формами облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей распределились таким образом, что патология артерий подколенно-берцового сегмента диагностировалась у 88 (35,7%) больных, многоуровневые поражения у 89 (36,0%) пациентов, а у 70 (28,3%) человек окклюзионный процесс локализовался в бедренном сегменте.

Пациентам первой группы 158 (63,9%) человек, выполняли реваскуляризирующие остеотрепанации (РОТ) большеберцовой кости в сочетании с поясничной симпатэктомией (ПСЭ).

У 61 (24,7%) человека имелись трофические нарушения в области голени и стопы, что соответствовало IV стадии ОАСНК, выполнение непрямой реваскуляризации у этих больных сочеталось с некрэктомией и «малыми» ампутациями (резекции в пределах стопы).

У больных с III степенью ишемии конечности показатели Ri составляли 0,32 ± 0,05 м/с (норма – Ri ≥ 1,0 м/с), значения Pi были 0,69 ± 0,07 м/с (норма – Pi ≥ 1,8 м/с). При IV стадии ОАСНК данные Ri были 0,13 ± 0,08 м/с, Pi определялся на уровне 0,49 ± 0,06 м/с ($P < 0,05$).

Показатели лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) у пациентов первой группы составляли 0,3–0,45. В среднем 0,34.

У 115 больных непосредственно после операции были хорошие результаты. У пациентов, имевших исходно III степень ишемии конечности в этот период, показатели Ri составили 0,39 ± 0,04 м/с, значения Pi возросли до 0,91 ± 0,07 м/с. У пациентов с IV стадией ОАСНК непосредственно после поясничной симпатэктомии и остеотрепанации данные Ri были 0,18 ± 0,07 м/с, Pi определялся на уровне 0,63 ± 0,05 м/с. Хорошие результаты на протяжении 6 месяцев сохранялись у 109 человек, причем у больных, имевших исходно III степень ишемии конечности через 6 месяцев, показатели Ri составили 0,69 ± 0,03 м/с, значения Pi возросли до 1,44 ± 0,05 м/с. У пациентов с IV стадией ОАСНК в эти сроки данные Ri были 0,29 ± 0,06, Pi определялся на уровне 0,87 ± 0,04 м/с.

Удовлетворительные результаты в ближайшем периоде были получены у 29 человек. У пациентов, имевших исходно III степень ишемии конечности, показатели Ri составили 0,34 ± 0,02 м/с, значения Pi возросли до 0,71 ± 0,08 м/с. У пациентов с IV стадией ОАСНК непосредственно после операции данные Ri равнялось 0,15 ± 0,05 м/с, Pi определялся на уровне 0,53 ± 0,06 м/с. Удовлетворительные результаты на протяжении 6 месяцев были у 33 человек, причем у больных с III степенью ишемии конечности показатели Ri составили 0,58 ± 0,04 м/с, значения Pi возросли до 1,03 ± 0,03 м/с. У пациентов с IV стадией ОАСНК в эти сроки Ri равнялся 0,22 ± 0,03, Pi определялся на уровне 0,66 ± 0,05 м/с ($P < 0,05$).

В сроки от 1 года до 5 лет после выписки из 158 больных динамику состояния удалось проследить у 97 (61,4%) пациентов. Положительный эффект сохранялся у 63 (64,9%) больных в сроки до года и у 55 (56,7%) человек на протяжении 2–5 лет.

У пациентов второй группы – 89 (36,1%) человек выполняли восстановление магистрального кровотока путем протезирующих и шунтирующих операций на артериях нижних конечностей.

У больных с III степенью ишемии конечности показатели Ri до операции составляли 0,28 ± 0,03 м/с (норма – Ri ≥ 1,0 м/с), значения Pi были 0,71 ± 0,06 м/с (норма – Pi ≥ 1,8 м/с). При IV стадии ОАСНК данные Ri были 0,14 ± 0,07 м/с, Pi определялся на уровне 0,53 ± 0,02 м/с.

Показатели лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) у пациентов второй группы были в пределах 0,4–0,55. В среднем 0,48.

У 74 больных непосредственно после восстановления магистрального кровотока получены хорошие результаты.

У пациентов, имевших исходно III степень ишемии конечности, показатели Ri в этот период составили 0,93 ± 0,04 м/с, значения Pi возросли до 1,69 ± 0,07 м/с. У пациентов с IV стадией ОАСНК непосредственно после операции данные Ri были 0,58 ± 0,03 м/с, Pi определялся на уровне 1,12 ± 0,05 м/с. Хорошие результаты на протяжении 6 месяцев сохранялись у 71 человека, у больных, имевших исходно III степень ишемии конечности в этот период, показатели Ri составили 0,98 ± 0,03 м/с, значения Pi возросли до 1,74 ± 0,05 м/с. У пациентов с IV стадией ОАСНК в эти сроки данные Ri были 0,61 ± 0,06, Pi определялся на уровне 1,22 ± 0,04 м/с.

Удовлетворительные результаты в ближайшем периоде были получены у 11 человек. У пациентов, имевших исходно III степень ишемии конечности, показатели Ri составили 0,64 ± 0,04 м/с, значения Pi возросли до 1,31 ± 0,03 м/с. У пациентов с IV стадией ОАСНК непосредственно после операции данные Ri равнялось 0,45 ± 0,05 м/с, Pi определялся на уровне

0,98 ± 0,05 м/с. Удовлетворительные результаты на протяжении 6 месяцев были у 9 человек, причем у больных с III степенью ишемии конечности показатели Ri составили 0,69 ± 0,04 м/с, значения Pi возросли до 1,38 ± 0,03 м/с. У пациентов с IV стадией ОАСНК в эти сроки Ri равнялся 0,65 ± 0,03, Pi определялся на уровне 1,08 ± 0,05 м/с ($P < 0,05$).

После операции у больных с хорошими результатами, имевшими исходно III степень ишемии конечности, показатели Ri составили 0,89 ± 0,03 м/с, значения Pi возросли до 1,72 ± 0,05 м/с. При IV стадии ОАСНК данные Ri стали 0,78 ± 0,06 м/с, Pi определялся на уровне 1,31 ± 0,03 м/с.

Показатели лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) у пациентов второй группы составили 1,0 ± 0,15. В среднем 0,97.

У всех пациентов перенесших реконструкцию с применением сосудистого протеза в течение 6 месяцев сохранялись хорошие результаты.

В сроки от года до 5 лет после выписки из 89 оперированных больных динамику состояния удалось проследить у 63 (70,8%) пациентов, положительный эффект сохранялся у 44 (69,8%) больных в сроки до года и у 23 (36,5%) человек на протяжении 2–5 лет. Летальность в эти сроки составила – 9 (10,1%) пациентов.

Таким образом, в отдаленные сроки после непрямых реваскуляризирующих вмешательств и реконструктивно-восстановительных операций у пациентов с дистальной формой облитерирующего атеросклероза и хронической критической ишемией нижних конечностей полученные клинические результаты, изученные с позиций доказательной медицины, сходны между собой, о чем свидетельствует равное по времени постепенное снижение индексов резистентности и пульсативности в обеих группах и количество сохраненных от ампутации конечностей.

Список литературы

1. Бокерия Л А. Сердечно- сосудистые заболевания // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2002. – Т. 3, № 10. – С. 58–59.

2. Гавриленко А.В., Скрылев С.И. Хирургическое лечение больных с критической ишемией нижних конечностей. – М., 2005. – С. 69–75.

3. Замский К.С. Реконструкция берцово-стопного сегмента при критической ишемии нижних конечностей // Материалы научной конференции молодых ученых, посвященной 60-летию Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. – М., 2005. – С. 263.

4. Казанчан П.О. Хирургическая реваскуляризация при критической ишемии // Ангиология и сосудистая хирургия / П.О. Казанчан, В.А. Попов, Ю.В. Дебелый. – 2006. – № 3. – С. 32–35.

5. Кириенко А.И. Амбулаторная ангиология: руководство для врачей / А.И. Кириенко, В.М. Кошкин, В.Ю. Богачев. – М.,2007. – С. 49.

6. Кошкин В.М. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей: недостатки и перспективы консервативного лечения // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – №14: 4. – С. 72–75.

7. Покровский А.В. Клиническая ангиология: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2004. – 888 с.

8. Савельев В.С. Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / В.С. Савельев, В.М. Кошкин, А.В. Каралкин. – М., 2010. –216 с.

Рецензенты:

Борисов А.И., д.м.н., ординатор хирургического отделения № 4 ММУ Городской больницы № 8, г. Самара;

Григорьев С.Г., д.м.н., профессор, консультант отделения краткосрочного пребывания больных ММУ МСЧ №14, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 10.11.2011.

УДК 615. 45.074

РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И АНАЛИЗ КАРАНДАШЕЙ МЕДИЦИНСКИХ С КАМФОРОЙ

Кузнецова Л.С., Лихота Т.Т.

ГБОУ ВПО «Пятигорская ГФА» Минздравсоцразвития России, Пятигорск, e-mail: lyusk@list.ru

В медицинской практике карандаши применяются крайне редко и их ассортимент весьма ограничен. Известно, что камфора используется в медицинской практике как отвлекающее, антимикробное и противовоспалительное средство. Разработан оптимальный состав, предложены технология и оценка качества медицинского карандаша с камфорой 20% двух составов: основа – парафин и основа – ПЭГ 4000 и ПЭГ 400. Проведена оценка качества карандашей, определена их намазывающая способность и прилипаемость. В карандашах на основе парафина проведено количественное фотоколориметрическое определение камфоры по реакции 2,4-динитрофенилгидразином (относительная погрешность ± 3,1%). В карандашах на основе ПЭГ4000 и ПЭГ 400 камфора идентифицирована по времени удерживания и количественно определена методом ВЭЖХ (относительная погрешность ± 2,9%).

Ключевые слова: медицинский карандаш, камфора, прилипаемость, методика Лаппин-Кларка

WORKING OUT OF STRUCTURE, TECHNOLOGY AND THE ANALYSIS OF PENCILS MEDICAL WITH CAMPHOR

Kyznecova L.S., Lichota T.T.

Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, e-mail: lyusk@list.ru

In medical practice, pencils are used very rarely, and their range is very limited. It is known that camphor is used in medical practice as a distraction, anti-microbial and anti-inflammatory. Developed an optimal composition, a technology assessment and quality of health pencil with camphor 20% of two compositions: the foundation – and paraffin base – PEG 4000 and PEG 400. An assessment of the quality pencil, defined smear their ability and adhesion. In pencil on the basis of paraffin carried out the quantitative determination of camphor photocolorimetric by the reaction of 2,4-dinitrophenylhydrazine (relative error of ± 3,1%). In pencil on the basis of PEG4000 and PEG 400 camphor identified by retention time and quantified by HPLC (relative error of ± 2,9%).

Keywords: medical pencil, camphor, adherence, Lappin-Clark's technique

Медицинские карандаши находят применения, когда необходимо оказать действие медикамента на относительно не большой и ограниченный участок кожи или слизистой оболочки. Медицинские карандаши имеют несомненные преимущества в сравнении с традиционными мазями: возможность введения в основу лекарственных веществ, имеющих разные физико-химические свойства, удобство применения, компактность, портативность, гигиеничность и экономичность упаковки. Карандаш наносится на кожу и длительно удерживается в виде тонкого слоя основы с лекарственным веществом [3].

Медицинские карандаши применяют для остановки мелких кровотечений при порезах (бритье), для прижиганий. В форме карандашей выпускаются некоторые обезболивающие и отвлекающие вещества (ментол, новокаин), антисептические средства (серебра нитрат, квасцы алюмокалиевые, кислота салициловая, ксероформ).

Ассортимент медицинских карандашей, выпускаемых отечественной и зарубежной фармацевтической промышленностью ограничен. Кроме этого, отсутствие единых методических подходов к технологии и оценке качества медицинских карандашей делает актуальными исследования в этой области.

Целью исследований явилась разработка состава, технологии и оценка качества медицинского карандаша с камфорой.

Известно, камфора обладает широким спектром фармакологического действия и применяется в медицине при самых различных заболеваниях. Лекарственные препараты, содержащие камфору, применяют при заболеваниях, сопровождающихся острой сердечно-сосудистой недостаточностью, для возбуждения центральной нервной системы.

При местном применении камфора хорошо всасывается кожей и слизистыми оболочками и, раздражая рецепторы, оказывает отвлекающее, антимикробное и противовоспалительное действие. Она является хорошим стимулятором и отвлекающим средством при суставных и мышечных болях [2].

Для обоснования состава и технологии медицинских карандашей с камфорой исходили из того, что:

- основообразующие вещества карандаша должны придавать ему определенную форму, способствовать сопротивлению нажиму, должны быть однородными и обеспечивать хорошую намазываемость;
- основа карандаша должна обеспечивать высвобождение лекарственных веществ, осуществлять оптимальный кон-

такт (мягкий мазок), оставляющий ровный, сплошной слой на коже.

Объектом исследования являлись образцы камфоры, отвечающие требованиям НД.

В качестве формообразующих и уплотняющих веществ были выбраны пчелиный воск, масло какао, ПЭГ-1500, ПЭГ-4000 и ПЭГ-6000.

Для улучшения пластичных свойств, обеспечивающих получение равномерного мазка, использовали масло персиковое, ПЭО-400, ПГ-1,2.

Для улучшения технологических и биофармацевтических свойств, таких как увеличение сродства жидких, твердых и вязких компонентов основы и лекарственного вещества, равномерного распределения лекарственных веществ в основе, равномерности дозирования вводили поверхностно-активные вещества [3].

Камфору вводили в основу по типу раствора при температуре 56–60 °С. Для формования карандашей использовали метод выливания. Было наработано 7 композиций карандашей с концентрацией камфоры 20 %.

Известно, что при применении карандашей их поверхность должна растворяться или постепенно стираться без повреждений и травмирования пораженного участка кожи. При этом сами карандаши не должны ломаться, крошиться, а рабочая поверхность карандаша должна быть гладкой, без раковин. Поэтому качество полученных образцов карандашей оценивали по следующим параметрам: внешний вид, однородность, намазываемость и прилипаемость [4, 5].

Полученные карандаши представляли собой цилиндрические палочки длиной до 5–6 см и толщиной 4–8 мм, округло заостренных с одного конца, массой 2,0 г, однородные на разрезе.

Для определения намазываемости образцы карандашей по 1,0 г помещали на стеклянную пластинку 10×10, накрывали второй стеклянной пластинкой, предварительно измерив диаметр карандаша. После этого на все стеклянные пластинки с карандашами помещали груз (гиря 1 кг). Карандаши под действием тяжести груза расходились, образуя пятно определенного диаметра. Через 10 минут измеряли диаметр каждого карандаша. Чем диаметр больше, тем более мягкую консистенцию имеет карандаш и, следовательно, легче намазывается. Результаты определения приведены в табл. 1.

Из данных табл. 1 следует, что наилучшей намазывающей способностью обладают карандаши составов N5 (основа – парафин) и N6 (основа – ПЭГ 4000 и ПЭГ 400).

Таблица 1

Результаты определения намазывающей способности карандашей с камфорой

Номер состава	Диаметр карандаша до определения, мм	Диаметр карандаша после действия груза, мм
1	20,0	21,0
2	20,0	22,0
3	20,0	21,5
4	-------	-------
5	20,0	25,0
6	20,0	25,0
7	20,0	21,5

Примечание. Исключение представляли карандаши состава 4. При хранении (в течение 3, 4 дней в условиях холодильника), карандаши теряли свои структурно-механические свойства, расплывались и были исключены для дальнейших исследований.

Показатель прилипаемости определяли по массе двух мазков карандаша, нанесенных на стеклянную пластину (ширина 3 см и длина 7 см). Результаты определения представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты определения прилипающей способности карандашей с камфорой

Номер состава	Масса мазка карандаша, нанесенного на стекло, г
1	0,035
2	0, 024
3	0,009
4	---------
5	0,057
6	0,057
7	0,036

Как следует из данных, представленных в табл. 2 наилучшей прилипающей способностью обладали карандаши состава 5 (основа – парафин) и состава 6 (основа – ПЭГ 4000 и ПЭГ 400), которые и были выбраны как оптимальные на данном этапе исследований.

Для количественного определения камфоры в карандашах изучена возможность использования методики Лаппина – Кларка, основанной на реакции образования гидразона с 2,4-динитрофенилгидразином в щелочной среде. В качестве растворителя был использован спирт этиловый 95 %. При добавлении к полученному гидразону гидроксида калия появляется черное окрашивание,

которое быстро светлеет, и раствор становится винно-красного цвета [1].

Предварительно было изучено поведение компонентов основ при выполнении данной методики. Установлено, что парафин не растворяется в спирте этиловом 95 % и не влияет на результаты анализа, а ПЭГ 4000 и ПЭГ 400 с используемыми реактивами дают бледно-желтое окрашивание, поэтому определение камфоры в карандашах на этих основах с использованием данной методики нецелесообразно.

Нами была предложена методика Лаппина – Кларка для анализа карандаша камфорного 20 %, (основа- парафин), относительная погрешность метода ± 3,1 %. Методика характеризуется достаточно высокой точностью, хорошей воспроизводимостью.

Для определения камфоры в карандаше на основе ПЭГ 400 и ПЭГ 4000 использовали методику высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Исследование проводили на микроколоночном жидкостном хроматографе «Милихром А02» в градиентном режиме с детекцией при нескольких длинах волн (колонка размером 2×75 мм, заполнена сорбентом ProntoSil 120–5C AQ, подвижная фаза: элюент А – 0,1 %-й раствор кислоты трифторуксусной; элюент Б – ацетонитрил, скорость подачи элюента – 100 мкл/мин, температура термостата колонки – 35 °С).

Предварительное изучение УФ-спектров поглощения спиртовых растворов камфоры, ПЭГ 400 и ПЭГ 4000 позволило выбрать аналитические волны детектирования.

Установлено, что для определения компонентов медицинского карандаша с камфорой целесообразно использовать для детектирования длины волн 280, 290 нм (максимум светопоглощения камфоры), 300 нм. Измерение площадей пиков при нескольких длинах волн позволяет использовать спектральные отношения как *дополнительную характеристику подлинности* камфоры. Например, отношение площади пика камфоры при длине волны 280 нм к площади пика при длине волны 290 нм составляет *0*,885, а $S_{А300нм}/S_{А290нм} = 0,767$.

Для выбора условий ВЭЖХ-анализа нами получены хроматограммы спиртовых растворов камфоры, ПЭГ 400 и ПЭГ 4000. Учитывая соотношение компонентов в медицинском карандаше, растворы готовили следующим образом:

• 0,40000 г камфоры помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, добавляли 5 мл спирта этилового 95 %, раствор перемешивали, доводили до метки тем же растворителем;

• 0,64 мл ПЭГ 400 помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, добавляли 5 мл спирта этилового 95 %, раствор перемешивали, доводили до метки тем же растворителем;

• 0,90000 г. ПЭГ 4000 помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, добавляли 5 мл спирта этилового 95 %, раствор перемешивали, доводили до метки тем же растворителем.

Полученные растворы фильтровали и хроматографировали по 5 мкл каждого раствора не менее 3-х раз в следующих условиях: градиент – от 40 до 100 % ацетонитрила за 6 мин, далее изократично – 100 % ацетонитрила – 4 мин. Общее время хроматографирования – 10 мин.

На хроматограмме стандартного раствора камфоры обнаружен 1 пик, время удерживания 6,99 мин.

Хроматограмма раствора ПЭГ 400 содержала 4 пика, наибольшую площадь имел пик со временем удерживания 5,87 мин.

На хроматограмме спиртового раствора ПЭГ 4000 получено 6 пиков. Наибольший интерес представляют пики, имеющие время удерживания, близкое к времени удерживания стандартного раствора камфоры: пик 5 (4,67 мин) и пик 6 (8,07 мин).

Предлагаемая методика была апробирована на модельной смеси, состоящей из 0,4 г камфоры, 0,7 г ПЭГ 400 и 0,9 г ПЭГ 4000,которую помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяли в 5 мл спирта этилового 95 %, перемешивали и доводили тем же растворителем до метки. Полученный раствор фильтровали и хроматографировали.

Хроматограмма спиртового раствора модельной смеси содержала 7 пиков. Пик 5 совпадал по времени удерживания с пиком спиртового раствора ПЭГ 400 (5,89 мин), пик 6 соответствовал пику стандартного раствора камфоры (6,98 мин), пик 7 – основному пику на хроматограмме ПЭГ 4000.

Измерение площади пика для количественного определения камфоры проводили при длине волны 290 нм. Содержание камфоры в модельной смеси находилось в пределах 18–22 %.

Проверку пригодности разработанной методики определения камфоры в карандаше медицинском проводили по параметрам: специфичность, точность, воспроизводимость.

Специфичность подтверждается набором хроматограмм:

а) спиртового раствора камфоры;

б) спиртового раствора ПЭГ 400;

в) спиртового раствора ПЭГ 4000;

г) растворителя (спирта этилового 95 %).

Для доказательства соответствия пика 6 на хроматограмме модельной смеси пику камфоры детектировали образец при 3-х длинах волн и рассчитывали спектральные отношения, которые совпадали со спектральными отношениями, вычисленными для стандартного раствора камфоры.

Используя компьютерную программу обработки хроматографических данных,рассчитывали коэффициент разделения пиков (ПЭГ 400, камфоры, ПЭГ 4000) и число теоретических тарелок по пику камфоры, ПЭГ 400, ПЭГ 4000.

Линейность методики проверяли в диапазоне возможных концентраций камфоры. Для этого готовили стандартные растворы камфоры в концентрациях ± 15 % от заявленного в лекарственной форме и хроматографировали в описанных выше условиях не менее 3-х раз. В диапазоне концентраций 0,034–0,046 г/мл наблюдается линейная зависимость площади хроматографического пика от концентрации камфоры.

Точность и воспроизводимость методики оценивали на 3-х концентрациях камфоры: 0,040; 0,036; 0,044 г/мл. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты количественного определения камфоры в модельной смеси

№ п/п	Навеска камфоры, г	Найдено камфоры, г		Метрологические характеристики
		г	%	
1	0,3600	0,3573	19,85	$\overline{X}$ = 19,86
2	0,3600	0,3620	20,11	$S\overline{x}$ = 0,1833
3	0,4000	0,3982	19,91	t = 2,571
4	0,4000	0,4032	20,16	$\Delta\overline{x}$ = ± 0,471
5	0,4400	0,4176	18,98	ε = ± 2,37 %
6	0,4400	0,4431	20,14	

Разработанная методика была апробирована на образцах медицинских карандашей с камфорой.

Медицинский карандаш помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяли в 5 мл спирта этилового 95 %, перемешивали и доводили тем же растворителем до метки. Полученный раствор фильтровали и хроматографировали в описанных выше условиях.

Приготовление раствора стандартного образца камфоры: 0,40000 г. камфоры помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, добавляли 5 мл спирта этилового 95 %, раствор перемешивали, доводили до метки тем же растворителем.

Полученный раствор хроматографировали в описанных выше условиях.

Содержание камфоры в медицинском карандаше (%) проводили по формуле:

$$X = \frac{S_{\text{исп}} \cdot a_{\text{ст}}}{S_{\text{ст}} \cdot a_{\text{кар}}} \cdot 100\%,$$

где $S_{\text{исп}}$ – площадь пика камфоры на хроматограмме испытуемого раствора; $S_{\text{ст}}$ – площадь пика камфоры на хроматограмме стандартного раствора; $a_{\text{ст}}$ – навеска камфоры для приготовления стандартного раствора, г; $a_{\text{кар}}$ – масса медицинского карандаша.

Таблица 4

Результаты количественного определения камфоры в карандаше медицинском

№ п/п	Найдено камфоры, %	Метрологические характеристики
1	18,82	$\overline{X}$ = 19,39
2	19,75	$S\overline{x}$ = 0,2150
3	18,78	t = 2,571
4	19,32	$\Delta\overline{x}$ = ± 0,553
5	20,12	ε = ± 2,85 %
6	19,54	

Содержание камфоры в карандаше медицинском должно быть 18–22 % (аналогично суппозиториям – ± 10 %). Использование предлагаемой методики позволяет определять камфору в данном лекарственном средстве, так как относительная погрешность анализа не превышает ± 3 %.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности проведения дальнейших фармако-технологических исследований карандашей медицинских с камфорой.

Список литературы

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: учеб. пособие. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 621 с.

2. Фармацевтический мануал / под. ред. М.П. Николаева. – М.: Медгиз, 1949. – 243 с.

3. Лиходед, В.А. Ахметгалиева, Л.Л. О возможности использования новых вспомогательных веществ в технологии лечебных карандашей для ветеринарии // Фармация. – 1992. – №6. – С. 20–24.

4. Поклад С.В. Разработка и технологические исследования парафармацевтических карандашей с маслом амарантовым: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – 2007. – 24 с.

5. Пантюхина Е.В. Разработка состава, технологии мази и медицинского карандаша, антимикробного действия с полиэтиленоксидным экстрактом травы донника лекарственного: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – 207. – 24 с.

Рецензенты:

Хаджиева З.Д., д.фарм.н., профессор кафедры технологии лекарств Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск;

Ефименко Н.В., д.м.н., профессор, зам. директора по науке ФГУ «Пятигорский ГНИИ Курортологии ФМБА России», г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 28.10.2011.

УДК – 577.121.7:616,152.112/523-036.65]618.3

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ У БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОБОСТРЕНИЕ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ

Луценко М.Т., Андриевская И.А.

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН, Благовещенск, e-mail: Lucenkomt@mail.ru

Формирование патологических процессов во многом зависит от нарушения кислотно-щелочного равновесия в тканевой среде организма в период обострения вирусных инфекционных заболеваний. Обострение герпес-вирусной инфекции в период беременности становится причиной тяжелого нарушения углеводного и белкового обмена в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты, сопровождающегося развитием тканевого ацидоза.

Ключевые слова: герпес, плацента, тканевый ацидоз

METABOLIC ACIDOSIS IN SINCYTHIOTROPHOBLAST IN VILLUS OF A PLACENTA AT THE AGGRAVATION HERPES-VIRUS INFECTIONS

Lutcenko M.T., Andrievskaja I.A.

Institution of the Russian Academy of Medical Sciences Far Eastern Research Center for physiology and respiratory pathology of SB RAMS, Blagoveshchensk, e-mail: Lucenkomt@mail.ru

Formation of pathological processes in many respects depends on infringement of acid-alkaline balance in the tissue environment of an organism during an aggravation of virus infection diseases. The aggravation of herpes-virus infection during pregnancy becomes the reason of heavy infringement of a carbohydrate and protein exchange in sincythiotrophoblast in villus of a placenta accompanying with development tissue acidosis.

Keywords: a herpes, a placenta, tissue acidosis

Во внутренней среде человека содержится кислород, углекислый газ, азот и инертные газы. Физически необходимыми для жизнедеятельности организма являются кислород и углекислый газ, за счет чего в основном и формируется кислотно-щелочное равновесие. Кровь выполняет буферную функцию во всей системе газового гомеостаза организма, представляя клеткам необходимое количество кислорода в соответствии с их потребностями и способствуя освобождению из них углекислого газа.

Транспорт этих газов осуществляется между кровью и клетками как бы в два этапа: доставка их происходит на уровне связанных систем, а сам обмен – через клеточные мембраны, что выполняется в виде свободных молекул кислорода и двуокиси углерода. Связанной формой кислорода является оксигемоглобин, содержащийся в эритроцитах. Двуокись углерода присутствует в крови в виде ряда соединений: H_2CO_3, HCO_3^-; и карбоната CO_3^-, соединения CO_2 с аминными группами белков [2].

Количественно содержание этих элементов и формирует буферную систему крови. Нормальными буферными основаниями (НВО или ВВ) можно признать, если в периферической крови при *t* 37 °С содержится pCO_2 = 40 мм рт. ст., а pH = 7,38. Отклонения этой системы, что называется сдвигом буферных оснований (СБО или ВЕ), отражаются на метаболизме тканевых структур организма.

Так, у здорового человека СБО (ВЕ) артериальной крови колеблется в пределах от +1,5 до –1,5 мэкв/л. В условиях же различных патологических процессов СБО резко меняется и может быть представлен от +30,0 до –30,0 мэкв/л.

Таким образом, ВЕ при различных заболеваниях становится диагностическим показателем нарушения кислотно-щелочного баланса в организме.

Чрезвычайно информативным является показатель, отражающий pH (концентрация ионов водорода) в периферической крови.

Так, pH в пределах 7,5–7,4 свидетельствует о компенсированном ацидозе. Сдвиг pH в сторону 7,34–7,25 констатирует субкомпенсированную форму ацидоза и, наконец, при сдвиге pH в кислую сторону ниже 7,24 свидетельствует о декомпенсированной форме ацидоза.

Формирование декомпенсированного ацидоза может возникнуть вследствие нарушения ферментативных реакций, регулирующих углеводный обмен и появление в крови избыточного количества лимонной, пировиноградной, β-оксимасляной и других кислот. В условиях кислородного голодания количество этих кислот резко увеличивается.

Нарушение кислотного состава периферической крови может наступить при активизации инфекционных процессов, изменяющих ферментативную активность углеводного обмена в организме [6].

Особое внимание привлекает изменение газотранспортной функции у беременных при герпес-вирусной инфекции, которая обостряется в 70% случаев во время гестации [1].

Цель работы – формирование тканевого ацидоза в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты у беременных, перенесших во время гестации обострение герпес-вирусной инфекции.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на 50 беременных, перенесших в третьем триместре гестации обострение герпес-вирусной инфекции (титр антител к вирусу герпеса – 1:12800). Контролем служили 25 беременных, не болевших в течение периода гестации.

Титр антител к вирусу герпеса определяли иммуноферментным методом на спектрофотометре «Stat Fax – 2100» (USA).

Для определения кислотно-щелочного равновесия у беременных использовали газоанализотор Chiron (USA).

Содержание углеводов в синцитиотрофобласте определяли после проведения гистохимической реакции по Ван Дуйну с последующим компьютерным цитофотометрическим анализом.

Активность пируватдегидрогеназы определяли по методу, предложенному Р. Лилли (1969) [3].

Исследования проводились на базе стационара акушерского отделения, клиники Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН учреждения Российской академии медицинских наук. Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.062003 г. № 266.

Результаты исследования и их обсуждение

Чрезвычайно важным становится обстоятельство нарушения в этих условиях показателей кислотно-щелочного равновесия в крови беременных на третьем триместре гестации в зависимости от титра антител к вирусу простого герпеса. Ведущим оценочным критерием в этом вопросе выступают показатели концентрации H^+ в периферической крови.

При обострении герпес-вирусной инфекции во время беременности, когда титр антител к вирусу герпеса нарастает до 1:3200, pH сдвигается в кислую сторону до $7,3 \pm 0,15$ ($p < 0,05$). Однако при герпес-вирусной инфекции с титром антител 1:12800 показатель pH становится в пределах $7,20 \pm 0,1$ и даже в 30% случаев $7,18 \pm 0,2$, то есть формируется субкомпенсированный, а иногда и декомпенсированный тип ацидоза.

Сдвиг буферных систем в кислую сторону происходит на фоне существенных нарушений гликолиза в организме беременной и, что особенно важно, в синцитиотрофобласте плаценты.

По количеству находящегося в цитоплазме синцитиотрофобласта гликогена можно судить, насколько неблагоприятно складываются условия для формирования метаболических процессов между матерью и развивающимся зародышем, а затем плодом.

В норме в синцитиотрофобласте на 8–9 неделе беременности содержится достаточно высокое содержание полисахаридов – цитофотометрически определяемое в пределах $17,6 \pm 0,9$ усл. ед. на ед. площади цитозоля. Однако, если у беременной возникает обострение герпес-вирусной инфекции – в цитозоле синцитиотрофобласта содержание полисахаридов снижается до $10,5 \pm 0,85$ усл. ед. (рис. 1 а, б).

В процессе тканевого гликолиза фосфоэнолпировиноградная кислота формирует под действием пируваткиназы пировиноградную кислоту, которая под действием лактатдегидрогеназы восстанавливается в молочную кислоту. Избыток накопления молочной кислоты в тканях приводит к формированию метаболического ацидоза. Даже незначительные количества пируватдегидрогеназы блокируют образование молочной кислоты (рис. 2 а, б).

Герпетическое поражение синцитиотрофобласта в период беременности приводит к снижению ферментативной активности пируватдегидрогеназы, что и способствует нарастанию содержания молочной кислоты и формированию тканевого ацидоза в плаценте.

Развитие метаболического ацидоза в плаценте беременной является сильным повреждающим фактором ряда тканевых процессов.

В первую очередь страдает морфофункциональное состояние митохондрий синцитиотрофобласта. Митохондрии набухают, кристы их разрушаются, а вслед за этим повреждается и сама митохондрия. Это приводит к нарушению в синцитиотрофобласте антиокислительной функции активного кислорода, выбросу в цитозоль большого количества цитохрома С, что стимулирует каспазные ферменты и формирование апоптоза ядер.

Таким образом, кислотно-щелочное состояние влияет на проницаемость биологических мембран, на подвижность и чувствительность мембранных рецепторов, обеспечивает интенсивность и направленность метаболических процессов, обусловливает свойства белков и коллоидов, способность гемоглобина присоединять и отдавать кислород [7, 9, 10, 11].

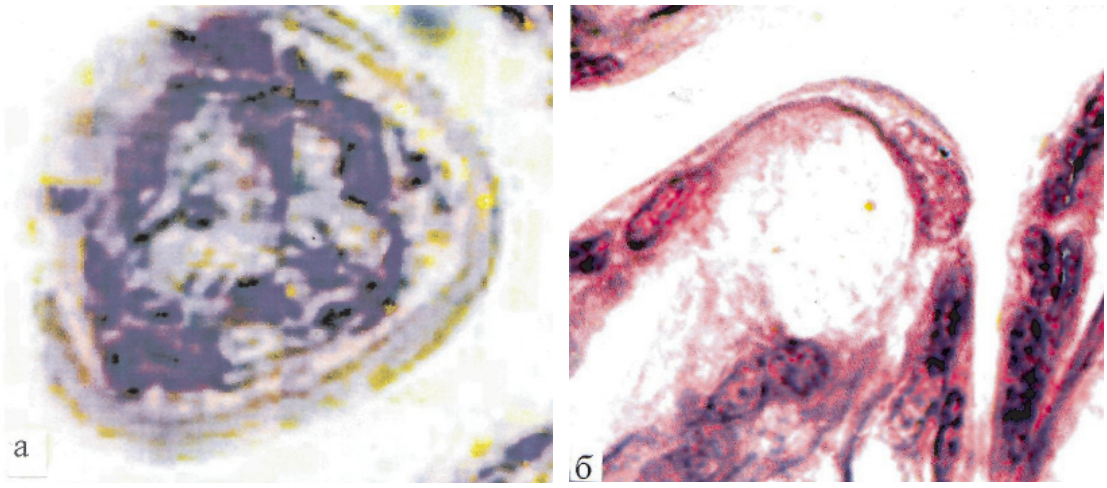


Рис. 1. Синцитиотрофобласт ворсинок пуповины беременной, перенесшей герпес-вирусную инфекцию во время гестации. В синцитиотрофобласте снижается содержание количества нейтральных полисахаридов (а) по сравнению с беременными, не болевшими герпес-вирусной инфекцией (б). Окраска по Ван Дуйну. Увеличение 20×40

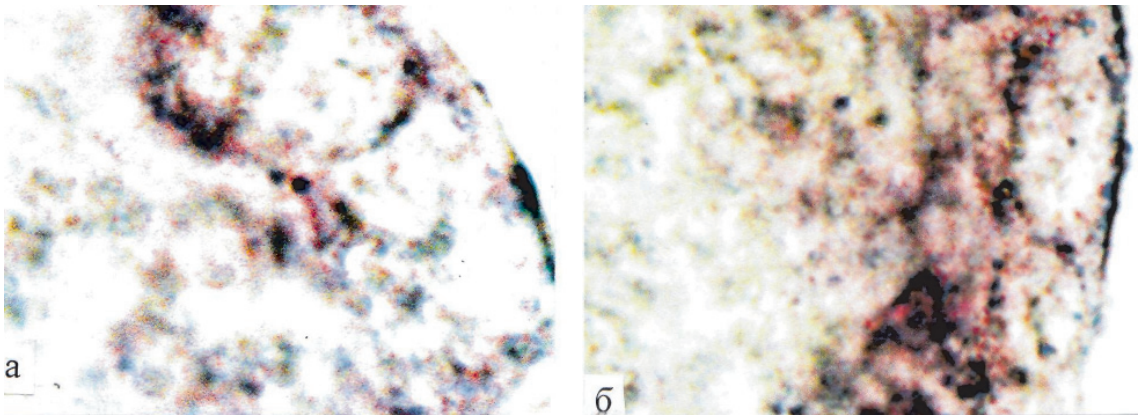


Рис. 2. Снижение активности пируватдегидрогеназы в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции во время гестации (а), у здоровых беременных активность пируватдегидрогеназы остается на высоком уровне (б). Реакция на пируватдегидрогеназу по Лилли. Увеличение 10×90

Изменение кислотно-щелочного равновесия ведет к нарушению физиологических процессов, а при сдвигах за предельные границы наступают деструктивные тканевые явления. Наиболее чувствительные клетки и ткани к нарушению величин pH – это наиболее жесткая константа кислотно-щелочного равновесия.

Сдвиг pH даже на 0,1 становится чувствительным для обменных процессов, а снижение pH на 0,25–0,3 может привести к ацидотической коме. Избыток водородных ионов в крови вызывает расширение капилляров, повышает их проницаемость, формируя отек. Это наблюдается при нарушении нейроэндокринной регуляции тканевых систем, а также вследствие возникновения вирусно-бактериального воспалительного процесса в организме [8].

Течение заболевания у новорожденных приводит к снижению иммуннозащитных и пластических реакций. Нарушаются управляемые в норме обмен белков, жиров и углеводов, что приводит к изменению характера течения водно-электролитного обмена и кислотно-щелочного равновесия. Особенно в этот период большой опасностью является присоединение активизирующейся в организме персистирующей инфекции (вирус простого герпеса и цитомегаловирус).

Эти дремлющие инфекции, передаваемые во время беременности матерью в период гестации, резко осложняют метаболические процессы: белковый, жировой и углеводный тканевые обмены [4, 5]. Увеличивается тканевый ацидоз и создается почва для активизации сапрофитной флоры в легких.

Выводы

Исследования показали, что по мере нарастания агрессивности герпес-вирусной инфекции в периферической крови беременной снижается напряжение кислорода. При герпес-вирусной инфекции с титром антител 1:3200 pO_2 снижается до 29,98 ± 0,4 мм.рт.ст., а при титре 1:12800 – до 27,6 ± 0,7 мм рт. ст. (контроль – 39,22 ± 0,5 мм рт. ст.; $p < 0,001$). У небеременных женщин эти показатели находятся в пределах 40,21 ± 0,8 мм рт. ст.

На этом фоне снижалось насыщение гемоглобина кислородом: при титре 1:3200 до 95,3 ± 0,27 %; а при титре 1:12800 – до 90,2 ± 0,47 (контроль – 98,8 ± 0,8 %; $p < 0,001$). При этом нарастало содержание в крови метгемоглобина: при титре антител 1:3200 до 0,98 ± 0,08 %, а при титре 1:12800 – до 1,11 ± 0,1 % (контроль – 0,78 ± 0,11; $p < 0,01$).

Список литературы

1. Андриевская И.А. Характер дыхательной активности крови у беременных герпес-вирусной инфекции // Фундаментальные аспекты оценки фетоплацентарной недостаточности при вирусных заболеваниях во время беременности. – Благовещенск, 2008. – С. 54–72.

2. Виленский Б.С. Неотложные состояния в невропатологии // Руков. для врачей. – Л.: Медицина, 1986. – 290 с.

3. Лили Р. Патогистологическая техника. – М.: Мир, 1969. – 639 с.

4. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Морфометрические исследования фетоплацентарного барьера плаценты при герпесной и цитомегаловирусной инфекциях // Бюлл. Сибирск. отделения РАМН. – 2010. – №3. – С. 137–140.

5. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Довжикова И.В. Фетоплацентарная система при обострении герпес-вирусной инфекции во время беременности. – Новосисибирск; Благовещенск, 2010. – 245 с.

6. Михельсон В.А., Маневич А.З. Основы интенсивной терапии и реанимации. – М.: Медицина, 1976. – 320 с.

7. Huynh K., Baker D. Capacity for intracellular pH compensation during hypercapnia in white sturgeon primary liver cells // J. Comp. Physiol. – 2011 – № 4.

8. Lakritz J., Wilson W. Bronchointerstitial pneumonia and respiratory distress in young horses: clinical, clinicopathologic, radiographic and pathological findings in 23 cases // J. Vet Intern. Med. – 1993. – Vol.7, № 5. – P. 277–288.

9. Ogilvy – Stuart A., Soos M. Hypoglicemla and resistance to ketoacidosis in a subject without functional insulin receptors // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86, № 7. – P. 3319–3326.

10. Opdahl H., Stromme T. The acidosis-induced right shift on the HbO_2 dissociation curve is maintained during erythrocyte storage // Scand. J.Clin. Lab. Investig. – 2011. – № 4 – P. 10–12.

11. Thews O., Nowak M. Hypoxia-induced Extracellulaz acidosis increases p-Glycopropein activity and chemoresistence in tumors in vivo via p 38 signaling pathway // Adv. Exp. Med. Biol. – 2011. – № 915. – P. 115–122.

Рецензенты:

Соловьева А.С., д.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ Охрана материнства и детства Сибирского отделения РАМН, г. Хабаровск;

Быстрицкая Т.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Амурской медицинской академии; г. Благовещенск.

Работа поступила в редакцию 07.07.2011.

УДК 617.55-007.43: 617.55-089.844

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕЙРОСЕТЕВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ГРЫЖЕЙ

[1]Лысов Н.А., [2]Белоконев В.И., [1]Супильников А.А.

[1]НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ», Самара, e-mail: mail@reaviz.ru;
[2]ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития России», Самара

Проведен анализ результатов хирургического лечения пациентов с вентральными грыжами различных локализаций за 10 лет, на основе которого проведено обучение искусственной нейронной сети. Полученная искусственная нейронная сеть явилась основой для написания программы для ЭВМ, которая работает в среде Windows XP и способна рассчитать интегральный показатель качества жизни в зависимости от способа герниопластики в отдаленные сроки. Для определения качества жизни мы использовали модифицированный нами международный тест sf-36. Программа использует Европейскую классификацию грыж по Chevrel и Rath[5].

Ключевые слова: вентральные грыжи, искусственные нейронные сети, качество жизни

THE POSSIBILITY OF USE ARTEFICIAL NEURAL NETWORKS TO PREDICT THE RESULT OF SURGICAL TREATMENT PATIENTS WITH HERNIA

[1]Lysov N.A., [2]Belokonev V.I., [1]Supilnikov A.A.

[1]Samara medical institute «REAVIZ», Samara, e-mail: mail@reaviz.ru;
[2]Samara State medical University, Samara

The analysis of long term results of surgical treatment patients with ventral hernia is carried out. The artificial neural network has been educated on this database. We input this neural network into the PC program and named as «Expert system to predict the results of surgical treatment». This program can calculate the integral score of quality of life (QoL). We have modified SF-36 for patients with ventral hernias. The program runs under OS Windows XP or higher and uses Chevrel and Rath classification of ventral hernia [5].

Keywords: ventral hernia repair, artificial neural network, quality of life

Проблема лечения послеоперационных вентральных грыж является актуальной по сегодняшний день. Значительное количество больных, подвергшихся герниологическим операциям, их возраст (часто пожилой и старческий), социальная группа, условия места жительства и т.п., настоятельно требуют ставить вопросы о методах оценки и прогноза их качества жизни [1, 5]. А это, в свою очередь, требует применения прикладного математического аппарата, который для медицинского специалиста стал бы «дружественным», т.е. надежным, удобным, и позволил решать задачу классификации этих больных и достаточно точно вычислять критерии социальной адаптации и качества жизни.

В 1996 г. В.И. Белоконевым с соавт. [3, 4], были предложены способы комбинированной пластики послеоперационной грыжи с использованием синтетических материалов, накопленный опыт применения которых выявил ряд преимуществ перед способами натяжной, а также отдельными вариантами безнатяжной пластики грыжи.

К настоящему времени максимальный срок наблюдения за пациентами после проведенной пластики послеоперационной грыжи комбинированным способом составил 15 лет.

Целью настоящей работы было на основании изучения отдаленных результатов лечения больных с послеоперационной грыжей разработать компьютерную нейросетевую систему *для прогнозирования качества жизни пациентов с вентральной грыжей в зависимости от входных параметров и способа планируемого оперативного вмешательства.*

Работа основана на анализе данных 980 больных с ПВГ, которым было проведено обследование и лечение в хирургических отделениях ММУ «Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова г.о. Самара» за период с 1996 по 2010 год. Отдаленные результаты лечения больных с ПВГ на основании анкетирования и осмотра изучены у 270 пациентов.

Возраст больных с ПВГ колебался от 20 до 95 лет. Наибольшая частота ПВГ приходилась на возраст 45–59 лет у мужчин и 60–74 года – у женщин. Из общего числа больных с ПВГ лиц пожилого и старческого возраста (старше 60 лет) было 473 (48,26%) пациента (табл. 1).

Часть пациентов проживала в г. Самаре – 763 чел. (77,86%), остальные – в Самарской области – 217 чел. (22,14%).

Таблица 1

Распределение больных с ПВГ по полу и возрасту

Возраст в годах	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%
До 45	53	18,09	54	7,86	107	10,92
45–59	120	40,96	280	40,76	400	40,82
60–74	102	34,81	291	42,36	393	40,10
75–89	15	5,12	59	8,59	74	7,55
90 и старше	3	1,02	3	0,44	6	0,61
Итого	293	100	687	100	980	100

Отдаленные результаты лечения пациентов с ПВГ изучены путем их осмотра, обследования и анкетирования в контрольные сроки в 2001–2002 гг., в 2009–2010 гг. Качество жизни оценивали по методике SF-36, модифицированной нами для больных с грыжами.

В основу критериев оценки отдаленных результатов лечения больного с ПВГ в отдаленные сроки были положены не только результаты пластики грыжи, которые могут быть и адекватными, но и необходимость в устранении после нее плановой хирургической патологии в органах брюшной полости, малого таза. Такой подход обусловлен тем, что неустраненная патология (ЖКБ, язвенная болезнь, заболевания органов малого таза) требует повторного вмешательства через зону пластики грыжи, а поэтому результат лечения пациента до ее выполнения становится неопределенным.

Хорошим считали отдаленный результат у больных при отсутствии рецидива грыжи и осложнений со стороны зоны пластики. Интегральный показатель качества жизни – 1–4 балла.

Удовлетворительным считали результат у больных при отсутствии рецидива грыжи, но при наличии раневых осложнений в зоне пластики (кожные свищи, связанные с трансплантатом, лигатурные свищи) и при выявлении грыж других локализаций. Интегральный показатель качества жизни – 4–6 баллов.

Плохим считали результат у больных с рецидивом грыжи, а также при выявлении заболеваний, требующих повторной операции через зону пластики грыжи. Интегральный показатель качества жизни – 6–7 баллов.

Для определения объема выборочной совокупности исследования была использована формула Меркова А.М. (1974):

$$n = \frac{t^2 pq}{\Delta^2}, \qquad (1)$$

где n – численность выборочной совокупности; t – доверительный коэффициент; p – величина показателя, выраженная в процентах ($p = 10$); q – величина, обратная показателю ($100 - p$); Δ – доверительный интервал, равный $\Delta = (tm)^2$; здесь m – предельная ошибка выборки.

В качестве доверительной вероятности ошибки служила обычная для медико-социальных исследований вероятность безошибочного прогноза (P) в 95%, что соответствует предельной ошибке показателя Δ, равной 5% и доверительному коэффициенту t, равному 2.

Поскольку большая часть показателей представлена в процентах, произведение pq было принято равным 2500 (50·50), что соответствует максимальному значению.

$$n = \frac{2^2 \cdot 50 \cdot 50}{5^2} = \frac{4 \cdot 2500}{25} = 400. \qquad (2)$$

Таким образом, для получения репрезентативных данных в исследование было необходимо включить не менее 400 пациентов. В нашем случае число обследованных равнялось 980, что превышает необходимую выборку в 2,45 раза.

Сравнение непосредственных результатов в основной и контрольной группах показывает достоверную разницу, подтвержденную оценкой критерия Стьюдента (В. Госсета). Так, в основной группе хорошие непосредственные результаты получены у 470 (96,31%), удовлетворительные – у 14(2,87%), неудовлетворительные – у 4(0,82%); соответственно в контрольной группе хорошие результаты были у 394(80,08%), удовлетворительные – у 92(18,7%), неудовлетворительные – у 6(1,22%). Расчет критерия Стьюдента подтвердил достоверность различий хороших результатов между данными группами: $t = 3{,}46$ (при $p < 0{,}01$). Были выявлены достоверные различия между контрольной и основной группами по следующим показателям (табл. 2).

По представленным результатам можно сделать следующие выводы по срокам наблюдения после операции. В основной группе достоверно преобладали группы со

сроками 1–3 года (31,86% против 15,7% в контроле) и 3–6 лет (46,65% в основной группе и 24,34% в контрольной). Группа со сроками наблюдения 7–15 лет, напротив, преобладала в контроле (59,94% против 21,47%).

Таблица 2

Достоверные различия признаков между группами пациентов

Значение признака	Основная группа	Контрольная группа	Вероятность ошибки
Срок наблюдения после операции (%)			
1–3 лет	31,86	15,7	$p < 0,05$
3–6 лет	46,65	24,34	$p < 0,05$
7–15 лет	21,47	59,94	$p < 0,05$
Локализация грыжи (%)			
Мезогастральная	5,154	18,78	$p < 0,05$
Эпимезогипогастральная	7,216	1,212	$p < 0,05$
Боковая	12,37	4,848	$p < 0,05$
Размеры грыжи (%)			
Малая (W1)	1,162	8,092	$p < 0,05$
Средняя (W2)	23,25	45,66	$p < 0,05$
Большая (W3)	43,6	29,47	$p < 0,05$
Гигантская (W4)	16,86	3,468	$p < 0,05$
Сопутствующие заболевания (%)			
Хроническая кишечная непроходимость	10,34	0,98	$p < 0,05$
Атеросклероз	6,666	23,18	$p < 0,05$
Гипертоническая болезнь	40	7,246	$p < 0,05$
Осложнения (%)			
Серома послеоперационной раны	65	14,28	$p < 0,05$
Показатели качества жизни (шкалы sf-36) *Общая трудовая недееспособность до лечения (%)*			
GM = 0	18,49	7,777	$p < 0,05$
Обычная активность до лечения (%)			
UA = 0	19,52	6,818	$p < 0,05$
Обычная активность после лечения (%)			
UA = 3	31,36	44,31	$p < 0,05$
Социальные и личностные отношения после лечения (%)			
SP = 0	30,76	19,31	$p < 0,05$
SP = 3	16,56	28,4	$p < 0,05$
Самообслуживание после лечения (%)			
SC = 0	46,7	32,58	$p < 0,05$
SC = 2	13,17	26,96	$p < 0,05$
Итоговый показатель физической недееспособности после лечения (%)			
I = 1	9,219	2,631	$p < 0,05$

Для данных по локализации в основной группе достоверно чаще выявлялись эпимезогипогастральная (7,216%) и боковая грыжи (12,37%) и достоверно реже были представлены мезогастральные грыжи (5,154% против 18,78% в контроле).

По размерам грыж в основной группе достоверно преобладали большие (43,6%) и гигантские грыжи (16,86%), а в контрольной группе – малые (8,092%) и средние грыжи (45,66%).

Из сопутствующих заболеваний в основной группе достоверно чаще встречалась хроническая КН (10,34%) и гипертоническая болезнь (40%). В контрольной группе достоверно чаще представлен атеросклероз (23,18%).

Полученные результаты были обработаны с помощью нейросетевого анализа. Основная цель проведения данного анализа заключалась в поиске наиболее эффективного метода принятия решения врачом при ПВГ.

Нами был проведено исследование с применением многослойного персептрона, результаты которого сравнивались по эффективности с результатами, полученными по патометрическому алгоритму.

Выбор (первоначальный) переменных был сплошным. В дальнейшем в ходе обучения были отобраны наиболее актуальные входные параметры.

Переменные с номинальными значениями были представлены в числовом виде.

Проведенный нейросетевой анализ включал отбор входных признаков, рассматриваемых при обследовании указанных групп пациентов. Были спроектированы и обучены пять MLP-сетей. Разработанные нейронные сети имели похожую структуру. В первом (входном) слое у всех сетей было по 165 нейронов по исходному числу признаков, в промежуточном слое – от 13 до 21 нейрона, и в выходном слое – по 1 нейрону для вывода ответа НС. Причем нейронная сеть позволяла получать ответ в количественном виде – размере прогнозируемого итогового показателя физической недееспособности после лечения.

При обучении наблюдаемые пациенты делились на три выборки: обучающую, контрольную и тестирующую. НС, показавшие наилучшие результаты обучения, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Нейронные сети для прогнозирования итогового показателя физической недееспособности после лечения

	Имя сети	Обучение	Тест	Проверка	Алгоритм	Функция ошибки	Скрытый слой	Вывод результата
1	MLP 165-13-1	0,3522	0,1733	0,0567	BFGS 2	SOS	Exponential	Identity
2	MLP 165-16-1	0,3356	0,1842	0,0512	BFGS 2	SOS	Logistic	Exponential
3	MLP 165-18-1	0,9794	0,0118	0,3051	BFGS 0	SOS	Identity	Logistic
4	MLP 165-21-1	0,3437	0,1850	0,0520	BFGS 3	SOS	Identity	Exponential
5	MLP 165-14-1	0,3318	0,1876	0,0518	BFGS 2	SOS	Tanh	Logistic

Наилучшим способом обучения был алгоритм BFGS (алгоритм назван по именам авторов: Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno), позволивший получить наиболее точные прогнозы итогового показателя физической недееспособности после лечения.

Для выбора наиболее значимых входных признаков нами использовался генетический алгоритм отбора входных переменных, используемый при обучении MLP-сетей. В результате проведенной работы были отобраны 53 входных признака для обучения и работы будущей нейронной сети, 37 из которых представлены в табл. 4. Данная таблица отражает чувствительность использованных переменных.

Таблица 4

Чувствительность входных переменных нейронной сети

№ п/п	Входные переменные	Чувствительность
1	2	3
1	Атеросклероз сосудов головного мозга	1,024881
2	Варикозная болезнь нижних конечностей	1,021507
3	Желчно-каменная болезнь	1,021238
4	Возраст пациента на момент операции	1,012843
5	Метод пластики	1,012325
6	Ишемическая болезнь сердца	1,011552
7	Ревматизм (в анамнезе)	1,010131
8	Ожирение	1,008481
9	Размер грыжевых ворот (W1) [5]	1,008404
10	Бронхиальная астма	1,004682
11	Заболевания почек	1,004682
12	Хроническая обструктивная болезнь легких	1,004323
13	Количество рецидивов грыжи (4)	1,004209
14	Последствия острого нарушения мозгового кровообращения	1,004129
15	Кисты, новообразования	1,002941
16	Место жительства (город, область)	1,002819
17	Сопутствующие терапевтические заболевания	1,002461

Окончание табл. 4

1	2	3
18	Новообразования кожи	1,002449
19	Тромбофлебит глубоких вен	1,002313
20	Пол	1,002272
21	Цирроз печени	1,002131
22	Множественная грыжа	1,001953
23	Боковая грыжа	1,001711
24	Гипертоническая болезнь	1,001369
25	Киста передней брюшной стенки, лигатурные свищи	1,000973
26	Хроническое воспаление червеобразного отростка	1,000904
27	Паховая грыжа	1,000798
28	Спаечная болезнь брюшной полости	1,000315
29	Хронические заболевания поджелудочной железы	1,000055
30	НЦД по гипертоническому типу	0,9998
31	Фибромиома матки	0,999086
32	Сахарный диабет	0,998876
33	Абсцесс, перитонит	0,99873
34	Сопутствующие хирургические заболевания	0,998706
35	Кисты яичника	0,998623
36	Гипохромная анемия	0,998528
37	Свищи ЖКТ	0,998501

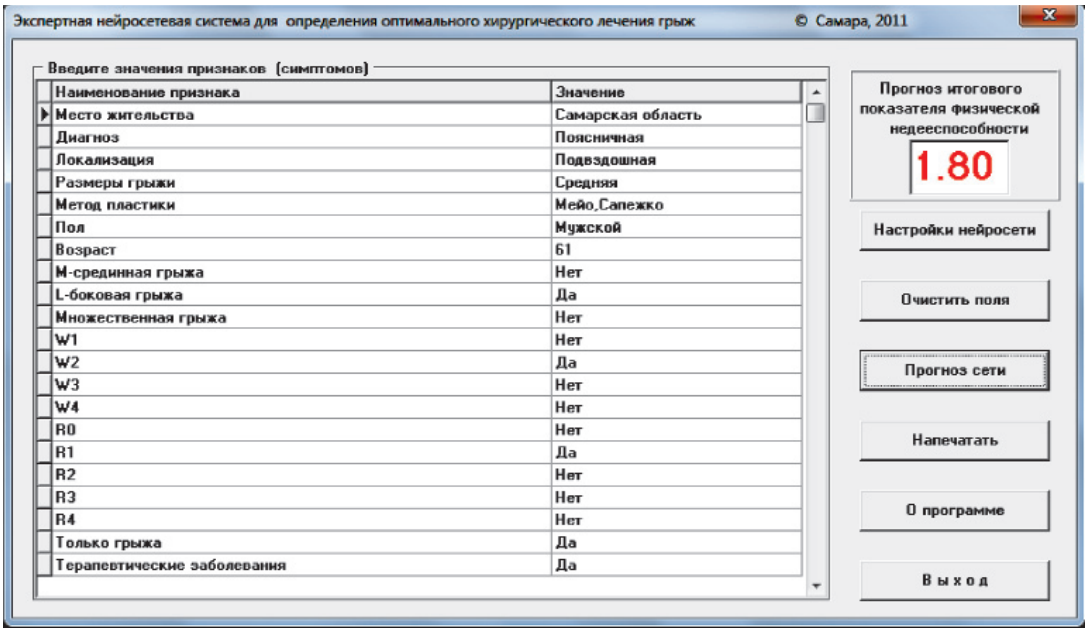
Проведение анализа чувствительности сети к входным переменным позволяет сделать вывод об относительной важности входных переменных для конкретной нейронной сети и при необходимости удалить входы с низкими показателями чувствительности. Анализ чувствительности можно использовать с чисто информационными целями или чтобы произвести удаление входов. Анализ чувствительности вносит некоторую ясность в вопрос о полезности тех или иных переменных. Он позволяет выделить ключевые переменные, без которых анализ невозможен, и идентифицировать те, которые можно без ущерба исключить из рассмотрения.

В нашем случае наиболее важными показателями, влияющими на итоговый показатель физической недееспособности после лечения, являются возраст пациента, метод пластики, характеристики грыжи (W1–W4, R0–R4) [5] и присутствие сопутствующих заболеваний (атеросклероз сосудов головного мозга, ИБС, желчно-каменная болезнь, бронхиальная астма и д.р.). Проверка полученной нейронной сети показала качество прогноза в виде значения средней относительной ошибки прогноза в 19,25 %. Данный результат оценивается как хорошая точность прогноза (Гамбаров Г.М., 1990).

Определенный при помощи нейронной сети для полученных значений и реальных показателей физической недееспособности критерий Стьюдента составил $t = 1{,}1747$ ($p = 0{,}2434$). Таким образом, $p > 0{,}05$ и мы можем сделать вывод о недостоверности различий между полученными и предсказанными сетью значениями. Все вышесказанное подтверждает достаточное качество полученной нейронной сети и возможность ее практического применения в виде экспертной прогнозирующей компьютерной программы для врачей-хирургов.

Подготовленная лучшая нейронная сеть (MLP 165-14-1) в дальнейшем была дополнена сгенерированным модулем на языке программирования C++ (такую возможность предоставляет использованный пакет программ STATISTICA версии 7.0 или выше), который был включен в готовую компьютерную программу для применения в медицинской практике. Таким образом, мы смогли внедрить полностью обученную нейронную сеть в практическое программное приложение (рисунок). Внешний вид полученной программной оболочки представлен на рисунке, данная программа удобна и проста в использовании [2].

Подготовленная нейронная сеть может практически использоваться для оценки интегрального показателя физической недееспособности после лечения при моделировании разных методов пластики. Это позволяет выбрать для конкретного пациента наиболее оптимальную хирургическую тактику.



Основное окно разработанной нейросетевой экспертной системы

Выводы

1. В данном исследовании проведена статистическая обработка данных 980 обследованных пациентов с ПВГ. Все пациенты разбиты нами на контрольную (n = 492) и основную (n = 488) группы.

2. В ходе исследований нами была подготовлена нейронная сеть для практического прогнозирования итогового показателя физической недееспособности после лечения при моделировании разных методов пластики.

3. Проверка полученной нейронной сети показала качество прогноза в виде значения средней относительной ошибки прогноза в 19,25 %. Данный результат оценивается как хорошая точность прогноза (Гамбаров Г.М., 1990). Использование обученной нейронной сети позволяет выбрать для конкретного пациента оптимальную хирургическую тактику при ПВГ.

4. Наиболее важными показателями, влияющими на итоговый показатель физической недееспособности после лечения, по нашим данным, являются: возраст пациента, метод пластики, характеристики грыжи (W1–W4, R0–R4) [5] и присутствие сопутствующих заболеваний

5. Для лучшей созданной нейронной сети был сгенерирован модуль на языке программирования C++, включенный в готовую компьютерную программу для применения в медицинской практике. Таким образом, мы смогли внедрить полностью обученную нейронную сеть в практическое программное приложение.

Список литературы

1. Новик, А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – СПб.: Издат. Дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. – 320 с.

2. Лысов Н.А., Минаев Ю.Л., Супильников А.А. Экспертная нейросетевая система для оптимального хирургического лечения грыж // Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2011614266, 30.05.2011.

3. Surgical treatment of postop abdominal wall hernia / V.I. Belokonev , Z.V. Kovaleva, S.I. Pushkin, S.V. Nagapetian, A.A. Supil'nikov. – Klin Khir. – 2002, Jan;(1). – P. 10–13.

4. Variants of surgical treatment of lateral postoperative abdominal hernia by a combined method / V.I. Belokonev, Z.V. Kovaleva, S.I. Pushkin, A.A. Supil'nikov. – Khirurgiia (Mosk), 2002. – №(6). – P. 38–40.

5. Chevrel J.P., Rath A.M. Classification of incisional hernias of the abdominal wall. – Hernia, 2000. – №4. – P. 7–11.

6. Ladurner R., Chiapponi C., Linhuber Q., Mussack T. Long term outcome and quality of life after open incisional hernia repair – light versus heavy weight meshes – BMC Surg. – 2011 Sep 14. – №11(1). – P. 25.

Рецензенты:

Тотчиев Г.Ф., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, г. Москва;

Блашенцева С.А., д.м.н., руководитель отдела непрерывного развития Министерства здравоохранения и социального развития Самарской области, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 21.09.2011.

УДК 616.612.017.1

ОСОБЕННОСТИ ФАГОЦИТАРНОЙ И МИГРАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГОВ М1 И М2 ФЕНОТИПОВ

[1]Лямина С.В., [1]Веденикин Т.Ю., [1]Круглов С.В., [1]Шимшелашвили Ш.Л., [2]Буданова О.П., [1, 2]Малышев И.Ю.

[1]ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, e-mail: svlvs@mail.ru;

[2]УРАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Значимую роль в инициации и развитии воспалительных реакций в легких играют альвеолярные макрофаги – одни из центральных клеток системы врожденного иммунитета. Важными компонентами врожденного ответа являются способность макрофагов к фагоцитированию и их миграционная активность. Альвеолярные макрофаги провоспалительного М1 фенотипа, выделенные от мышей линии С57/BL6, обладают большей фагоцитарной активностью по отношению к S.aureus по сравнению с выделенными от мышей линии BALB/c альвеолярными макрофагами антивоспалительного М2 фенотипа. При сравнительном анализе миграционной активности установлена альтернативная зависимость показателя активности от типа используемого хемоаттрактанта.

Ключевые слова: макрофаги, фенотипы макрофагов, фагоцитоз, миграционная активность

CHARACTERISTICS OF PHAGOCYTIC AND MIGRATION ACTIVITY OF ALVEOLAR MACROPHAGES OF M1 AND M2 PHENOTYPES

[1]Lyamina S.V., [1]Vedenikin T.Y., [1]Kruglov S.V., [1]Shimshelashvili S.L., [2]Budanova O.P., [1,2]Malyshev I.Y.

[1]State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry» Ministry of Public Health and Social Development of Russian Federation, Moscow, e-mail: svlvs@mail.ru;

[2]Institution of Russian Academy of Medical Sciences Research Institute of General Pathology and Pathophysiology Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Alveolar macrophages are one of the key cells in the innate immunity of the organism and play significant role in initiation and development of inflammatory reactions in lungs. The ability of macrophages to migrate and phagocyte are the important components of the innate immune response. Proinflammatory alveolar macrophages of M1 phenotype, isolated from C57/BL6 mice possess more phagocytic activity in relation to S.aureus than macrophages of M2 antiinflammatory phenotype isolated from BALB/c mice. Comparative analysis of migration activity of macrophages showed alternative dependence of activity index and the type of chemoattractant used.

Keywords: macrophages, macrophages phenotypes, phagocytosis, migration activity

Воспалительные реакции играют исключительно важную роль в развитии большого количества заболеваний легких, таких как бронхиальная астма, острый респираторный дисстресс синдром и бронхолегочная дисплазия [4]. Известно, что одну из центральных ролей в инициации и развитии воспалительных реакций в легких играют альвеолярные макрофаги. При активации эти клетки продуцируют свободные радикалы, NO, цитокины, кемокины и другие медиаторы воспаления и благодаря этому запускают врожденный и адаптивный иммунный ответ и обезвреживают патогенные микробы.

В ходе иммунного ответа нативные макрофаги могут приобретать различные функциональные фенотипы [6]. Так, классический М1 фенотип характеризуется продукцией провоспалительных цитокинов и кемокинов, таких как TNF-α, IL-1ß, IL-6, IL-12, воспалительного белка макрофагов 1α (MIP-1α), а также повышенной генерацией оксида азота (NO) [6; 9]. М1 макрофаги являются эффекторными клетками, которые интегрированы в Th1 ответ. Этот фенотип убивает микроорганизмы и опухолевые клетки и продуцирует большие количества провоспалительных цитокинов [9]. Альтернативный М2 фенотип макрофагов характеризуется продукцией антивоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и рецептор-ловушки IL-1 (IL-1ra). Функциональное предназначение М2 фенотипа состоит прежде всего в регулировании воспалительного ответа, участии в ангиогенезе, ремоделировании тканей и восстановлении иммунного гомеостаза, нарушенного воспалением.

Очевидно, что эффективность, с которой врожденный иммунитет будет удалять патогенные микробы и при необходимости стимулировать ангиогенез, ремоделирование и восстановление поврежденных тканей, существенно зависит от фагоцитар-

ной активности макрофагов, и от того, как быстро эти клетки могут приходить в очаг воспаления, т.е. от их миграционной активности.

Таким образом, способность к фагоцитированию и миграционная активность макрофагов составляют важные компоненты врожденного ответа, от которого зависит, как быстро иммунная система сможет восстановить гомеостаз, нарушенный появлением инфекции и повреждением тканей. Однако до сих пор важный вопрос о том, каковы различия фагоцитарной способности и миграционной активности М1 и М2 фенотипов макрофагов остается открытым.

Цель данной работы состояла в том, чтобы ответить на этот вопрос.

Материалы и методы исследования

Мыши

Для изучения функциональных ответов (определения фагоцитарной и миграционной активности) выделение альвеолярных макрофагов проводилось у мышей различных линий. Известно, что разные генетические линии животных могут иметь разные фенотипы макрофагов. Например, мыши линии C57/BL6 имеют М1 фенотип, тогда как мыши Balb/c – М2 фенотип [12]. Мыши линий C57/BL6 и Balb/c были получены из вивария ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, Москва, Россия. Для исследований использовались самцы обеих линий, возраст 10–12 недель, массой 23–28 г. Исследования проводились в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики (GLP). Мыши содержались в условиях вивария, не допускающих попадание патогенных микроорганизмов.

Выделение альвеолярных макрофагов

Альвеолярные макрофаги выделялись из бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) мышей. Предварительно мышам внутрибрюшинно вводился раствор хлоралгидрата (из расчета 32,5 нг на 100 г веса животного), впоследствии мыши умерщвлялись с помощью перерезания нижней полой вены и обескровливания. Для получения бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) в легкие через внутритрахеальный катетер вводилось по 1 мл стерильного фосфатного буфера PBS 37 °C (у каждого животного выполнялось по 4 промывки) [7]. Полученный БАЛ центрифугировался при 1000 об./мин 4 мин. Клеточный осадок ресуспендировали в 3 мл среды RPMI 1640 с последующим определением количества макрофагов в камере Горяева и доведением концентрации клеток в среде RPMI 1640 до $1 \cdot 10^6$/мл.

Определение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов

Определение фагоцитарной активности макрофагов производилось на взвеси клеток, полученных из бронхо-альвеолярного лаважа по методике, указанной выше. В качестве объекта фагоцитоза использовали инактивированный нагреванием штамм Staphylococcus aureus 9198. Бактериальную взвесь готовили из суточной культуры убитых прогреванием при температуре 56 °C в течение 1 часа микроорганизмов с последующей трехкратной отмывкой в стерильном физиологическом растворе. По стандартному образцу мутности ОСО 42-28-85П 10 единиц (ГИСК им. Л.А. Тарасевича) определяли концентрацию бактериальных клеток, доводя до $1 \cdot 10^9$/мл. В промаркированные лунки 24-луночного планшета вносили макрофаги в среде RPMI 1640 с концентрацией $1 \cdot 10^6$/мл и Staphylococcus aureus 9198 (концентрация микроорганизмов у подготовленного штамма составляет $1 \cdot 10^9$/мл) в соотношении макрофаги/стафилококк – 1:400; 1:600; 1:800; 1:1000) до общего объема 1 мл/лунка. Планшет с макрофагами и микроорганизмами инкубировали в течение 3 часов при температуре 37 ± 0,5 °C при 5 % CO_2. Через 3 часа лунки планшета промывались раствором Хенкса (+ 4 °C), высушивались при комнатной температуре в течение 30 минут с последующей фиксацией абсолютным этиловым спиртом и краской по Романовскому-Гимзе. Фагоцитарная функция макрофагов оценивалась прямым визуальным подсчетом поглощенных микробов. При использовании прямого визуального метода рассчитывался фагоцитарный индекс (ФИ) – процент фагоцитирующих клеток от общего числа и фагоцитарное число (ФЧ) – среднее количество микробов, захваченных одной клеткой (оценивалось только для фагоцитирующих клеток).

Определение миграционной активности макрофагов

Определение миграционной активности макрофагов производилось на взвеси клеток, полученных из бронхо-альвеолярного лаважа по методике, указанной выше, ресуспендированных в хемотаксической среде (RPMI без фенолового красного 96 мл, 1M HEPES – 1 мл, 7,5 % $NaHCO_3$ – 2 мл , 200 mM L-глутамин – 1 мл, BSA – 0,5 г).

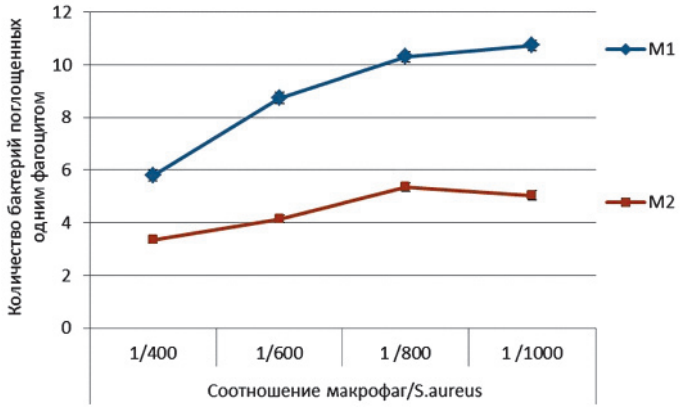
В основе методики определения миграционной активности альвеолярных макрофагов лежит принцип метода Бойдена, основанный на прохождении лейкоцитов из одной половины камеры с взвесью клеток в другую половину камеры, содержащую хемоатрактант, и разделенных между собой мембранным фильтром. Анализ хемотаксиса проводился непосредственно по методике Neuro Probe Protocol [5].

В нижние промаркированные микроячейки камеры вносили по 30 мкл хемоаттрактанта (использовали БАЛ мышей линии C57/BL6 и Balb/c), помещали фильтр с диаметром пор 8 мкм, камеру закрывали и в верхние микроячейки камеры вносили по 100 мкл суспензии клеток (с концентрацией $1 \cdot 10^6$/мл) в хемотаксической среде. Заполненную камеру инкубировали в течение 3 часов при температуре 37 ± 0,5 °C при 5 % CO_2. Через 3 часа из верхних ячеек камеры проводилась аспирация клеток, ячейки заполнялись 2 мМ ЭДТА в 1·PBS на 15 минут с последующей аспирацией ЭДТА. Камеру открывали и клетки с верхней стороны мембраны удаляли с помощью Q-наконечника. Затем мембрану центрифугировали при 1500 g 15 минут (при +4 °C). Окрашивание мембраны проводили азур-эозином по Романовскому в течение 15 минут. Подсчет количества мигрировавших клеток проводился в каждой ячейке под оптическим микроскопом.

Для оценки миграционной активности нами был использован индекс миграции – отношение количества мигрировавших клеток к количеству немигрировавших в одной лунке.

Результаты исследования и их обсуждение

На рисунке представлены данные о фагоцитарной активности макрофагов двух фенотипов в зависимости от соотношения количества бактерий на один макрофаг.



Сравнительная оценка фагоцитарной активности макрофагов М1 фенотипа, выделенных из мышей линии С57 и макрофагов М2 фенотипа, выделенных из мышей линии BABL/c

Видно, что при всех соотношениях среднее количество бактерий, поглощенных одним М1 макрофагом, было достоверно больше, чем у М2 макрофагов. Это означает, что М1 фенотип более эффективно фагоцитирует *S.aureus*, чем М2 фенотип. При этом фагоцитарная активность М1 фенотипа больше зависела от концентрации S. Aureus, чем у М2 фенотипа. На графике это отражается в более крутом подъеме кривой М1, по сравнению с М2.

Дальше в таблице представлены данные о миграционной подвижности макрофагов М1 и М2 фенотипов в ответ на два разных типа хемоаттрактантов: БАЛ, выделенный из мышей линии BALB/c ($БАЛ_{BALB/c}$), и БАЛ из С57 ($БАЛ_{C57}$).

Сравнительная оценка миграционной активности макрофагов М1 фенотипа, выделенных из мышей линии С57, и макрофагов М2 фенотипа, выделенных из мышей линии BABL/c. Миграционная активность количественно оценивалась по миграционному индексу, представленному как соотношение количества мигрировавших клеток к немигрировавшим

В качестве аттрактанта использовался БАЛ от мышей линии BALB/c	
Миграционный индекс альвеолярных макрофагов мышей линии BALB/c, M ± м	Миграционный индекс альвеолярных макрофагов мышей линии С57, M ± м
1,88 ± 0,13	1,12 ± 0,12
В качестве аттрактанта использовался БАЛ от мышей линии С57	
0,93 ± 0,12	1,50 ± 0,11

Эти данные позволяют сделать несколько важных выводов.

Во-первых, сравнительная оценка миграционной подвижности М1 и М2 фенотипов альтернативно отличается в зависимости от того какой тип хемоаттрактанта-БАЛ был использован. Действительно, в случае, когда в качестве хемоаттрактанта используется $БАЛ_{BALB/c}$, активность макрофагов М2 существенно выше, по сравнению с М1 (1,88 ± 0,13 vs 1,12 ± 0,12, $p < 0,01$). В том же случае, когда в качестве хемоаттрактанта используется $БАЛ_{C57}$, активность макрофагов М1 существенно выше, по сравнению с М2 (1,50+0,11 vs 0,93 ± 0,12, $p < 0,01$).

Во-вторых, миграционная активность М2 макрофагов, выделенных из мышей BALB/c в ответ на «родной» $БАЛ_{BALB/c}$, достоверно выше, чем активность М1 макрофагов, выделенных из мышей С57 в ответ на свой «родной» $БАЛ_{C57}$ (1,88 ± 0,13 vs 1,50 ± 0,11, $p < 0,05$).

В-третьих, миграционное движение макрофагов на собственный «родной» БАЛ существенно выше, чем на «чужеродный» БАЛ. Так, миграционная активность макрофагов М2 фенотипа, выделенных из мышей BALB/c в ответ на свой $БАЛ_{BALB/c}$, была в два раза выше, чем на чужеродный $БАЛ_{C57}$ (1,88 ± 0,13 vs 0,93 ± 0,12, $p < 0,001$). Аналогичным образом, миграционная активность макрофагов М1 фенотипа, выделенных из мышей С57 в ответ на свой $БАЛ_{C57}$, была почти в полтора раза выше, чем на чужеродный $БАЛ_{BALB/c}$ (1,50 ± 0,11 vs 1,12 ± 0,12, $p < 0,05$).

Результат того, что макрофаги М1 фенотипа, выделенные от мышей С57, обладают большей фагоцитарной активностью по отношению к *S.aureus*, по сравнению с макрофагами М2 фенотипом, выделенными от мышей BALB/c, является вполне предсказуемым. Вероятно, в значительной степени это связано с тем, что М1 макрофаги иммунологически «ориентированы» на захват внутриклеточных микробов, таких как бактерии и вирусы [2], и они, по сравнению с М2 фенотипом, имеют большее представительство микробных паттерн-распознающих рецепторов фагоцитоза [10].

М2 фенотип участвует в ремоделировании и восстановлении поврежденных тканей [1; 3], поэтому больше «ориентирован» на захват мертвых фрагментов погибших клеток или инородных неживых частичек [11]. Поэтому не исключено, что при использовании вместо *S.aureus*, например, частичек краски или латексных шариков, фагоцитоз М2 фенотипа будет более эффективен по сравнению с М1. Подтверждение этому действительно есть в литературе. Так показано, что по отношению к латексным шарикам и частицам зимозана фагоцитоз М2 фенотипа был более эффективен, по сравнению с М1 фенотипом [8; 11].

Таким образом, сравнительный вывод о фагоцитарной активности разных фенотипов макрофагов должен всегда учитывать природу фагоцитируемого агента: бактерии, частички краски, или мертвые фрагменты клеток. В нашем случае, в отношении *S.aureus* фагоцитарная активность М1 фенотипа была существенно выше, по сравнению с М2 фенотипом макрофагов.

При сравнительном анализе миграционной активности складывается аналогичная ситуация, а именно, наши данные показали, что сравнительная оценка альтернативно зависит от типа используемого хемоаттрактанта. Очевидно, что выяснение причин такой зависимости потребует подробной расшифровки состава хемоаттрактантных молекул в двух типах БАЛ и ответ на вопрос, каковы отличия между $БАЛ_{BALB/c}$ и $БАЛ_{C57}$ по содержанию хемоаттрактантных кемокинов, цитокинов, сурфактантных белков и др.

Очевидно, что в наших условиях, миграционная активность макрофагов зависела от двух факторов:

1) собственная способность макрофага того или иного фенотипа к движению;

2) концентрация и мощность хемоаттрактантных молекул в том или ином БАЛ.

Поэтому при сравнительной оценке миграционной активности разных фенотипов макрофагов, выделенных из разных линий животных, целесообразно использовать интегральный подход, то есть оценивать миграционную активность макрофагов в своих естественных условиях своего БАЛ. При таком подходе оказалось, что миграционная активность М2 макрофагов мышей BALB/c оказалась достоверно выше таковой для М1 макрофагов мышей С57.

И, наконец, также заслуживает внимания еще один интересный факт, что миграционная активность и М1, и М2 фенотипов существенно снижалась в ответ на чужеродный БАЛ. Это кажется странным, потому что макрофаг есть именно та клетка иммунной системы, которую «чужеродное» должно привлекать гораздо сильнее, чем «свое». Для ответа на этот вопрос также необходимо проанализировать химический и молекулярный состав БАЛ мышей разных линий.

В целом наши результаты показали, что фагоцитарная и миграционная активность М1 и М2 фенотипов макрофагов существенно различается, однако вывод о направленности этих различий необходимо делать с учетом конкретных условий проявления этих активностей.

Список литературы

1. Macrophage phenotype as a determinant of biologic scaffold remodeling / S.F. Badylak, J.E. Valentin, A.K. Ravindra et al. // Tissue Eng Part A. – 2008. – Vol. 14. Issue 11. – P. 1835–42.

2. Benoit M., Desnues B., Mege J.L. Macrophage Polarization in Bacterial Infections // The Journal of Immunology. – 2008. – Vol. 181. – P. 3733–3739.

3. Cairo G., Locati M., Mantovani A. Control of iron homeostasis as a key component of macrophage polarization // Haematologica. – 2010. – Vol 95, Issue 11. – P. 1801–1803.

4. Pulmonary Immunobiology and Inflammation in Pulmonary Diseases. NHLBI Workshop Summary / D. Crapo, A.G. Harmsen, M.P. Sherman, R.A. Musson // Am J Respir Crit Care Med. – 2000. – Vol. 162. – P. 1983–1986.

5. Frevert, Wong, Goodman et al. Rapid Fluorescence-based Measurement of Neutrophil Migration in Vitro // Journal of Immunological Methods. – 1998. – Vol. 213. – P. 41–52.

6. Goldmann O., von Köckritz-Blickwede M., Höltje C. et al. Transcriptome Analysis of Murine Macrophages in Response to Infection with Streptococcus pyogenes Reveals an Unusual Activation Program // Infect Immun. – 2007. – Vol. 75, Issue 8. – P. 4148–57.

7. Lasbury, M.E., Durant P.J., Lee C.H.. Numbers of alveolar macrophages are increased during Pneumocystis pneumonia in mice // J. Eukaryot. Microbiol. – 2003. – Vol. 50(Suppl). – P. 637–638.

8. Lay J.C., Alexis N.E., Zeman K.L., et al. In-vivo Uptake of Inhaled Particles by Airway Phagocytes is Enhanced in Mild Asthmatics Compared to Normal Volunteers // Thorax. – 2009. – Vol. 64. – P. 313–320.

9. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A. et al. Macrophage activation and polarization // Front Biosci. – 2008. – Vol. 13. – P. 453–61.

10. Platt N., Haworth R., da Silva R.P., Gordon S. Scavenger receptors and phagocytosis of bacteria and apoptotic cells // Advances in Cellular and Molecular Biology of Membranes and Organelles. – 1999. – Vol. 5. – P. 71–85.

11. Stangel M., Joly E., Scolding N.J., Compston D.A.S. Normal polyclonal immunoglobulins ('IVIg') inhibit microglial phagocytosis in vitro // Journal of Neuroimmunology. – 2000. – Vol. 106(1). – P. 137–144

12. Tumitan A.R., Monnazzi L.G., Ghiraldi F.R. et al. Pattern of macrophage activation in yersinia-resistant and yersinia-susceptible strains of mice // Microbiol Immunol. – 2007. – Vol. 51(10). – P. 1021–8.

Рецензенты:

Чеснокова Н.П., д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Саратов;

Архипенко Ю.В., д.б.н., профессор, зав. лабораторией адаптационной медицины факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 10.11.2011.

УДК 616.37-002:617

СПОСОБ ОПТИМИЗАЦИИ АНАЛГЕТИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Мидленко В.И., Лонская С.К., Маракаев Д.Х., Зубарев А.П., Зайцев А.В.

ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет, кафедра госпитальной хирургии», Ульяновск, e-mail: damir945@mail.ru

Исследована возможность применения нейроаксиальных методов аналгезии в лечении острого панкреатита у больных пожилого и старческого возраста. Анализ клинической эффективности основывался на данных вербально-аналоговой шкалы (ВАШ), определении индекса резистентности в бассейне верхнебрыжеечной артерии и динамике показателей эндотоксикоза. Ретроплевральная аналгезия наиболее эффективна при отёчной и неосложнённой формах острого панкреатита и при наличии противопоказаний к эпидуральной аналгезии. Эпидуральная аналгезия является обязательной составляющей при деструктивных формах острого панкреатита.

Ключевые слова: острый панкреатит, ретроплевральная аналгезия, эпидуральная аналгезия, вербально-аналоговая шкала (ВАШ)

WAY TO OPTIMIZE ANALGESIC COMPONENT OF INTENSIVE CARE ACUTE PANCREATITIS IN ELDERLY PATIENTS AND ELDERLY

Midlenko V.I., Lonskaya S.K., Marakaev D.K., Zubarev A.P., Zaitsev A.V.

Ulyanovsk state University, Ulyanovsk, e-mail: damir945@mail.ru

The possibility of using neuraxial analgesia techniques in the treatment of acute pancreatitis in patients with elderly. Analysis of clinical efficacy based on data from verbal analog scale (VAS), determination of the resistance index in the pool of a. mesenterica superior and the dynamics of indicators of endotoxemia. Retroplevralnaya analgesia is most effective when the swollen and non-complicated forms of acute pancreatitis and with contraindications to epidural analgesiation. Epidural analgesia is mandatory in-quire constructively forms of acute pancreatitis.

Keywords: acute pancreatitis, retroplevralnaya analgesia, epidural analgesia, verbal analog scale (VAS)

Актуальность проблемы острого панкреатита (ОП) у лиц пожилого и старческого возраста обусловлена сложившейся демографической ситуацией в нашем обществе – ростом числа пожилых людей. Росту заболеваемости острым панкреатитом способствует общее ухудшение здоровья населения из-за экологически неблагоприятной ситуации, злоупотребления алкоголем, наркомании и ухудшения качества жизни.

Несмотря на большие возможности современной хирургии и новых медицинских технологий общая летальность остаётся на прежнем уровне 3–7%, достигая при осложнённых деструктивных формах 20–35% [2]. Это обусловлено повышением числа осложнённых распространенных форм панкреонекроза, сопровождающихся высокой частотой развития тяжелого панкреатогенного шока, полиорганной недостаточностью и выраженными гнойно-некротическими осложнениями. Большинство больных острым панкреатитом (80–90%) страдает отечной формой заболевания [3, 6]. Однако в 15–20% всех наблюдений внезапно и быстро развивается некротическая форма панкреатита, результатом которой могут быть тяжелые местные осложнения и полиорганная недостаточность, что требует комплексного лечения [7, 8].

У лиц пожилого и старческого возраста на фоне тяжелых сопутствующих системных расстройств гомеостаза, осложнений основного заболевания, а также развития синдрома взаимного отягощения, общая летальность достигает 30–80%, а при тяжёлых деструктивных формах заболевания достигает 100% [1].

Важным компонентом комплексной терапии является послеоперационное обезболивание и борьба с послеоперационным илеусом. Для решения этой проблемы рекомендуется использование в протоколе интенсивной терапии ОП применение регионарной анальгезии в сроках от 3 до 56 суток [4, 5, 15].

В настоящее время, доказано, что регионарная анальгезия более полноценно блокирует болевые импульсы из послеоперационной раны, так как воздействует на периферические звенья ноцицепции. Продлённая регионарная аналгезия в различных модификациях в её «упреждающем» варианте обеспечивает постоянную плазменную концентрацию, имеет преимущество перед болюсной, так как последняя носит пикообразный характер. Методика постоянной инфузии местного анестетика способна нивелировать недостатки болюсного введения местного анестетика в виде тахифилаксии, быстрой регрессии сенсорного блока, укорочения интервалов между инъекциями препарата, моторной блокады, а также в условиях неизбежного волемического дисбаланса, влияния на системную

гемодинамику. Ропивакаин в концентрации 0,2 % вызывает глубокую сенсорную блокаду при сохранённой моторной функции, что выгодно отличает его от других анестетиков и способствует ранней активации пациентов. Отправной точкой исследования послужила возможность использования постоянной инфузии 0,2 %-го раствора ропивакаина в ретроплевральное пространство для проведения регионарной аналгезии.

Цель работы: оценить возможности применения ретроплевральной и эпидуральной аналгезии методом непрерывной инфузии 0,2 %-го раствора ропивакаина в комплексной терапии острого панкреатита у пациентов старшей возрастной группы.

Материалы и методы исследования

В основу проспективного, рандомизированного исследования положен клинический анализ комплексной терапии и хирургического лечения 138 пациентов с отёчной формой острого панкреатита в возрасте от 63 до 84 лет, находившихся на лечении в двух хирургических и реанимационном отделениях Ульяновской городской клинической больницы скорой медицинской помощи, клинической базы кафедры госпитальной хирургии Ульяновского государственного университета (УлГУ); в реанимационном отделении Ульяновской областной клинической больницы за период с 2004 по 2009 год. Средний возраст 69 лет.

Критерии включения: больные старше 60 лет, поступившие в клинику с диагнозом острый панкреатит.

Критерии исключения: пациенты моложе 60 лет, с диагностированным билиарным панкреатитом, первичными деструктивными формами, онкопроцессом, хроническими формами острого панкреатита, инфарктом миокарда.

В зависимости от аналгетической составляющей комплексной терапии все больные были разделены на клинически сопоставимые 3 группы. 1-ю группу 58 пациентов (42,03 %) составили больные, аналгетическая составляющая интенсивной терапии острого панкреатита которых обеспечивалась рутинным использованием наркотических аналгетиков «по требованию». Возраст пациентов 1-й группы 60–84 года. Средний возраст 71,1 год. Мужчин 20 (34,5 %), женщин 38 (65,5 %). Время от начала заболевания до поступления в стационар от 4 часов до 1 суток. Хирургическое лечение по клиническим показаниям выполнено у 12 (20,7 %) пациентов, у 3-х (5,2 %) из которых наступило выздоровление. Летальный исход у 9 (15,5 %) пациентов: 4 – на фоне тотального панкреонекроза, прогрессирующей мультисистемной недостаточности, сепсиса, 2 – от тромбоэмболии легочной артерии, 3 – острый инфаркт миокарда (рис. 1).

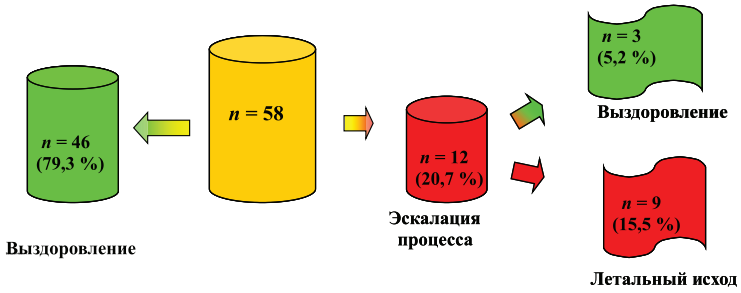


Рис. 1. Характер течения острого панкреатита при применении в качестве анальгетического компонента интенсивной терапии наркотических анальгетиков

Аналгетическая составляющая комплексной терапии ОП у 50 пациентов (36,23 %) 2-й группы была представлена длительной ретроплевральной аналгезией (ДРА) методом постоянной инфузии 0,2 %-го раствора ропивакаина аппаратом ДШВ-1 «Утес» со скоростью 6-8 мл/час с катетеризацией левого ретроплеврального пространства, которая выполнялась в асептических условиях на уровне Th_{VII}-Th_{VIII} катетером диаметром 0,8–1,0 мм. Периферический конец катетера выводился на левое наплечье. Возраст пациентов 2-й группы 60–76 лет. Средний возраст – 69 лет. Мужчин 18 (36 %), женщин 32 (64 %). Время от начала заболевания до поступления в стационар от 6 часов до 1 суток. Хирургическое лечение было выполнено у 5 (10 %) пациентов. Выздоровление у 2-х (4 %) пациентов. Летальный исход у 3 (6,0 %) пациентов: 2 – на фоне тотального панкреонекроза, прогрессирующей мультисистемной недостаточности, сепсиса, 1 – от тромбоэмболии легочной артерии (рис. 2).

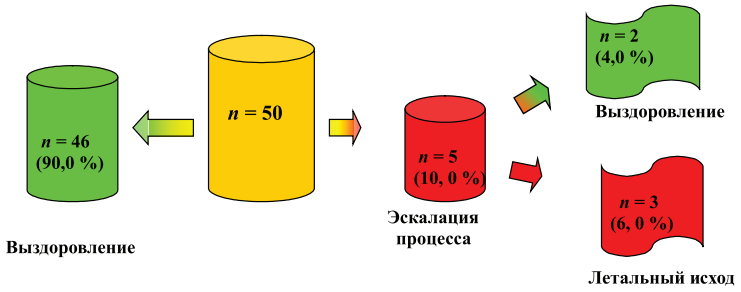


Рис. 2. Характер течения острого панкреатита при применении в качестве анальгетического компонента интенсивной терапии ретроплевральной аналгезии 0,2 %-го раствором ропивакаина

Аналгетическая составляющая комплексной терапии острого панкреатита 30 пациентов (21,74%) 3-й группы была представлена длительной эпидуральной аналгезией (ДЭА) методом непрерывной инфузии 0,2%-го раствора ропивакаина аппаратом ДШВ-1 «Утес» со скоростью 6–10 мл/час. Катетеризация эпидурального пространства выполнялась по стандартной методике Туохи катетером 16–18G на уровне Th_{X-XI}, катетер проводился краниально. Периферический конец катетера выводился на левое наплечье. Возраст пациентов этой группы 60–76 лет. Средний возраст 66,5 лет. Мужчин 12 (40,0%), женщин 18 (60%). Время от начала заболевания до поступления в стационар от 8 часов до 1 суток. Хирургическое лечение было выполнено у 4 (13,3%) пациентов, выздоровление у 2 (6,7%) пациентов. Летальный исход у 2 (6,7%) пациентов на фоне продолженной эскалации процесса, прогрессирующей мультисистемной недостаточности (рис. 3).

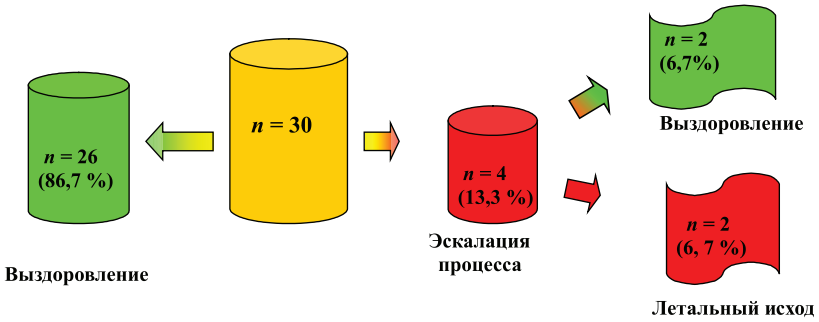


Рис. 3. Характер течения острого панкреатита при применении в качестве анальгетического компонента интенсивной терапии длительной эпидуральной аналгезии 0,2 %-го раствора ропивакаина

Во всех группах проводилась стандартная комплексная терапия ОП. Показанием к оперативному лечению являлись отсутствие ответа на «агресивную» комплексную терапию, прогрессирование перитонита (Мангеймский индекс перитонита 27 баллов) и полиорганной недостаточности. Проводился стандартный клинический и лабораторный мониторинг. Адекватность и глубина анальгезии определялась по вербально-аналоговой шкале (ВАШ). Исходная интенсивность болевого синдрома во всех группах до начала ИТ составила 5,9 ± 0,5 балла. Регионарную гемодинамику оценивали с помощью ультразвукового аппарата SIM5000, секторальными датчиками 3,5 МГц в сосудистом режиме. У отображения верхнебрыжеечной артерии оценивали сосудистый рисунок.

Результаты исследования и их обсуждения

На фоне традиционной аналгетической терапии наркотическими аналгетиками регресс болевого синдрома до уровня субъективного покоя (4,0 ± 0,2 по ВАШ) у пациентов острым панкреатитом первой группы наблюдался к пятым суткам (рис. 4). Умерли 9 пациентов. Летальность – 15,5%.

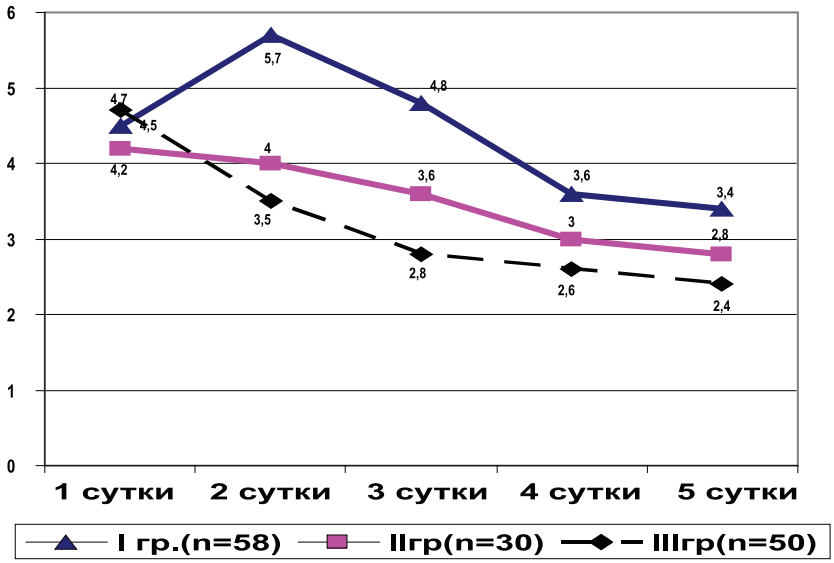


Рис. 4. Эффективность аналгезии в группах в покое

У пациентов второй группы на фоне использования непрерывной инфузии в ретроплевральное пространство 0,2%-го раствора ропивакаина со скоростью 6–8 мл/час (12–16 мг/час) уменьшение болевого синдрома в покое до целевого уровня субъек-

тивного комфорта (3,5 ± 0,1 по ВАШ) наступало ранее, ко вторым суткам. Умерли 3 пациента. Летальность – 6,0 %.

У пациентов третьей группы регресс болевого синдрома до уровня субъективного комфорта в покое (3,6 ± 0,2 по ВАШ) на фоне использования непрерывной инфузии в эпидуральное пространство 0,2 % раствора ропивакаина со скоростью 6–10 мл/час наступил к третьим суткам от момента госпитализации. Умерли 2 пациента. Летальность-6,7 %.

Адекватная аналгезия при движении у возрастных больных обеспечивалась быстрее регионарными методами аналгезии, особенно в группе с длительной эпидуральной аналгезией. Недостаточная эффективность ретроплевральной аналгезии при движении связана с неполной блокировкой симпатических нервных волокон, несущих афферентную болевую импульсацию из соответствующих миотомов.

Таким образом, длительная эпидуральная аналгезия и длительная ретроплевральная аналгезия клинически сопоставимы как нейроаксиальные методы обезболивания.

По данным нашего исследования, у пациентов первой группы, где аналгетический компонент был представлен наркотическими аналгетиками «по требованию», индекс резистентности оставался высоким (ИР = 0,80–0,81), так как вазоспазм в бассейне верхнебрыжеечной артерии сохранялся на протяжении всего лечения. Во второй и третьей группе, где аналгетическая составляющая была представлена регионарной аналгезией, в начале исследования наблюдался вазоспазм (ИР = 0,80–0,82), который через 30 минут после инфузии 0,2 % раствора ропивакаина сменился вазоплегией (ИР = 0,69–0,70), увеличилась скорость кровотока (0,51 ± 0,16 м/с) и, как следствие, рост градиента давления. Это свидетельствует о перераспределении крови в сторону её притока в бассейн верхнебрыжеечной артерии, что восстанавливает регионарную гемодинамику (рис. 5).

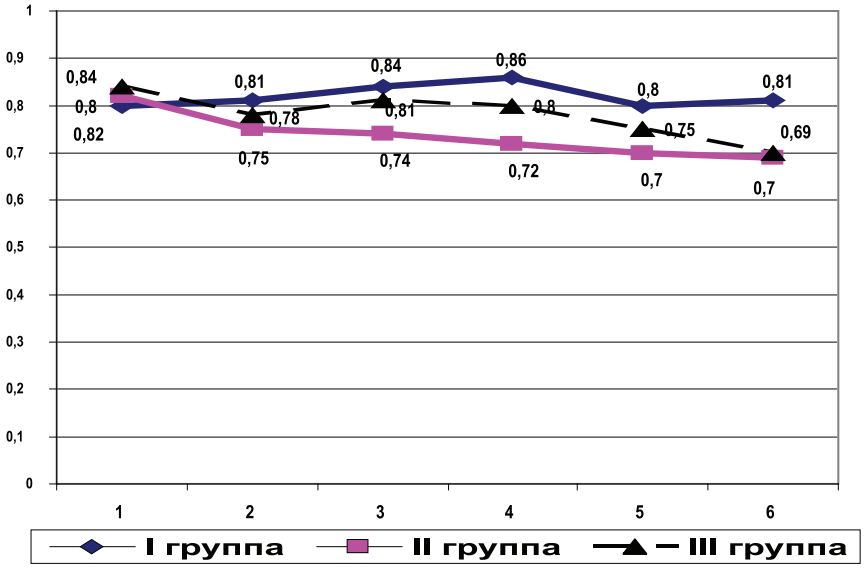


Рис. 5. Динамика индекса резистентности в условиях вазоспазма

Во второй и третьей группе наблюдался более ранний регресс составляющих мультисистемную недостаточность – разрешение синдрома абдоминального компартмента, нормализация уровня амилазы, уровня билирубинемии, значительное снижение сроков пребывания в ОРИТ, достоверное снижение летальности (таблица).

На наш взгляд это связано с тем, что длительная блокада группы симпатических ганглиев, участвующих в образовании большого и малого левых чревных нервов, отвечающих за симпатическую иннервацию поджелудочной железы, способствует раннему устранению спазма сфинктера Одди, гипертензии в желчевыводящих путях, подавлению внешней секреции и обеспечению функционального покоя поджелудочной железы, что является основой обрывания многочисленных порочных кругов, запускающих патологический механизм мультисистемной дисфункции. Отсутствие глубокой седации, торможения спонтанного дыхания, гипокинезии способствует ранней активизации больных, достоверному снижению частоты развития пневмонии.

Влияние аналгетической составляющей комплексной терапии острого панкреатита на течение и исход заболевания

Исследуемый признак		Аналгетическая составляющая комплексной терапии ОП		
		Наркотики (n = 58)	РПА (n = 50)	ЭПА (n = 30)
Летальность		15,5 %	6,0 %	6,7 %
Койко-день		17,8 ± 1,23*	13,1 ± 1,12*	14,7 ± 0,3*
Процент осложнений	Стерильный панкреонекроз	20,7 %	10,0 %	13,3 %
	Инфицированный панкреонекроз	15,5 %	6,0 %	6,7 %

Примечание. $p < 0{,}05^*$.

Выводы

1. Применение в комплексе терапии острого панкреатита регионарной аналгезии методом непрерывной инфузии ропивакаина в левое ретроплевральное пространство со скоростью 6–8 мл/ч у пациентов пожилого и старческого возраста достоверно в 2 раза снижает летальность, на 4 дня сокращает сроки пребывания в стационаре, что позволяет значительно улучшить результаты лечения и прогноза этой тяжёлой патологии.

2. Ретроплевральная аналгезия методом постоянной инфузии 0,2 % раствора ропивакаина со скоростью 6–8 мл/ч значительно превосходит по эффективности (целевой уровень аналгезии 3 балла достигается на два дня раньше) стандартную методику применения наркотических аналгетиков «по требованию». По своим клиническим эффектам она сопоставима с инфузией 0,2 % раствора ропивакаина со скоростью 6–10 мл/час в эпидуральное пространство у пациентов с острым панкреатитом и может быть применена при наличии противопоказаний для эпидуральной аналгезии.

3. Ретроплевральная аналгезия методом постоянной инфузии 0,2 %-го раствора ропивакаина со скоростью 6–8 мл/ч значительно улучшает органный кровоток (ИР = 0,69) устраняет спазм сфинктера Одди и протоков железы, увеличивает перфузию поджелудочной железы, тем самым ускоряется нормализация показателей амилазы и билирубина крови.

Список литературы

1. Выбор рациональной тактики лечения острого панкреатита / А.С. Ермолов, П.А. Иванов, А.В. Гришин и др. // Материал городского семинара. – 2000. – С. 4–9.

2. Миллер М.С. Применение малоинвазивных технологий при лечении панкреонекроза у больных пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2004.

3. Лечение панкреанекроза / Ю.А. Нестеренко, В.В. Лаптев, С.В. Михайлусов и др. // Рос. мед. журн. – 2008. – № 1 – С. 3–10.

4. Оценка качества жизни больных, перенесших панкреонекроз, с учетом сопутствующей патологии / В.С. Тарасенко, Д.А. Александров, К.А. Александрова, С.С. Рудской // Актуальные вопросы военной медицины и военно-медицинского образования: сб. науч. работ; под общ. ред. М.С. Громова. – Саратов: Сарат. воен.-мед. ин-т, 2006. – С. 85–87.

5. Тарасенко В.С. Качество жизни и отдаленные результаты лечения больных с острым панкреатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2007.

6. Особенности исследования отдаленных результатов лечения больных с острым панкреатитом / В.С. Тарасенко, К.А. Александрова, И.А. Самедов и др. // Актуальные вопросы диагностики и лечения хир. инфекции: сб. науч. работ; под общ. ред. М.С. Громова. – Саратов: Сарат. воен.-мед. ин-т, 2007. – С. 58–59.

7. Beger H.G., Uhl. W. Severe acute Pancreatitis 11: The surgical approach. Clin. Int Care. – 1990. – Vol. 1. – P. 223–227.

8. Sigurdsson G.H. Jntensive care management of acute Pancreatitis. Dig Surg. – 1994. – Vol. 11. – P. 231–241.

Рецензенты:

Чарышкин А.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии, офтальмологии и оториноларингологии ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Островский В.К., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 25.10.2011.

УДК 616-008.927.3

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

[1]Михалева Л.М., [1]Бархина Т.Г., [1]Голованова В.Е., [1]Щеголева Н.Н., [2]Иванова Е.В., [1]Быканова А.В.

[1]УРАМН НИИ морфологии человека РАМН, Москва, e-mail: morfolhum@mail.ru;
[2]ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

Целью исследования стало изучение морфологических особенностей эпителия желудка у больных с бронхиальной астмой разной степени тяжести в зависимости от проводимой ингаляционной или системной глюкокортикостероидной терапии. Для исследования срезы гастробиоптатов были изучены под световым бинокулярным микроскопом DLMB с цифровой камерой и анализатором изображения (Leica). Во всех группах наблюдений было проанализировано состояние всех структурных компонентов слизистой оболочки желудка. Подтверждено сочетанное течение бронхиальной астмы и атрофического либо эрозивного, либо эозинофильного гастрита, закономерно связанное с тяжестью заболевания и видом лечения. В работе обосновывается необходимость специфичной диагностики и лечения больных бронхиальной астмой с сопутствующей патологией желудка для предотвращения эффекта взаимного отягощения и прогрессирования обоих заболеваний.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гастрит, слизистая оболочка, глюкокортикостероидная терапия

MORPHOLOGICAL FEATURES OF GASTRIC EPITHELIUM IN BRONCHIAL ASTHMA OF VARYING SEVERITY

[1]Mikhaleva L.M., [1] Barkhina T.G., [1]Golovanova V.E., [1]Schegoleva N.N., [2]Ivanova E.V., [1]Bikanova A.V.

[1]Scientific research institute of human morphology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, e-mail: morfolhum@mail.ru;
[2]Russian national research medical university,Moscow

Aim of this study was to research morphological features of gastric epithelium of patients with asthma of varying severity depending on the type of ongoing anti-inflammatory therapy.In the study the sections were examined by a light binocular microscope DLMB with a digital camera and image analyzer (Leica). In all groups of observationsthe condition of all structural components of the gastric mucosa were analyzed. We confirmed that a combined course of asthma and atrophic or erosive or eosinophilic gastritis is naturally associated with a severity of asthma and a type of treatment. In this study we justify the need for the specific diagnosis and treatment of bronchial asthma patients with concomitant diseases of stomach in order to prevent the mutual effect of burdening and progression of both diseases.

Keywords: asthma, gastritis, mucosa, glucocorticosteroid therapy

За последние годы во всем мире, в том числе и в России, отмечается тенденция к увеличению заболеваемости бронхиальной астмой (БА) и ее более тяжелому течению, несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики [4]. Распространенность этой патологии среди взрослого населения в разных странах составляет не менее 5–10% [4, 6]. Многочисленные сопутствующие заболевания и побочные явления стандартной терапии активно влияют на течение БА, создавая замкнутый круг взаимоотягощающих патологических процессов [1, 2]. В то время как гастроэзофагеальный рефлюкс и дисбиоз кишечника достаточно хорошо изучены у пациентов с БА [3, 9], в литературе недостаточно освещены вопросы сочетания других патологий желудочно-кишечного тракта и БА в аспекте морфологического нарушения и изменения местного иммунного статуса в ответ на ингаляционную или системную глюкокортикостероидную терапию [5, 7, 8]. Недостаточно изучено влияние глюкокортикостероидной терапии на тканевой иммунитет разных органов в зависимости от дозы препарата и способа его введения. Не выработано единого мнения как по поводу ульцерогенных свойств различных дозировок глюкокортикостероидных препаратов для местной и системной терапии, так и по поводу их влияния на тканевой иммунитет.

Цель исследования: изучить морфологические особенности слизистой оболочки желудка у больных БА разной степени тяжести и сопоставить их с использованием различных видов противовоспалительной, в том числе глюкокортикостероидной, терапии, в результате чего обосновать необходимость специфического ведения таких

пациентов для предотвращения прогрессирования БА и патологии желудка.

Материалы и методы исследования

Комплексное клинико-морфологическое исследование проведено на базе Городской клинической больницы № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы. Было обследовано 22 пациента с БА разной степени тяжести в возрасте от 17 до 74 лет, которые были разделены на 3 группы в зависимости от тяжести заболевания и проводимой терапии. В первую группу вошли 8 больных с БА легкой степени тяжести, принимающие только ингаляционные бронхолитики, во вторую группу включены 8 пациентов с БА средней степени тяжести, принимающие ингаляционные бронхолитики и ингаляционные глюкокортикостероиды, третью группу составили 6 пациентов, страдающих БА тяжелой степени тяжести, лечение которых включает в себя, помимо ингаляционных препаратов, прием системных глюкокортикостероидов в дозе выше 15 мг/сут в пересчете на преднизолон. Всем пациентам по медицинским показаниям в период стойкой ремиссии БА проведена диагностическая эзофагогастродуоденоскопия с биопсией. В качестве группы сравнения было обследовано 5 больных с хроническим гастритом без БА.

Для гистологического исследования биоптат брали из антрального отдела желудка на всю глубину эпителия с захватом собственной пластинки слизистой оболочки. Полученный материал фиксировали в 10%-м формалине. Далее после гистологической проводки кусочки заливали в парафин, срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, проводили окраску по Маллори, комбинированную окраску по ван Гизону, по Романовскому-Гимзе и проводили ШИК-реакцию в сочетании с альциановым синим. После окрашивания срезы были изучены под световым бинокулярным микроскопом DLMB с цифровой камерой и анализатором изображения (Leica). Во всех группах наблюдений было проанализировано состояние всех структурных компонентов слизистой оболочки.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате анализа данных световой микроскопии в первой группе пациентов (БА легкой степени тяжести, принимающие только ингаляционные бронхолитики) были обнаружены признаки хронического эрозивного гастрита в 90% случаев. Патологический процесс характеризовался отечностью эпителиальных клеток и межклеточных промежутков, умеренной атрофией слизистой оболочки, образованием эрозий и микроэрозий, местами с наложением фибрина, гиперпродукцией слизи, умеренной лимфоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки и подслизистой основы. У четырех пациентов (50%) отмечена выраженная инфильтрация слизистой оболочки эозинофильными лейкоцитами (до 50 в поле зрения). Окраска по Маллори и комбинированная окраска по ван Гизону выявила умеренные признаки грануляционного процесса у 4 пациентов (50%), а у 3 пациентов (38%) наблюдались подэпителиальные кровоизлияния. У половины больных выявлена хеликобактерная инфекция разной степени выраженности.

Среди восьми пациентов второй группы (с БА средней степени тяжести, принимающие ингаляционные бронхолитики и ингаляционные глюкокортикостероиды) оказалось пятеро (62%) с типичными признаками атрофического гастрита с гиперпродукцией слизи и умеренной лимфоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки с примесью плазматических клеток и эозинофильных лейкоцитов от 3 до 20 в поле зрения. В биопсийном материале обращала на себя внимание значительно меньшая распространенность и выраженность эрозивного и грануляционного процессов по сравнению с первой группой. Единичные микроэрозии, подэпителиальные кровоизлияния и умеренный фиброз отмечены лишь у 3 пациентов (38%). У половины больных выявлена хеликобактерная инфекция, степень которой не была связана с выраженностью структурных изменений.

В материалах пациентов третьей группы (с БА тяжелой степени тяжести, лечение которых включает в себя, помимо ингаляционных препаратов, прием системных глюкокортикостероидов) характерным признаком являлись выраженные атрофические и эрозивные процессы, выявленные во всех пяти наблюдениях. Во всех биоптатах из желудка отмечалась отечность и резкая атрофия слизистой оболочки, микроэрозии, выраженный фиброз стромы, значительное снижение продукции слизи, умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью единичных эозинофильных лейкоцитов. В 2 случаях (40%) обнаружены подэпителиальные кровоизлияния. У 3 больных (60%) выявлена хеликобактерная инфекция разной степени выраженности.

В группе сравнения морфологические изменения желудка по типу хронического гастрита были обнаружены в 100% случаев. В слизистой оболочке отмечалась инфильтрация лимфоцитами и нейтрофильными лейкоцитами разной степени выраженности с примесью единичных эозинофильных лейкоцитов и плазматических клеток, небольшой отек и атрофия слизистой оболочки с гиперпродукцией слизи. В 2 наблюдениях (40%) на фоне воспалительного процесса обнаружены микроэрозии и мелкие очаги склероза. Хеликобактерная инфекция разной степени выраженности выявлена у 3 пациентов группы сравнения.

Наиболее характерные и значимые результаты нашего исследования приведены на рис. 1.

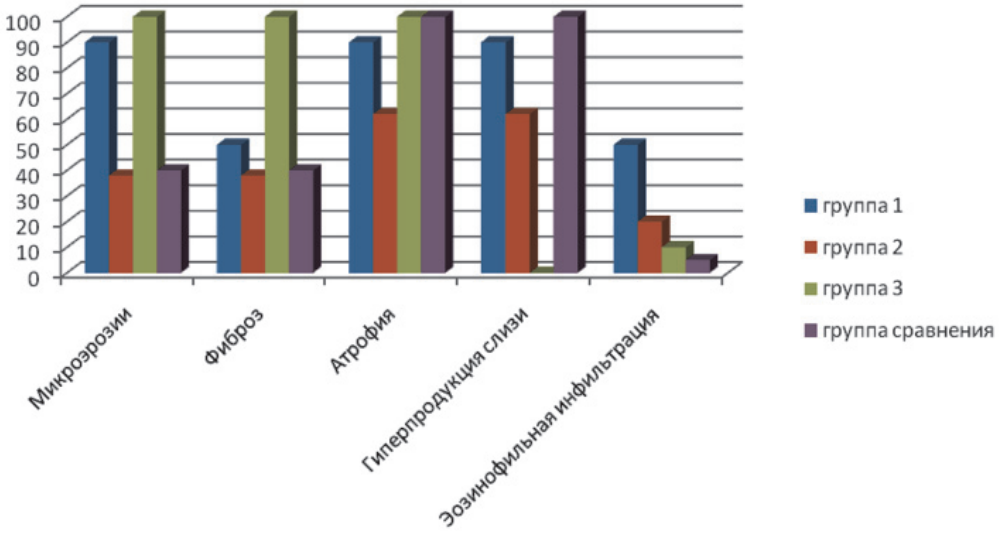


Рис. 1. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка в исследуемых группах пациентов

На рис. 1 наглядно продемонстрированы принципиальные различия между исследуемыми группами. Так, преобладание микроэрозий отмечено в 1-й и 3-й группах, фиброз наиболее выражен в 3 группе, атрофические процессы выявлены во всех группах, кроме 2-й, гиперпродукция слизи отсутствует в 3-й группе и максимальна в группе сравнения, эозинофильная инфильтрация, преобладающая в 1-й группе, снижается во 2-й и 3-й группах и минимальна в группе сравнения (рис. 2).

На первый взгляд, полученные результаты не отражают общепринятую концепцию об эффектах глюкокортикостероидов, так как во 2-й группе исследуемых пациентов отмечается явная гастропротективная и иммуномодулирующая тенденция, а в 3-й группе можно констатировать срыв компенсаторных механизмов при переходе с низких на супрафизиологические дозы глюкокортикостероидных препаратов. Однако, по данным литературы, механизм действия глюкокортикоидов на молекулярном уровне до конца не выяснен. Широко используются в терапии противовоспалительные, антипролиферативные, противоаллергические и иммуносупрессивные эффекты этих лекарственных средств. В то же время ряд авторов считают, что влияние глюкокортикоидной терапии на тканевой иммунитет зависит от дозы препарата и способа его введения [7]. Эффекты глюкокортикоидов на иммунную систему неоднозначны. Проявление иммуностимулирующего или иммуносупрессивного эффекта зависит от концентрации глюкокортикоидного гормона в крови [10]. Положительный эффект от приема физиологических доз глюкокортикоидов (менее 15 мг/сут в пересчете на преднизолон) подтверждается некоторыми исследователями и на основании изучения иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в желудочном секрете при БА [5, 7, 8]. Предполагают, что одним из механизмов противоэрозивного и гастропротективного эффектов физиологических доз глюкокортикоидов является их способность уменьшать иммунокомплексные реакции, роль которых в формировании гастродуоденальной патологии увеличивается с утяжелением БА [2, 5].

Заключение

Анализ результатов клинико-морфологического исследования выявил некоторые закономерности сочетанного течения БА и патологии желудка. Так, при БА легкой степени тяжести без противовоспалительной терапии характерными являются эрозивные, атрофические, пролиферативные и воспалительные процессы в слизистой оболочке желудка с сохранными компенсаторными реакциями. Отличием от группы сравнения являются только преобладание микроэрозий и выраженная эозинофильная инфильтрация. При БА средней степени тяжести с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов прослеживается явная гастропротективная, противовоспалительная и антипролиферативная реакция слизистой оболочки желудка с выраженными компенсаторными процессами. С утяжелением БА и необходимостью использова-

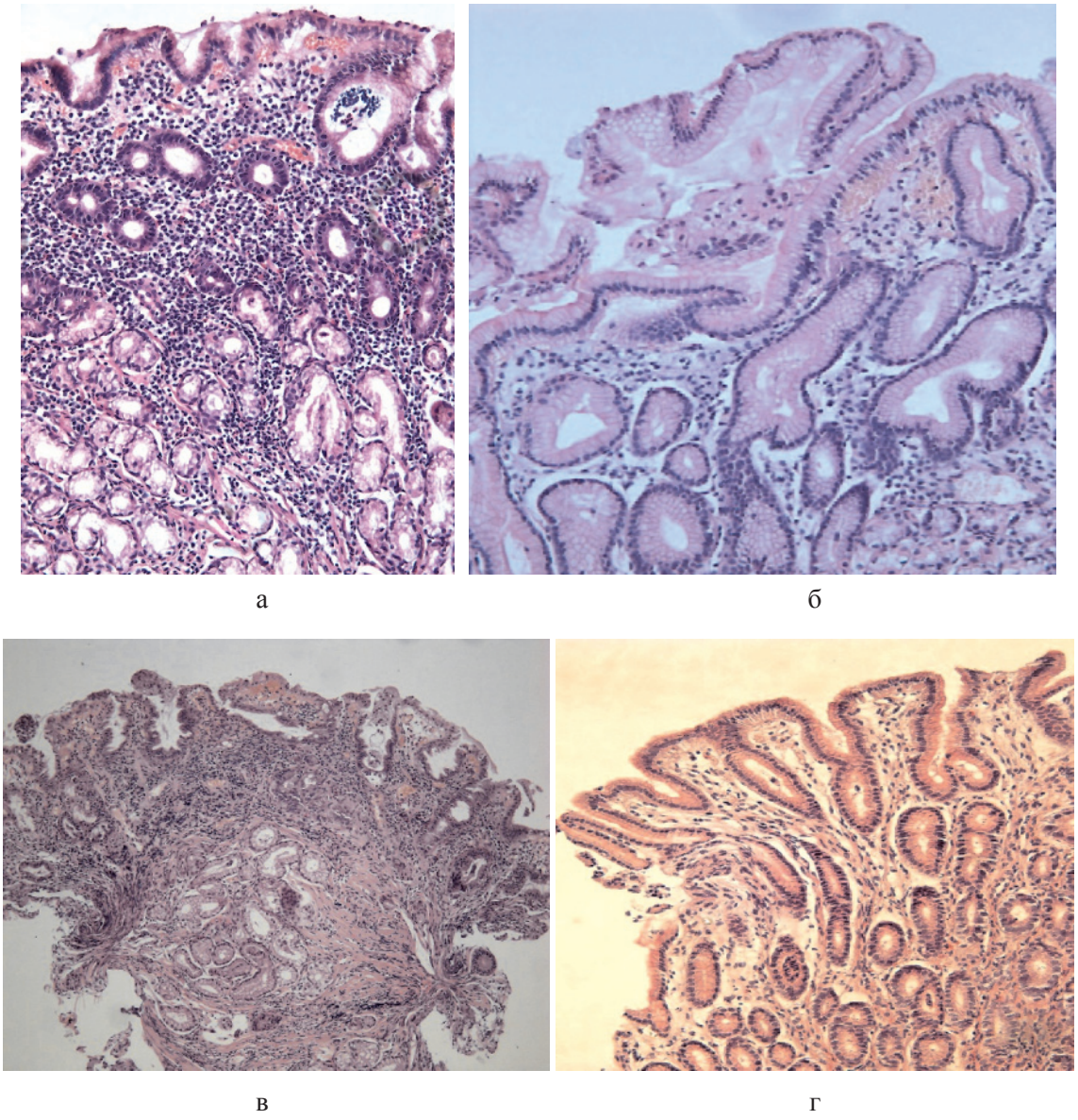


Рис. 2. Биоптаты слизистой оболочки желудка пациентов с БА разной степени тяжести, окраска гематоксилином и эозином:
а, г – х240; б – х320; в – х 180; а – гастробиоптат пациента первой группы. Хронический гастрит (в клеточном составе воспалительного инфильтрата преобладают лимфоциты с примесью эозинофильных лейкоцитов) с очаговой атрофией желез слизистой оболочки;
б – гастробиоптат пациента второй группы. Хронический гастрит с гиперпродукцией слизи;
в – гастробиоптат пациента третьей группы. Хронический гастрит с выраженной атрофией слизистой оболочки, микроэрозией, выраженным фиброзом стромы;
г – гастробиоптат пациента группы сравнения. Хронический гастрит с гиперпродукцией слизи

ния супрафизиологических доз стероидных противовоспалительных средств выявлены признаки истощения компенсаторных защитных реакций эпителия, что приводит к преобладанию эрозивных и грануляционных процессов в слизистой оболочке желудка. Выявленные особенности течения воспалительных процессов желудка при БА указывают на необходимость включения в схему лечения противовоспалительных, гастропротективных, а также при необходимости иммуномодулирующих лекарственных средств в зависимости от стадии БА и назначенной терапии. Это позволит замедлить прогрессирование как основного, так и сопутствующего заболеваний.

Список литературы

1. Корабельников Д. Н., Чучалин А. Г. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания органов пищеварения // Пульмонология. – 2002. – №5. – С. 87–92.

2. Немцов В.И., Александрова Р. А., Магидов М.Я. Особенности бронхиальной астмы у больных с патологией гастродуоденальной зоны // Аллергология. – 2009. – №4. – С. 18–21.

3. Непомнящих Д.Л., Лапий Г.А., Айдагулова С.В. Биопсия в гастроэнтерологии: морфогенез общепатологических процессов / под ред. Г.И. Непомнящих. – М.: «Изд-во РАМН», 2010. – С. 197–233.

4. Федосеев Г. Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. – СПб., 2006. – 327 с.

5. Клинико-иммунологические сопоставления при изучении эрозивных поражений гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой / Г.М. Чернявская, Э.И. Белобородова, Т.В. Перевозчикова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – №1. – С. 45–47.

6. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: пер. с англ. – М.: Атмосфера, 2005. – 96 с.

7. Hansen R.A., Tu W., Wang J. et al. Risk of adverse gastrointestinal events from inhaled corticosteroids// Pharmacotherapy. –2008. – Nov. 28(11). – P. 1325–34.

8. Parameswaran Nair, Sergei I. Ochkur, Cheryl Protheroe, Elizabeth Simms. The identification of eosinophilic gastroenteritisin prednisone-dependent eosinophilic bronchitis and asthma//AllergyAsthmaClinImmunol. – 2011. – №7(1). – P. 4.

9. RotheT., Buhl T., Gillissen A. et al. Clinical significance of gastroesophageal reflux in asthma // Pneumology. – 2006. − Vol. 60. – P. 672–678.

10. Shirai T., Komiyama A., Hayakawa H. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders with asthma: immunohistochemical analyses // Intern Med. – 2009. – №48(15). – P. 1315–21.

Рецензенты:

Милованов А.П., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории патологии женской репродуктивной системы НИИ морфологии человека РАМН, г. Москва;

Щеголев А.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 25.10.2011.

УДК 616-77; 616-002.1

ЛОКАЛЬНАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ДЕФЕКТОВ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СЕТЧАТЫХ ПРОТЕЗОВ В КОМБИНАЦИИ С ПРЕПАРАТОМ ТАСНОСОМВ®

[1,2]Мишустин А.М., [1,2]Ярош А.Л., [1,2]Солошенко А.В., [1,2]Битенская Е.П., [2]Линьков Н.А.

[1]ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: yarosh_a@bsu.edu.ru;

[2]ГУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, e-mail: yarosh_a@bsu.edu.ru

В работе проанализированы результаты хирургического лечения 185 больных с послеоперационными вентральными грыжами. Все пациенты были разделены на две сопоставимые по полу, возрасту, длительности, локализации грыжи, размерам грыжевого дефекта и количеству рецидивов группы. Первую группу составили 128 больных, которым была выполнена пластика дефекта передней брюшной стенки с использованием сетчатого эндопротеза «Эсфил легкий» («Линтекс»). Во вторую группу были включены 57 пациентов, которым при пластике дефекта передней брюшной стенки сетчатым эндопротезом «Эсфил легкий» дополнительно применяли TachoComb® (Патент РФ № 2391051 «Способ лечения вентральных грыж»). Установлено, что применение препарата TachoComb® при имплантации сетчатого эндопротеза «Эсфил легкий» позволило значительно снизить выраженность воспалительной реакции в зоне операции, что характеризовалось достоверно более низким уровнем провоспалительных цитокинов TNFα, IL 1β, IL 6 и более высоким уровнем противовоспалительных цитокинов IL 10 и IL 1RA в раневом экссудате на всех сроках исследования.

Ключевые слова: TachoComb®, грыжа, цитокины

LOCAL INFLAMMATORY REACTION AT ABDOMINAL WALL PLASTIC SURGERY WITH USE OF SURGICAL PROSTHESES IN THE COMBINATION WITH TACHOCOMB®

[1,2]Mishustin A.M., [1,2]Yarosh A.L., [1,2]Soloshenko A.V., [1,2]Bitenskaya E.P., [1]Linkov N.A.

[1]Belgorod State University, Belgorod, e-mail: yarosh_a@bsu.edu.ru;

[2]Belgorod regional Hospital Prelate Ioasaf, Belgorod, e-mail: yarosh_a@bsu.edu.ru

The results of surgical treatment of 185 patients with postoperative abdominal wall hernias are analysed. All patients have been divided on two comparable on a sex, age, duration, hernia localization, the sizes of hernial defect and quantity of relapses of group. The first group was made by 128 patients by whom the plasticity of hernial defect with use mesh «Эсфил легкий» («Линтекс») has been executed. 57 patients whom at plastic of hernial defect mesh «Эсфил легкий» in addition applied TachoComb® (the Patent of the Russian Federation № 2391051 «Ehe Way of treatment abdomen hernias») have been included In the second group). Use of TachoComb® at implantation meshes for abdominal hernia repair has allowed to lower considerably expressiveness of inflammatory reaction in an operation zone that was characterized authentically by lower level TNF α, IL 1 β, IL 6 and higher level IL 10 and IL 1RA in exsudate on all terms researche.

Keywords: TachoComb®, hernia, cytokines

До недавнего времени вопрос о том, что эндопротезы провоцируют неблагоприятные для исхода операции явления, не был в числе обсуждаемых. Однако в последнее время в литературе все чаще стали появляться сведения о том, что имплантация сетчатых протезов запускает каскад сложных гистопатологических процессов, являющихся ответной реакцией организма на внедрение инородного тела [1, 2, 9]. Одним из возможных путей улучшения непосредственных результатов протезирующей пластики передней стенки живота, по нашему мнению, является создание максимально благоприятных условий для быстрого «вживления» синтетических протезов. Этой цели может послужить некий биологический материал, являющийся своеобразным «амортизатором» в процессе контакта имплантата и тканей организма. В последнее время в литературе стали появляться экспериментальные и клинические данные о применении для этих целей амниотической оболочки, культуральных фибробластов, препаратов коллагена, целлюлозы, силикона, биодеградируемых бактериальных полимеров и др. [4, 5, 6, 7, 8, 10].

Интересным с этой точки зрения и перспективным нам представляется комбинированная фибрин-коллагеновая субстанция, известная под названием TachoComb® (Nycomed Austria GmbH). TachoComb® успешно и довольно широко применяется в абдоминальной хирургии при операциях на паренхиматозных органах для достижения гемостаза. Он также нашел свое применение в легочной хирургии, где используется не только гемостатический эффект препарата, но и возможность аэростаза, в сердечно-сосудистой хирур-

гии, урологии, травматологии, гинекологии и др. [3].

Цель исследования – сравнительная оценка степени и характера локальной воспалительной реакции при пластике передней брюшной стенки с использованием сетчатых протезов в комбинации с препаратаом TachoComb® у больных с вентральными грыжами.

Материал и методы исследования

В работе проанализированы результаты хирургического лечения 185 больных с послеоперационными вентральными грыжами, находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении №1 Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа в 2008–2011 гг.

Все пациенты были разделены на две сопоставимые по полу, возрасту, длительности, локализации грыжи, размерам грыжевого дефекта и количеству рецидивов группы. Первую группу составили 128 больных, которым была выполнена пластика дефекта передней брюшной стенки с использованием сетчатого эндопротеза «Эсфил легкий» (ООО «Линтекс»). Во вторую группу были включены 57 пациентов, которым при пластике дефекта передней брюшной стенки сетчатым эндопротезом «Эсфил легкий» дополнительно применяли TachoComb®. При этом последний укладывали на фиксированный эндопротез, полностью изолируя его от подкожно-жировой клетчатки (Патент РФ № 2391051 «Способ лечения вентральных грыж»).

Всем больным была выполнена ненатяжная пластика по способу «In lay». К месту имплантации протеза устанавливали дренаж с активной аспирацией по Редону. С целью оценки локальной воспалительной реакции в зоне имплантации эндопротеза, в раневой жидкости, полученной из дренажа или при пункции, определяли концентрации провоспалительных цитокинов TNFα, IL – 1 β, 2, 6, 8 и противовоспалительных цитокинов IL 10 и IL 1 RA на 1-е, 3-е, 7-е и 10-е сутки после имплантации.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Microsoft® Excel® 2011 для Mac (версия 14.1.3). Для обработки полученных данных использовали методы дескриптивной статистики и критерии оценки достоверности межгрупповых различий. Межгрупповые различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании локального цитокинового статуса в раневой жидкости у больных первой группы установлены достоверные изменения уровня IL – 2, IL – 6 и IL 1 RA. При этом, если концентрация одного из основных провоспалительных цитокинов IL – 6 к 10-м суткам достоверно возрастала более чем в два раза, то уровни IL – 2 и IL 1 RA к этому сроку достоверно снижались. Следует отметить, что концентрации провоспалительных цитокинов TNFα, IL – 1 β, 8 и 10 уже к первым суткам были достаточно высокими, значительно превышали показатели нормы и достоверно не изменялись за все время наблюдения (табл. 1).

Таблица 1

Динамика концентрации цитокинов в раневой жидкости при пластике дефекта передней брюшной стенки эндопротезом «Эсфил легкий»

Цитокины	1-е сутки	3-е сутки	7-е сутки	10-е сутки
	1	2	3	4
TNFα	18,06 ± 4,43	14,4 ± 3,02	12,14 ± 6,28	14,76 ± 8,24
IL 1 β	201,44 ± 37,45	138,96 ± 20,29	161,5 ± 29,86	160,54 ± 14,71
IL 2	88,78 ± 8,39	85,2 ± 6,81	69,33 ± 7,06^{*1}	61,2 ± 14,9^{*1,2}
IL 6	409,22 ± 21,07	587,63 ± 37,2^{*1}	747,58 ± 60,8^{*1,2}	996,4 ± 2,83^{*1,2,3}
IL 8	277,8 ± 7,03	255 ± 22,8	256,7 ± 30,1	261,2 ± 18,9
IL 10	81,11 ± 13,46	68,11 ± 10,83	70,76 ± 10,9	71,3 ± 16,7
IL 1 RA	2170 ± 220,3	970,8 ± 101,3^{*1}	715,3 ± 82,6^{*1,2}	880,9 ± 92,6^{*1,2}

Примечание. Здесь и далее: * – достоверность различий средних, цифра рядом указывает, по отношению к какому столбцу эти различия достоверны.

При исследовании локального цитокинового статуса в раневой жидкости у больных второй группы нами также были выявлены достаточно высокие исходные концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, значительно превышающие показатели нормы. С 3-х суток послеоперационного периода происходило достоверное прогрессивное снижение уровня TNFα, достигая минимальных значений к 10-м суткам наблюдений. С 7-х суток происходило резкое снижение концентрации IL 1β и IL 2, также достигая минимальных значений к 10-м суткам послеоперационного периода. Концентрация провоспалительного цитокина IL 10, демонстрируя относительную стабильность с 1-х по 7-е сутки, к концу срока наблюдений достоверно снижалась в два раза по-сравнению с исходными данными.

Таблица 2

Динамика концентрации цитокинов в раневой жидкости при пластике дефекта передней брюшной стенки эндопротезом «Эсфил легкий» в комбинации с препаратом TachoComb®.

Цитокины	1-е сутки	3-е сутки	7-е сутки	10-е сутки
	1	2	3	4
TNFα	12,64 ± 5,4	6,18 ± 0,45[*1]	6,27 ± 0,68[*1]	4,26 ± 0,21[*1,2,3]
IL 1β	189,51 ± 44,06	168,3 ± 21,5	93,17 ± 13,8[*1,2]	24,2 ± 2,21[*1,2,3]
IL 2	88,5 ± 7,24	79,25 ± 5,44	60,1 ± 6,71[*1,2]	34,2 ± 4,1[*1,2,3]
IL 6	356 ± 20,2	362 ± 30,2	282,5 ± 56,3	362,1 ± 23,1
IL 8	266,25 ± 16,25	273,33 ± 13,3	271,8 ± 18,2	266,25 ± 6,25
IL 10	47,5 ± 9,3	46,67 ± 16,7	63,08 ± 22,8	23,3 ± 5,48[*1,2,3]
IL 1 RA	2080 ± 560,64	2733,33 ± 266,67	2266,67 ± 538,4	2645 ± 727,57

Сравнительный анализ цитокинового профиля в раневом экссудате на 1-е сутки после операции показал, что для обеих групп характерны достаточно высокие концентрации как про-, так и противовоспалительных цитокинов. При этом TNFα и IL 10, относящиеся к группе провоспалительных агентов, во второй группе демонстрируют достоверно более низкие показатели, чем в первой (табл. 2). В дальнейшем различия в динамике цитокинового профиля исследуемых групп становились еще более выраженными. Это характеризовалось прогрессивным достоверным снижением концентраций провоспалительных цитокинов TNFα и IL 1β у больных второй группы, при относительной стабильности их уровней в первой группе на протяжении всего срока наблюдения. Концентрация же провоспалительного цитокина IL 6, наоборот, в первой группе прогрессивно возрастала и достигала максимальных значений к 10-м суткам, тогда как во второй группе она оставалась практически неизменной на всех сроках наблюдения (рис. 1).

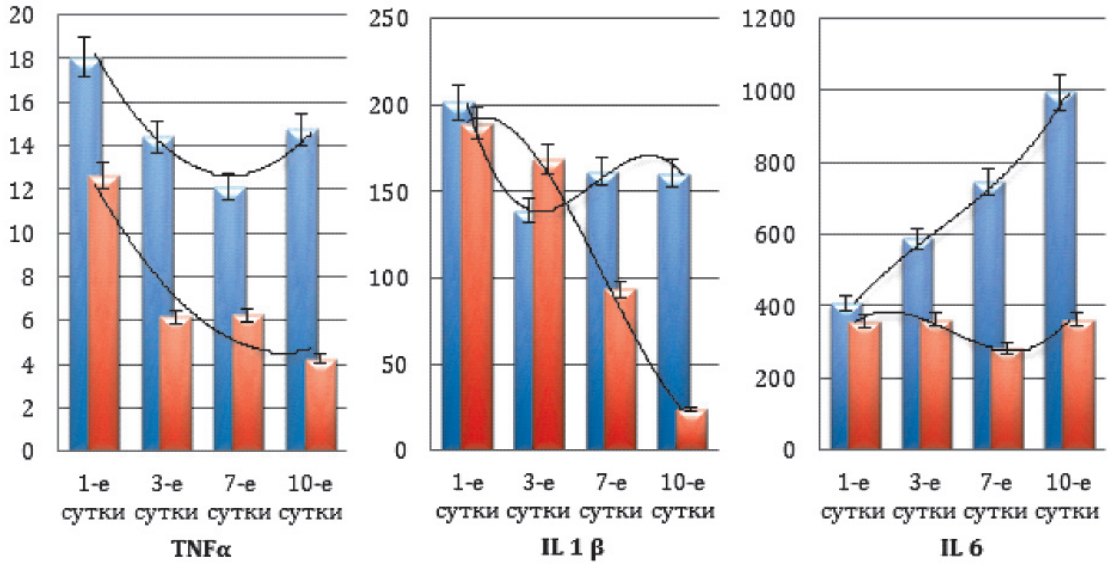


Рис. 1. Сравнительный анализ динамики провоспалительных цитокинов TNFα, IL 1β и IL 6 в раневом экссудате больных исследуемых групп (синим цветом обозначены параметры больных первой группы, красным – параметры больных второй группы)

При анализе динамики противоспалительных цитокинов IL 10 и IL 1 RA в исследуемых группах выявлены следующие закономерности. При относительной стабильности концентрации IL 10 в раневом экссудате больных первой группы на всех сроках исследования, во второй группе происходило его достоверное повышение с максимумом значений на 10-е сутки после операции (рис. 2).

Концентрации IL 1RA в раневой жидкости больных исследуемых групп на первые сутки достоверно друг от друга не отличались, однако уже на 3-е сутки наблюдения у больных первой группы происходило его резкое достоверное снижение по сравнению с показателями больных второй группы. В дальнейшем, на всех последующих сроках исследования, разница в показателях IL 1RA у больных первой и второй групп была достоверной и не изменялась.

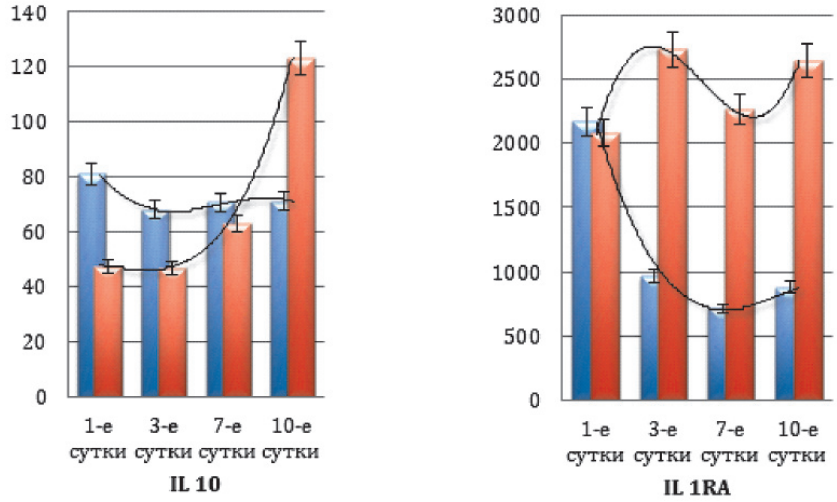


Рис. 2. Сравнительный анализ динамики противоспалительных цитокинов IL 10 и IL 1 RA в раневом экссудате больных исследуемых групп (синим цветом обозначены параметры больных первой группы, красным – параметры больных второй группы)

Заключение

Таким образом, при сравнительной оценке динамики про- и противоспалительных цитокинов в раневой жидкости больных исследуемых групп нами выявлены достаточно серьезные различия, причем они выражались не только в количественном, но и в качественном отношении. Полученные результаты позволили нам сделать вывод о том, что применение препарата TachoComb® при имплантации сетчатого эндопротеза «Эсфил легкий» у больных с вентральными грыжами позволило значительно снизить выраженность воспалительной реакции в зоне операции, что характеризовалось достоверно более низким уровнем провоспалительных цитокинов TNFα, IL 1β, IL 6 и более высоким уровнем противовоспалительных цитокинов IL 10 и IL 1RA в раневом экссудате на всех сроках исследования. Механизм такого эффекта TachoComb® пока недостаточно ясен и в литературе не описан. По-нашему мнению, это может быть обусловлено не только способностью фибрин-коллагеновой пластины создавать при контакте с тканевыми жидкостями в течение 3–5 минут водо- и воздухонепроницаемый слой, ограничивая при этом площадь соприкосновения эндопротеза с окружающими тканями, тем самым, значительно снижая выработку провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, но и его прямым и/или опосредованным влиянием на химизм воспалительной реакции. Данные положения и выводы диктуют необходимость дальнейших косплексных исследований влияния препарата TachoComb® на течение локального воспалительного процесса как в клинике, так и в эксперименте.

Список литературы

1. Егиев В.Н. Сравнительная оценка материалов для внутрибрюшной пластики вентральных грыж: экспериментальное исследование / В.Н. Егиев, В.К. Лядов, С.Ю. Богомазова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. – № 10. – С. 36–41.

2. Влияние эмбриональных фибробластов на динамику раневого процесса при эндопротезировании брюшной стенки (экспериментальное исследование) / И.С. Иванов, С.В. Иванов, А.А. Должиков, А.А. Мартынцев, А.А. Цуканов, Р.А. Мамедов // Человек и его здоровье. – 2009. – № 4. – С. 61–68.

3. ТахоКомб – пятилетний опыт применения в России. – М.: Никомед Россия, 2001. – 124 с.

4. Baillie D.R., Stawicki S.P., Eustance N. et al. Use of human and porcine dermal-derived bioprostheses in complex abdominal wall reconstructions: a literature review and case report // Ostomy. Wound. Manage. – 2007. – Vol. 53, 5. – P. 30–37.

5. Use of biological meshes for abdominal wall reconstruction in highly contaminated fields / A. Cavallaro, E. Lo Menzo, M. Di Vita, A. Zanghì, V. Cavallaro, P.F. Veroux, Cappellani A. // World J Gastroenterol. – 2010 Apr 21. – №16(15) . – P. 1928–33.

6. Jr. Management of complex abdominal wall defects using acellular porcine dermal collagen / L.F. Chavarriaga, E. Lin, A. Losken, M.W. Cook, L.O. Jeansonne, B.C. White, J.F. Sweeney, J.R. Galloway, S.S. Davis // Am Surg. – 2010 Jan. – №76(1) . – P. 96–100.

7. Jacob B.P., Hogle N.J., Durak E. et al. Tissue ingrowth and bowel adhesion formation in an animal comparative study: polypropylene versus Proceed versus Parietex Composite // Surg. Endosc. – 2007. – Vol. 21, 4. – P. 629–633.

8. Collagen implants in inguinal and ventral hernia repair / A.H. Petter-Puchner, R.H. Fortelny, K.S. Glaser, H. Redl // J Invest Surg. – 2010 Oct. – №23(5) . – P. 280–4.

9. Biomechanical analysis of polypropylene prosthetic implants for hernia repair: an experimental study / F. Sergent, N. Desilles, Y. Lacoume, J.J. Tuech, J.P. Marie, C. Bunel // Am J Surg. – 2010 Sep. – №200(3). – P. 406–12.

10. Tanaka K., Mutter D., Inoue H. et al. In vivo evaluation of a new composite mesh (10% polypropylene/90% poly-L-lactic acid) for hernia repair // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2007. – Vol. 18, 6. – P. 991–999.

Рецензенты:

Шестаков А.Л., д.м.н., главный научный сотрудник Учреждения Российской академии медицинских наук Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского РАМН, г. Москва;

Юрасов А.В., д.м.н., главный хирург Департамента здравоохранения ОАО «Российские железные дороги», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 20.11.2011.

УДК 615.281.8:615

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МАЗИ С ЭКСТРАКТОМ ПОЧЕК ТОПОЛЯ ЧЕРНОГО

Никитина Н.В., Кулешова С.А.

ГБОУ ВПО «Пятигорская ГФА Минздравсоцразвития России», Пятигорск, e-mail: n_niki7@mail.ru

Изучена антимикробная активность разработанной дерматологической мази с двухфазным экстрактом почек тополя черного с использованием метода диффузии в агар (способ «колодцев»). В качестве тест-культур использовали одиннадцать различных штамм-культур микроорганизмов. Результаты проведенных микробиологических исследований показали, что двухфазный экстракт почек тополя черного и мазь на его основе обладают выраженным противомикробным действием в отношении патогенных микроорганизмов. Изучена противовоспалительная активность мази с двухфазным экстрактом почек тополя черного в опытах in vivo. Установлено, что противовоспалительная активность проявляется как в фазу экссудации, так и в фазу пролиферации хронического пролиферативного воспаления. Полученные результаты обработаны статистически.

Ключевые слова: мазь, экстракт почек тополя черного, антимикробная активность, противовоспалительная активность

THE STUDY OF THE PHARMACOLOGICAL ACTION OF OINTMENT WITH AN EXTRACT OF BLACK POPLAR BUDS

Nikitina N.V., Kuleshova S.A.

Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, e-mail: n_niki7@mail.ru

Studied the antimicrobial activity of dermatological ointments designed with two-phase extract of black poplar buds using the agar diffusion (how «well»). As test cultures used eleven different strain of microorganism cultures. The results of microbiological studies have shown that two-phase extracts of kidney and black poplar ointment based on it have a pronounced antimicrobial action against pathogenic microorganisms. Anti-inflammatory activity was studied with two-phase extract ointment black poplar buds in experiments in vivo. It is established that the anti-inflammatory activity is shown as a phase of exudation, and in the proliferation phase of chronic proliferative inflammation. The results are processed statistically.

Keywords: ointment, an extract of black popular buds, the antimicrobial activity of anti-inflammatory activity

Пусковым моментом развития раневого процесса являются повреждение тканей и микробная инвазия. Раневой процесс – сложный комплекс биологических реакций организма, развивающийся в ответ на повреждение тканей и направленный на их заживление. В ходе его имеют место деструктивные и восстановительные изменения тканей, образующих рану и прилегающих к ней – соединительной, эпителиальной, нервной, мышечной.

С позиций общей патологии, таким образом, раневой процесс представляет собой частный случай воспаления, проявляющегося сочетанием местных деструктивно-воспалительных изменений и общих реакций.

По современным данным, течение раневого процесса условно подразделяют на 3 основные фазы: 1-й фаза – фаза воспаления; 2-й фаза – фаза регенерации 3-й фаза – фаза организации рубца и эпителизации.

В зависимости от степени повреждения тканей, отсутствия или наличия микробного загрязнения и некоторым другим причинам, раны заживают по трём основным типам:

– по первичному натяжению без нагноения при слабо выраженных явлениях серозного воспаления;

– по вторичному натяжению, путём грануляции, при более или менее выраженном гнойном воспалении (так заживают случайные, огнестрельные и колотые раны) – накладывать швы на такие раны недопустимо;

– под струпом, преимущественно у грызунов и птиц, а также при неглубоких ранах у рогатого скота и свиней.

В современной клинической хирургии общепризнанным считается положение, что любая случайная рана является бактериально загрязненной, или первично инфицированной. Под термином «бактериально загрязненная рана» следует понимать такое состояние раны, когда общие и локальные механизмы защиты способны подавить попавшие в рану микроорганизмы и не наблюдается никаких клинических признаков инфекционного процесса в ране.

Принято различать первичное и вторичное микробное загрязнение раны. Первичное загрязнение наступает в момент нанесения раны и характерно для травматических и огнестрельных ран. Вторичное загрязнение раны связано с нарушением правил антисептики во время перевязок и операций и часто является следствием внутренней госпитальной инфекции. Следовательно, само

по себе присутствие микробов в ране (даже патогенных, не говоря уже о группе условно-патогенных микробов) еще не делает развитие инфекции в ране обязательным.

Инфекция в ране развивается при нарушении равновесия между микроорганизмами, загрязняющими рану, и защитными силами макроорганизма, что проявляется клиническими симптомами воспаления. С клинической точки зрения, ведущим фактором, определяющим возможность перехода бактериально-загрязненной раны в инфицированную, является функциональное состояние поврежденных тканей [4, 5].

Воспаление является универсальной реакцией организма на воздействие экзогенных и эндогенных повреждающих факторов, к которым относятся токсины бактерий, вирусов, а также аллергические, физические и химические агенты [6].

Воспалительные реакции могут иметь чрезмерно выраженный характер, что приводит к нарушению функций органов и тканей [6]. В реакции воспаления выделяют фазы альтерации, экссудации и пролиферации. Возможность экспериментального выделения отдельных фаз воспаления широко используется для исследования противовоспалительных средств с целью выявления и отбора новых соединений, а также сравнения эффективности известных классов веществ в эксперименте и клинике.

Разработка лекарственных средств, основой которых служит растительное сырье, является перспективным направлением современного фармацевтического производства. Истинный потенциал лекарственных растений, несмотря на длительный срок их применения в народной и официнальной медицине, раскрыт далеко не полностью. По мере исследований новых объектов появляются оригинальные аспекты как в плане применения, так и в технологии фитопрепаратов, использовании новых видов сырья, экстрагентов, путей интенсификации процесса экстракции.

Преимущество фитопрепаратов объясняется, прежде всего, эффективностью, мягким действием и малой токсичностью, что позволяет использовать их длительное время для профилактики и лечения многих заболеваний без риска возникновения побочных явлений. Поэтому фитопрепараты достаточно востребованы, доля их на Российском фармацевтическом рынке значительна, но номенклатура и объем предложения ниже растущей с каждым годом потребности. В наибольшей степени это касается мягких лекарственных форм для наружного применения, используемых для лечения дерматологических заболеваний.

Мази на основе фитокомплексов из лекарственных растений, обладающие антимикробной и противовоспалительной активностью, широко используются в медицинской практике для лечения различных инфекционных гнойно-воспалительных, аллергических и травматических поражений кожи. Перспективным источником получения таких препаратов являются представители семейства ивовых (Salicaceae), в частности, виды рода тополь (Populus L.), учитывая тот факт, что почки тополя содержат богатый набор биологически активных веществ (БАВ), представляющих собой флавоноиды, фенилпропаноиды, простые фенолы, эфирные масла и др. Широко известны данные об успешном применении спиртовых экстрактов почек тополя.

Традиционно спирто-водные и масляные извлечения из сырья получают раздельно, используя либо масляные, либо спиртоводный экстрагент. При такой технологии экстракция происходит неполно и в отходах производства остается значительное количество биологически активных веществ. Одним из новых методов получения природных комплексов БАВ, является экстракция растительного сырья двухфазной системой экстрагентов. Этот способ позволяет в одной технологической операции извлекать из растительного сырья и липофильные, и гидрофильные соединения, что обеспечивает расширение компонентного состава, большую степень извлечения БАВ и эффективность технологического процесса. Нами была разработана технология получения двухфазного экстракта из почек тополя (Populus nigra L.), содержащего состав БАВ, наиболее близкий к природному, с целью создания на его основе мази, обладающей противовоспалительным и антибактериальным действием [7, 8, 9].

Актуальность использования фитокомплеса почек тополя черного в мазях доказывается и тем фактом, что при сравнении химического состава почек тополя и прополиса показано, что по составу они близки, но у почек отмечается более высокое содержание биологически активных веществ и, как следствие, более высокая антимикробная активность. Экспериментально установлено, что антимикробная активность почек тополя (различных видов) обусловлена не эфирным маслом, а в основном флавоноидами (пиноцембрин, пиностробин, 2′,6′ – дигидро – 4′ – метоксихалкон и др.) и фенилпропаноидами (кофейная, феруловая кислоты, изопентилкофеат и др.) [1, 2].

В связи с этим стандартизацию почек тополя предложено проводить по содержанию суммы флавоноидов и гидроксикорич-

ных кислот в пересчете на пиностробин, так как согласно изучению микробиологической активности, антимикробные свойства экстрактов их почек тополя обусловлены наличием флавоноидов, в частности пиноцембрина и пиностробина, и гидрокоричных кислот [3].

Целью исследования явилось изучение антимикробной и противовоспалительной активности мази с двухфазным экстрактом почек Populus nigra L.

Нами было изучено противомикробное действие двухфазного экстракта почек тополя черного и мази на его основе. Микробиологическому исследованию были подвергнуты двухфазный экстракт тополевых почек, мазь, а также основа – сплав ПЭО-400 и ПЭО-1500. Определение чувствительности патогенных микроорганизмов к экстракту, к мази и к основе проводили, используя метод диффузии в агар (способ «колодцев»).

Метод основан на оценке угнетения роста тест-микроорганизмов определенными концентрациями испытуемого средства.

Для проверки антимикробного действия использовали 24-часовые тест-культуры, выращенные на скошенном мясопептонном агаре (МПА). Микробные культуры с МПА смывали 2–3 мл физиологического раствора и готовили взвесь, содержащую 500 млн микробных тел в 1 мл по стандарту мутности.

На поверхность агара в чашках Петри одинакового диаметра делали посев сплошным газоном стандартных взвесей используемых тест-культур. Для этого толстый слой агара засевали 1–2 мл взвеси и растирали шпателем для равномерного распределения микробов по всей поверхности чашки Петри. Излишек взвеси полностью удаляли, подсушивали в течение 30 минут. Стерильным сверлом (d = 6 мм) делали 6 лунок («колодцев») на расстоянии 2,5 см от центра и на одинаковом расстоянии друг от друга, лунки через одну заполняли исследуемыми экстрактом, мазью и основой. Под крышку чашки Петри помещали стерильный фильтр во избежание попадания конденсата на лунки. Все чашки Петри ставили в термостат (37 °С) на 18–20 часов строго горизонтально для получения круглых зон угнетения роста микрофлоры.

После инкубации проводили оценку результатов по диаметру зон задержки роста тест-культур микроорганизмов вокруг колодца, включая диаметр самого колодца. Диаметр зон угнетения роста измеряли с помощью миллиметровой бумаги. В некоторых случаях зоны угнетения имели овальную форму. Поэтому в таких случаях измеряли наибольший и наименьший диаметры зоны и вычисляли среднюю величину, которая и принималась за показатель.

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 aeruginoza.
10. Bacillus subtilis L_2.
11. Bacillus anthracoides – 96.

Между степенью чувствительности микроорганизмов к антибактериальному компоненту и размером диаметра зоны угнетения роста культур имеются следующие соотношения:

- Менее 10 мм – нет чувствительности.
- 10 мм – умеренная чувствительность.
- Более 10 мм – высокая чувствительность.

Результаты исследования представлены в табл. 1.

Из представленных данных видно, что двухфазный экстракт почек тополя черного обладает бактериостатическим действием в отношении Escherichia coli 055, Bacillus subtilis L_2 и выраженной бактерицидной активностью в отношении всех остальных используемых в опыте кокковых культур, бацилл и энтеробактерий.

Установлено, что 20 %-я мазь на основе двухфазного экстракта также обладает антибактериальной активностью: в отношении кокковых культур, Shigella sonnei 3d, Bacillus anthracoides-96 выражено ее бактерицидное действие, в отношении остальных используемых тест-культур – бактериостатическое. Чувствительность используемых тест-культур к основе – сплав ПЭГ-400 – ПЭГ-1500 отсутствует.

В руководстве по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ предложено несколько методических тестов для оценки противовоспалительного эффекта исследуемых веществ [2].

Представляло интерес определить влияние мази с двухфазным экстрактом почек тополя черного на развитие экссудативной фазы воспаления, а также влияние на пролиферативные процессы.

Антипролиферативное и противоотечное свойства мази с двухфазным экстрактом почек тополя оценивали на модели с имплантированными под кожу животных стерильных ватных шариков одинаковой массы (15 мг). Противовоспалительный эффект проявляется в способности изуча-

емых средств уменьшать объем экссудата и образование грануляционной ткани в воспалительном очаге, развивающемся в месте травмирования кожи. Эксперимент проводили на 18 взрослых белых крысах обоего пола весом 200–230 г.

Таблица 1

Результаты изучения антимикробной активности двухфазного экстракта почек тополя и мази на его основе

Используемые тест-культуры	Диаметр зон задержки роста тест-культур, мм		
	Двухфазный экстракт почек тополя черного	20 %-я мазь	Основа – сплав ПЭГ-400 –ПЭГ-1500
1	16 б/цид	14 б/цид	6 б/ст
2	15 б/цид	12 б/цид	6 б/ст
3	14 б/цид	12 б/цид	5 б/ст
4	11 б/цид	10 б/ст	6 б/ст
5	13 б/ст	11 б/ст	6 б/ст
6	13 б/цид	11 б/ст	6 б/ст
7	14 б/цид	12 б/ст	7 б/ст
8	15 б/цид	14 б/цид	6 б/ст
9	15 б/цид	13 б/ст	7 б/ст
10	12 б/ст	10 б/ст	5 б/ст
11	14 б/цид	13 б/цид	6 б/ст

У крыс, находящихся под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг внутрибрюшинно), в области спины выстригали шерсть на площади около 6 см^2. В асептических условиях скальпелем делали разрез кожи и подкожной клетчатки длиной 1 см, пинцетом через разрез формировали полость, в которую помещали предварительно взвешенный стерильный ватный шарик, после этого рану зашивали. Место разреза кожи с первого дня ежедневно обрабатывали исследуемой мазью с двухфазным экстрактом почек тополя. В группе сравнения шов смазывали мазью календулы, выпускаемой отечественной фармацевтической промышленностью. Группа контроля (6 крыс) находилась в условиях самоизлечения. Все время опыта животные находились в равных условиях, на стандартном питании вивария, воду получали без ограничения. Состояние животных было обычным, нормальным со стороны всех физиологических показателей деятельности систем организма.

На 8-й день шарики, превратившиеся в гранулемы, извлекали в условиях наркоза. Мокрые экспериментальные гранулемы сразу же взвешивали на торсионных весах. С целью характеристики влияния исследуемых объектов на развитие фаз воспалительного процесса шарики-гранулемы высушивали в сушильном шкафу до тех пор, пока их масса не стала изменяться. О величине экссудативной фазы воспаления судили по разнице в массе гранулем до и после высушивания. О величине пролиферативной фазы – по разнице в весе высушенных гранулем и ватных шариков.

Полученные результаты обработаны статистически и представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты изучения антипролиферативного и противоотечного действия разработанной мази

Исследуемый объект	Вес гранулемы, мг		Экссудация, мг	Пролиферация, мг
	до высушивания	после высушивания		
Контроль	270,5 ± 11,04	55,4 ± 2,53	215,1 ± 5,37	40,4 ± 1,81
Мазь календулы	234,5 ± 17,28^0	50,5 ± 2,88^0	184,0 ± 6,08^X –14,5 %	35,5 ± 3,02^0 –12,0 %
Мазь с двухфазным экстрактом почек тополя	226,0 ± 9,14^X	47,2 ± 2,04^X	178,8 ± 4,53^X –17,0 %	32,2 ± 1,23^X –20,3 %

Примечания:
x – изменения достоверны относительно контроля ($p < 0,05$);
0 – изменения недостоверны относительно контроля ($p > 0,05$);
% – изменение в % относительно контроля.

Результаты опыта показали, что мазь с двухфазным экстрактом почек тополя достоверно снижает величину отека относительно контроля на 17%.

Результат антиэкссудативной активности мази календулы достоверно меньше контроля на 14,5%. В сравнительном плане не наблюдали достоверных отличий в противоотечном действии мази с двухфазным экстрактом почек тополя черного и препарата – сравнения мази календулы.

Образование грануляционной ткани на фоне исследуемой мази достоверно тормозилось в сравнении с контролем на 20,3%; под влиянием мази календулы снижалось на 12% недостоверно относительно контроля. В сравнительном аспекте в наших исследованиях не было достоверных различий в синтезе фиброзной ткани на фоне мази с двухфазным экстрактом почек тополя черного и мази календулы (на 8,3%).

Установлено в эксперименте, что мазь с двухфазным экстрактом почек тополя обладает противовоспалительной активностью. Причём данный эффект проявляется как в фазу экссудации, так и в фазу пролиферации хронического пролиферативного воспаления.

По сравнению с мазью календулы мазь на основе двухфазного экстракта почек тополя проявляет некоторую тенденцию к уменьшению воспалительного процесса, однако, статистически достоверных различий между группой, получавшей исследуемую мазь и группой, получавшей мазь календулы, не наблюдалось.

Выводы

Проведенные микробиологические исследования показали, что двухфазный экстракт почек тополя черного и мазь на его основе обладают выраженным противомикробным действием.

Установлено выраженное противовоспалительное действие разработанной мази с двухфазным экстрактом почек тополя черного, сопоставимое с действием мази календулы.

Список литературы

1. Браславская В.Б., Куркин В.А., Бакилин В.Т. Сравнительное химическое исследование некоторых видов и гибридных форм Popula L, культивируемых в Сибири // Растительные ресурсы. – 1993. – Т. 29, Вып. 4. – С. 77–81.

2. Браславская В.Б., Куркин В.А., Жданов И.П. Антимикробная активность экстрактов и эфирных масел почек некоторых видов Popula L // Растительные ресурсы. – 1991. – Т. 27, Вып. 2. – С. 77–81.

3. Браславская В.Б., Куркин В.А. Стандартизация сырья и препаратов тополя и прополиса // Фармация. – 2009. – №4. – С. 53–56.

4. Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика / под ред. С.В. Сидоренко. – Смоленск, 2004. – 296 с.

5. Крутиков М.Г. Местное лечение ран и ожогов / М.Г. Крутиков, А.Э. Бобровников. // Ремедиум. – 2006. – №5. – С. 41–45.

6. Макаров В.А., Реккандт С.А. Патология. – Пятигорск, 1998. – 375 с.

7. Никитина Н.В. Изучение условий получения двухфазного экстракта из тополя черного почек (Populus nigra L.), семейства Salicaceа 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.

8. 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.

9. Никитина Н.В., Степанюк С.Н. Разработка дерматологической мази с экстрактом почек populus nigrum // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2010. – №16 (87), Вып. II. – С. 120–127.

10. Определение антимикробного действия лекарственных веществ – практические подходы / О.В. Гунар., Н.И. Каламова [и др.] // Фармация. – 2002. – №2. – С. 4–7.

Рецензенты:

Молчанов Г.И., д.ф.н., профессор кафедры социально-гуманитарных наук Пятигорского филиала ГОУ ВПО Северо-Кавказского ГТУ, г. Пятигорск;

Ефименко Н.В., д.м.н., профессор, зам. директора по науке ФГУ «Пятигорский ГНИИ Курортологии ФМБА России», г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 28.10.2011.

УДК 616.311 – 002.8 – 85: 616.314 – 77 (045)

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ КАНДИДОЗОМ ПОЛОСТИ РТА СО СЪЕМНЫМИ ПЛАСТИНОЧНЫМИ И ЧАСТИЧНО-СЪЕМНЫМИ ПРОТЕЗАМИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Панченко А.Д., Булкина Н.В.

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, e-mail: inedunivffisgmu.ru

Обследовано и проведено лечение 90 больных кандидозом полости рта со съемными пластиночными и частично-съемными протезами. Выполнена микроскопия нативного мазка со слизистой оболочки полости рта, культуральная диагностика, определение чувствительности возбудителя к антифунгальным препаратам. В слюне определяли содержание иммуноглобулинов для оценки местного иммунологического статуса пациента. С целью выявления специфических антител к дрожжеподобным грибам использован иммуноферментный анализ крови. Всем больным проводилась комплексная терапия. Основной группе в качестве иммунокорректора назначался иммуномодулятор Гепон в виде аппликаций на слизистую оболочку полости рта. Доказана эффективность в плане восстановления местного иммунного статуса пациентов. Показано, что местное применение Гепона позволяет повысить качество лечения, увеличить период ремиссии.

Ключевые слова: кандидоз, иммунитет, лечение

COMPLET TREATMENT EVALUATION OF COMPREHENSIVE EFFICIENCY WITH WITHDRAWABE PLASTINOCHNYMI AND PARTLY-WITHDRAWABLE PROSTHETIC DEVICE FOR CURING MOUTH CAVITY CANDIDOSIS INCLUDING IMMUNOCORRECTION THERAPY

Panchenko A.D., Bulkina N.V.

Saratov State Medical University, Saratov, e-mail: inedunivffisgmu.ru

The purpose of our study was to increase the efficacy of mouth cavity candidosis treatment. We have observed and treated 90 patients with mouth cavity candidosis. We have performed the diagnostics of germ culture and microscopial investigation of direct smear of oral mucosa and determined the sensitivity of causative microorganism to antifungal drugs. In order to assess patients' immunological status we have determined the concentration of immunoglobulins in their saliva. In order to find specific antibodies for yeast-like fungi we have performed enzyme immunoassay of patients' blood. All patients have received comprehensive treatment. The primary group's immunocorrection drug was immunomodulator Gepon intended for application to oral mucosa. We have found out that 78,8% of patients with chronic mouth cavity candidosis had low concentration of immunoglobulin G in their blood serum. The concentration of immunoglobulines IgA, IgG and IgM in the patients' oral fluid was also lower that normal. Thus we have proved the efficiency of treatment as a way of recovering patients' local immunological status. We have observed that local administration of Gepon leads to increase of treatment quality and disease-free survival.

Keywords: candidosis, immunity, treatment

Количество микотических инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, неуклонно возрастает, и большее значение отводится дрожжеподобным грибам рода Candida [3]. Слизистая оболочка полости рта может служить местом колонизации и инфицирования потенциально патогенными микроорганизмами [7]. Наличие и гигиеническое состояние протеза имеет большое значение для состояния слизистой оболочки полости рта и развития кандидоза. Обсемененность поверхности протеза грибами Candida albicans возрастает при увеличении степени изношенности протеза, сроков его использования [1]. Ключевым фактором начала инфекционного кандидозного процесса является нарушение неспецифической и специфической резистентности организма, как на местном, так и на общем уровне [2]. Нарушение функций Т-лимфоцитов, их взаимодействие с В-лимфоцитами приводит к нарушению синтеза иммуноглобулинов различных классов [6]. В современной терапии кандидоинфекции слизистой оболочки доминируют антифунгальные азолы. Однако после проведенной терапии сохраняется склонность у некоторой части больных к рецидивам, причина которых так и остается неясной. По мнению некоторых авторов, причина рецидивирования кроется в несостоятельности иммунной системы организма [4, 5]. В частности, считается, что ключевую роль играет недостаточность локальных иммунных механизмов, опосредованных клетками иммунной системы. В современной литературе изучаются возможные пути коррекции иммунитета, путем применения иммунокоррегирующих препаратов, разрабатываются схемы их применения, оценивается их эффективность.

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных кандидозом

полости рта со съемными пластиночными протезами и частично-съемными протезами, восстановление местного иммунного статуса путем применения в терапии иммуномодулятора «Гепон».

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач и цели исследования под нашим наблюдением находилось 110 человек, из них основную группу составили 90 больных кандидозом полости рта: со съемными пластиночными протезами – 50 человек; с частично-съемными протезами – 40 человек. Хронические формы кандидоза были диагностированы у 40 пациентов и с обострением хронических форм кандидоза 50 человек в возрасте от 45 до 65 лет. По способу лечения больные будут разделены на две группы. Первую группу составят 45 пациентов, в лечение которых будет включен иммунокоррегирующий препарат «Гепон». Вторую группу (сравнения) составят 45 пациентов с кандидозом полости рта со съемными пластиночными протезами и частично-съемными протезами, которые получат лечение по стандартной схеме, без применения иммуномодуляторов. Для получения объективных результатов больные кандидозом полости рта были сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности болезни. Критериями исключения являлись лица с тяжелыми иммунодефицитами: онкологические больные, ВИЧ-инфицированные пациенты и с эндокринными заболеваниями в анамнезе.

Контрольные исследования проведены на 20 практически здоровых лицах обоего пола со съемными пластиночными протезами и частично-съемными протезами, у которых при обследовании не было выявлено кандидоза полости рта и без выраженной сопутствующей патологии. Среди обследованных практически здоровых лиц мужчин 7 человек (35%), женщин 13 человек (65%). Возраст этой группы лиц колебался от 50 до 60 лет.

Программа обследования включала клинический осмотр, также для подтверждения диагноза кандидоза полости рта были проведены лабораторные методы исследования. Была выполнена микроскопия нативного мазка со слизистой оболочки полости рта. С целью идентификации возбудителя проводилась культуральная диагностика, а также определяли чувствительность к антифунгальным препаратам на микропанели «Fungi test», США. Для объективной оценки иммунного статуса и неспецифической резистентности организма больных кандидозной инфекцией, прогнозирования течения заболевания и динамического наблюдения за адекватностью проводимой иммунокорригирующей терапии проводили исследование иммунограммы ротовой жидкости больных кандидозом полости рта и ротовой жидкости группы контроля. С целью выявления специфических антител к дрожжеподобным грибам будет использован иммуноферментный анализ крови на анализаторе «Alfa Prime» фирмы «Meredith Diagnostics» (Англия), с использованием диагностического набора определения титра иммуноглобулинов G к грибам рода Candida фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Всем больным проводилась комплексная терапия. Назначение противогрибкового препарата проводилось строго по результатам индивидуальной антифунгальной чувствительности. В схему лечения больных основной группы в качестве иммунокорректора назначался иммуномодулятор Гепон в виде аппликаций на слизистую оболочку полости рта в течение 20 минут. Лиофильно высушенный препарат «Гепон» 0,002 г растворяли перед употреблением в 5 мл стерильного физиологического раствора NaCl. Полученный 0,04%-й раствор Гепона наносился на стерильный ватный тампон, распределялся по слизистой оболочке полости рта, выдерживался в течение 20 минут. Процедуру повторяли 3 раза с интервалами в 3 дня. Контрольный осмотр проводился через 7 дней, 12 и 14 дней. Все методы лечения были направлены на более длительный результат терапии, продление периода ремиссии.

Результаты исследования и их обсуждение

Диагноз хронический атрофический кандидоз был поставлен 21 пациенту (23,3%). Обострение хронического атрофического кандидоза диагностировано у 38 пациентов (42,2%). Диагноз хронический гиперпластический кандидоз полости рта был поставлен 8 (9%) пациентам; 12 (13,3%) обратившимся больным был поставлен диагноз обострение хронического гиперпластического кандидоза. Псевдомембранозный кандидоз полости рта диагностирован у 11 (12,2%) пациентов.

По результатам микроскопии мазка критерием диагностики кандидоза полости рта является обнаружение 10–15 и более дрожжевых клеток в поле зрения или нити псевдомицелья.

В результате проведенного иммуноферментного анализа крови содержание иммуноглобулинов G в сыворотке крови контрольной группы составляет $1,5 \pm 0,2$ г/л, что соответствует общепризнанной норме. В группе больных с хроническими формами кандидоза 78,3% пациентов имеют повышенное содержание иммуноглобулинов G в сыворотке крови, 7,2% – уменьшенное содержание иммуноглобулинов G, 5,5% – отрицательное значение иммуноглобулинов G, 9% – содержание иммуноглобулинов соответствовало нормальным значениям. У обследованных пациентов с обострениями хронических форм кандидоза получены результаты: 11,6% – уменьшенное содержание иммуноглобулинов G в сыворотке крови, 82% – повышенное содержание иммуноглобулинов G, 6,4% – содержание иммуноглобулинов соответствовало нормальным значениям. Большая часть обратившихся пациентов с диагнозом хронический кандидоз полости рта, имеют повышенное содержание иммуноглобулина G.

Таблица 1

Распределение пациентов по формам и видам протеза

Диагноз	Количество пациентов	Вид протеза	
		Частично-съемный	Пластиночный (полный съемный)
Хронический атрофический кандидоз	21	13 ++	8 +++
Хронический гипертрофический кандидоз	8	2 ++	6 ++
Псевдомембранозный кандидоз	11	9 +++	2 ++++
Обострение хронического атрофического кандидоза	38	12 ++++	26 ++++
Обострение хронического гипертрофического кандидоза	12	4 +++	8 +++

Примечания:
++ – мицелий гриба и почкующиеся дрожжевые клетки от 15 до 50 в поле зрения;
+++ – мицелий гриба в большом количестве и почкующиеся дрожжевые клетки от 50 до 100 в поле зрения;
++++ – мицелий гриба в большом количестве и почкующиеся дрожжевые клетки более 100 в поле зрения.

При проведении иммунограммы ротовой жидкости определили титр иммуноглобулинов класса IgA, IgG, IgM. По результатам тестов в группе больных с хроническими формами кандидоза наблюдалось уменьшение содержания секреторного IgA до 0,037 ± 0,025 г/л при норме 0,069 ± 0,028 г/л, снижение IgG в ротовой жидкости до 0,028 ± 0,022 г/л, при 0,042 ± 0,017 г/л в контроле, а также снижение содержания IgM до 0,036 ± 0,017 г/л при норме 0,055 ± 0,011 г/л. При исследовании уровня иммуноглобулинов у пациентов с обострением хронических форм кандидоза количество секреторного IgA 0,032 ± 0,022 г/л, IgG 0,031 ± 0,017 г/л, IgM 0,04 ± 0,017 г/л (табл. 2).

Таблица 2

Содержание иммуноглобулинов (г/л) в ротовой жидкости у пациентов с различной формой кандидоза

Показатель иммунитета / Ротовая жидкость	Практически здоровые лица $n = 20$	Хронический атрофический кандидоз $n = 21$	Псевдомембранозный кандидоз $n = 11$	Хронический гиперпластический кандидоз $n = 8$	Обострение хронических форм кандидоза $n = 50$
Ig A	0,069 ± 0,028	0,027 ± 0,014*	0,034 ± 0,02*	0.051 ± 0,02*	0,032 ± 0,022*
Ig G	0,042 ± 0,017	0,025 ± 0,01*	0,03 ± 0,015*	0,031 ± 0,017*	0,031 ± 0,017*
Ig M	0,055 ± 0,011	0,03 ± 0,011*	0,04 ± 0,013*	0,04 ± 0,011*	0,04 ± 0,017*

Примечание: показатели имеют достоверное отличие по сравнению со значениями в контрольной группе практически здоровых лиц ($p < 0,05$).

Повторная иммунограмма ротовой жидкости была выполнена через месяц, после проведенной местной иммунотерапии. Содержание иммуноглобулинов в ротовой жидкости у пациентов с хроническими формами кандидоза полости рта составило: IgG 0,044 ± 0,025 г/л при норме 0,042 ± 0,17 г/л, показатель IgA повысился до 0,08 ± 0,021 г/л при норме 0,069 ± 0,028 г/л, IgM составил 0,05 ± 0,016 г/л при 0,055 ± 0,011 г/л в группе контроля, что соответствует средним значениям уровня иммуноглобулинов в ротовой жидкости.

Отдаленный результат лечения оценивался через 6 и 12 месяцев. Через 6 месяцев клинические проявления кандидоза полости рта отсутствовали у 96% обследованных пациентов. 4% пациентов отмечают проявления кандидоза полости рта. После 12 месяцев наблюдения в 89% случаях проявления кандидоза не наблюдалось.

Большая часть обследованных с диагнозом хронический кандидоз полости рта имеют повышенное содержание иммуноглобулина G, что не противоречит исследованиям, проведенным К.П. Кашкиным,

В.Г. Кубась и J. Edwards. Согласно исследованиям J. Edwards et al., антитела задерживают филаментацию и подготавливают последующее внутриклеточное уничтожение дрожжевых клеток. Сывороточный Ig G предотвращает склеивание клеток C. albicans. Изменение гуморального иммунитета обусловлено снижением функции иммунорегуляторных суппрессорных Т-клеток, оказывающих существенное влияние на уровень В-клеточной активности и соответственно выработку антител. Низкий титр антител свидетельствует о недостаточной активности местного иммунитета у больных кандидозом слизистой оболочки полости рта [3, 5]. Mardh P.A. отмечает, что у большинства больных с недостаточностью Ig A отсутствуют сывороточные антитела к C. albicans. По нашим результатам, местное применение иммуномодулятора привело к увеличению количества общего IgG в слюне, активации гуморального звена местного иммунитета ротовой полости в виде повышения продукции секреторного IgA. Применение Гепона оказало выраженное противовоспалительное действие, а также эффективно устранило сухость слизистой оболочки полости рта. У пациентов с атрофической формой кандидоза эпителизация очагов атрофии слизистой оболочки полости рта происходила на 7 ± 2 день применения иммуномодулятора Гепон.

Заключение

По нашим отдаленным результатам, обострения кандидоинфекции не наблюдалось в течение 10 месяцев. Данный факт позволяет сделать заключение, что только при восстановлении местного иммунного статуса можно рассчитывать на длительный результат лечения кандидоинфекции, вызванной грибами рода Candida albicans. Лечение кандидоза, особенно его хронических форм, представляет значительные трудности ввиду наклонности к рецидивам. С целью повышения функциональной активности иммунной системы больного или ускорения восстановления её нарушенных функций, лечения рецидивирующего кандидоза применяется в комплексе со стандартными назначениями иммуномодулятор Гепон. Широкий спектр действия иммуномодулятора Гепона позволяет использовать его при широком спектре заболеваний, в том числе при кандидозе полости рта.

Список литературы

1. Железняк В.А. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении кандидоза полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2010. – 25 с.

2. Кандидоз кожи и слизистых оболочек / А.А. Антоньев, Л.А. Бульвахтер, Л.К. Глазкова, И.И. Ильин. – М.: Медицина, 1985. – 56 с.

3. Степанова Ж.В. Кандидоз слизистых оболочек и гладкой кожи // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 173–175.

4. Лечение рецидивирующего кандидоза с помощью иммуномодулятора «Гепон» / А.Л. Тищенко, Н.С. Сергеева, Н.Н. Мурашова, М.А. Бармина // Вестник последипломного медицинского образования. – 2001. – № 2. – С. 25–32.

5. Учайкин В.Ф. Гепон – отечественный иммуномодулятор с противовоспалительной и противовирусной активностью для детей и взрослых. – М., 2003. – 30 с.

6. Moraes-Vasconcelos D. Characterization of the cellular immune function of patients with chronic mucocutaneous candidiasis / D. Moraes-Vasconcelos, N.M. Orii, C.C. Romano // Clin. Exp. Immunol. – 2001. – № 2. – P. 247–253.

7. Gregory M., Schuman G. Antemorten diagnosis of disseminated fungal infection // New Engl. J. Med. – 1985. – Vol. 312, № 2. – P. 124.

Рецензенты:

Кунин В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтической стоматологии ГОУ ВПО ВГМА им. В.А. Бурденко, г. Воронеж;

Михальченко В.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 10.11.2011.

УДК 618.14-002-07-08(035.3)

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Петров Ю.А.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, e-mail: nastya141191@mail.ru

Получены новые данные об адаптационных реакциях женского организма до и после лечения при различных вариантах хронического эндометрита. Доказано, что при гипопластическом варианте хронического эндометрита имеет место наибольшая частота дезадаптации. Показана высокая эффективность электроимпульсной терапии с помощью аппарата СКЭНАР в комплексном лечении различных патогенетических вариантов хронического эндометрита за счет нормализации параметров иммунореактивности. Установлено, что СКЭНАР-терапия способствует более значительному снижению неблагоприятных адаптационных реакций по сравнению с традиционным лечением хронического эндометрита.

Ключевые слова: хронический эндометрит, гистероскопические макротипы, СКЭНАР-терапия, адаптационные реакции, иммунореактивность

MODERN ASPECTS OF TREATMENT CHRONIC ENDOMETRITIS

Petrov Y.A.

Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: nastya141191@mail.ru

New data about of adaptation reactions of a female organism before and after treatment at various pathogenetic types of the chronic endometritis is obtained. It is proved that in chronic endometritis disadaptation can be seen most frequently at the hypoplastic macrotypes. It is demonstrated high effective electric impulse therapy with using SCENAR apparatus in complex therapy by various pathogenetic types of the chronic endometritis at the expense of normalization of parameters of an immunoreactivity. It is established that SCENAR therapy promotes more considerable decrease in adverse adaptation reactions in comparison with traditional treatment of the chronic endometritis.

Keywords: chronic endometritis, hysteroscopic macrotypes, adaptation reactions, an immunoreactivity

Хронический эндометрит (ХЭ), несмотря на ряд исследований и сведения о его большой распространенности (до 60–65%), продолжает интересовать умы отечественных и зарубежных гинекологов [9, 10]. Заключение секции FIGO (Барселона, 2007), обязующее считать ХЭ причиной неразвивающейся беременности, обусловило новый всплеск интереса к проблеме хронического воспалительного процесса в матке, сделав первостепенным вопрос «кого» и «как лечить».

В несостоятельности традиционно практикуемых схем лечения ХЭ убеждает фундаментальный анализ присущих воспаленному эндометрию характеристик уже на рецепторном уровне: контраргументом пресловутому дефициту прогестерона как основной причины невынашивания выступает хронический аутоиммунный эндометрит [8]. Потребность совершенствования существующих лечебных алгоритмов ХЭ также порождена противоречивостью результатов ультразвуковых, эндоскопических и патоморфологических методов обследования, определяемых патогенетическими вариантами ХЭ, следовательно – и различными подходами [5, 6, 7].

Отдавая приоритет эмпирической антибактериальной терапии, ряд исследователей оправдывают ее назначение даже при стерильных посевах эндометрия и отдельных клинических проявлениях заболевания [4]. Вместе с тем бессистемная терапия предопределяет стертое, бессимптомное и затяжное течение эндометрита [4].

Вариабельность иммунологических расстройств определяется патогенетическими вариантами ХЭ. С этих позиций объяснима целесообразность коррекции иммунологической недостаточности, дискутируется включение в схему лечения хронических воспалительных заболеваний гениталий новых высокоэффективных технологий – разрешенной к применению в России и за рубежом СКЭНАР-терапии. Иммуномодулирующая и противовоспалительная направленность электроимпульсной терапии доказывается отдельными исследованиями: в раннем послеоперационном периоде – после хирургического лечения тубо-перитонеального бесплодия [3], при невынашивании инфекционного генеза – на фоне снижения уровня провоспалительных цитокинов урежались эпизоды развития и степени тяжести воспалительных процессов в последе [1].

Принцип действия СКЭНАРа (самоконтролируемого энергонейроадаптивного регулятора) – воздействие на кожу низкочастотных электрических импульсов, инициирующее восстановление утраченных функций не за счет подавления защитно-приспособительных механизмов (вследствие чего возникают еще более тяжкие заболевания), а гармонизации собственных резервов организма [3].

Цель исследования – основываясь на данных литературы о положительном влиянии на организм электроимпульсной терапии, представляется целесообразным изучение эффективности сочетанного действия патогенетической реабилитационной терапии, включая СКЭНАР, на гематологические и иммунологические показатели при лечении ХЭ.

Материал и методы исследования

В проспективно исследуемой группе женщин (390 человек) с ранними репродуктивными потерями, (неразвивающейся беременностью (НБ), самопроизвольным выкидышем (СВ), артифициальным абортом (АА), неудачами ЭКО, у 345 из них верифицирован ХЭ) комплексная реабилитационная терапия с учетом патогенетического варианта ХЭ и СКЭНАР-терапией выполнена 269 пациенткам (68,9%), без электроимпульсного лечения – 67 (17,2%). От предложенных реабилитационных мероприятий отказались 54 пациентки (13,9%), причем необходимо указать, что 34 из них – с гистологически верифицированным ХЭ. Критерии включения в исследование: наличие в анамнезе ранних репродуктивных потерь сроком до 6 месяцев после внутриматочного вмешательства.

До начала курса СКЭНАР-терапии и по его завершении в мазке периферической крови подсчитывалась лейкоцитарная формула. Согласно работам Г. Селье, стресс – неспецифическая основа развития патологических состояний – характеризуется лейкоцитозом, анэозинофилией, лимфопенией и нейтрофилезом. В соответствии с представлениями Л.Х. Гаркави и соавт. [2], в зависимости от меры, количества раздражителя, с одной стороны, и индивидуальных особенностей организма – с другой, могут развиваться качественно различные реакции: тренировка, спокойная и повышенная активация, переактивация, стресс. Все они характеризуются соответствующими показателями, прежде всего, лейкоцитарной формулы.

Оптимальным для организма являются состояния тренировки и спокойной или повышенной активации, при которых повышается уровень неспецифической резистентности организма, позволяющей ему справляться с возникшими проблемами.

Для лечения использовалась одна из самых лучших и современных моделей, разработанная создателем СКЭНАРов А.А. Карасевым, VX 735 v 5Ag. Обработке подвергались зоны общего действия (позвоночник по ходу остистых отростков и две паравертебральные линии на расстоянии ширины электрода от позвоночника; шесть точек – места выхода тройничного нерва на лице, по три с каждой стороны; шейно-воротниковая зона) и местные области (крестцово-поясничная, надлобковая, печени, надпочечников и др.). Лечение проводилось в постоянном и индивидуально-дозированном режимах с учетом признаков малой асимметрии. Процедуры в количестве 8–10 выполнялись ежедневно, продолжительностью 20–40 минут каждая.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета статистических программ Statistica v.6.0. и программы Microsoft Office Excel 2003.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ адаптационных реакций в зависимости от наличия и характера реабилитационных мероприятий показал, что до лечения при различных гистероскопических макротипах ХЭ одинаково часто преобладала реакция тренировки (РТ): 61,3% при смешанном, 65,8% – при гипопластическом, 63,2% – при гиперпластическом.

С целью устранения аутоиммунной агрессии наряду со СКЭНАР-терапией использовали средства, составляющие основу комплексной противовоспалительной терапии (гоновакцина, «пирогенал», УФ- или лазерное облучение аутокрови, ГБО), с противоспаечным действием, осуществляли эрадикацию микробного возбудителя при его выявлении, на втором этапе – в зависимости от патогенетического варианта ХЭ – ЗГТ, ФЭ, дюфастон.

Эффективность комплексной реабилитации в сочетании со СКЭНАРом подтверждают результаты, отличные от показателей в когортах, лечебно-оздоровительный курс которых не включал физиотерапевтический фактор и в отсутствие самих мероприятий. Регистрация реакции спокойной активации (РСА) спустя неделю возросла в сравнении с исходными значениями при всех макротипах ХЭ, однако в наименьшей степени – при гипопластическом варианте (7,5 и 15,6%, соответственно) ($p < 0,05$). Сокращение реакции тренировки (РТ) оказалось наиболее выраженным при смешанном (с 61,3 до 28,8%) и гипопластическом макротипах ХЭ (с 65,8 до 38,5%)) ($p < 0,05$).

Отличительной адаптивной особенностью при гипопластическом варианте ХЭ выступал значительный – практически в четыре раза прирост эпизодов реакции повышенной активации (РПА) (с 8,3 до 31,3%) ($p < 0,05$). Встречаемость реакции хронического стресса (РХС) сократилась, однако в наибольшей степени – при гипопластическом (с 18,3 до 9,4%) ($p < 0,05$) и гиперпластическом макротипах ХЭ (с 11,4 до 4,9%) ($p < 0,05$).

В отсутствие комплексной реабилитации (без СКЭНАР-терапии) наименьшая частота встречаемости РТ констатирована при смешанном макротипе ХЭ (23,1%) ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция при данном варианте ХЭ отмечена в отношении РСА (19,2%) ($p < 0,05$), тогда как при гипопластическом макротипе показатели оказались сопоставимы (15,6 и 13,3%), независимо от объема реабилитационных мероприятий. Примечателен рост РПА – практически в три раза (38,5%) в сравнении со значением при восстановительном курсе, предусматривающем физиотерапевтическое воздействие (13,7%) ($p < 0,05$). «Избирательная» восстановительная терапия определяла возрастание РХС – при гиперпластическом макротипе ХЭ практически в два раза в сравнении с показателем в когорте, курс которых предусматривал СКЭНАР-терапию ($p > 0,05$). Представительниц с гипопластическим вариантом ХЭ отличал значительный при-

рост реакции острого стресса (РОС)(с 5,2 до 20%) ($p < 0,05$), прогнозируемый на фоне низких значений РСА, РПА, РХС. При смешанном макротипе ХЭ частота эпизодов РОС оказалась сопоставимой (6,8 и 7,7% соответственно), независимо от включения в реабилитационный курс СКЭНАР-терапии. Отсутствие реабилитационных мер минимизировало регистрацию РСА в когортах, преобладала РХС – в наибольшей степени – при гипопластическом макротипе ХЭ (55,6%), при смешанном и гиперпластическом – в среднем составила 40,1%.

Спектр реакций, оцениваемых в исследуемых когортах по истечении месяца после первоначального анализа, показал доминанту благоприятного адаптивного ответа после комплекса реабилитации в совокупности со СКЭНАР-терапией: частота РСА возросла практически в полтора раза при смешанном макротипе ХЭ (64,4%) ($p < 0,05$), в два – при гиперпластическом (62,2%) ($p < 0,05$). Наименьший прирост эпизодов РСА отмечен при гипопластическом варианте ХЭ (с 15,6 до 52,1%) ($p < 0,05$). Сократилась регистрация РТ – в полтора раза – при гипо- и гиперпластическом вариантах ХЭ (27,1 и 26,8%, соответственно) ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция отмечена в отношении частоты эпизодов РПА, за исключение гипопластического варианта, при котором подобная реакция отмечена у каждой пятой (19,8%) пациентки. Эпизоды РХС в когортах пациенток, чей реабилитационный курс включал СКЭНАР-терапию, оказались единичны.

Вне физиотерапевтического воздействия следует констатировать тенденцию к повышению встречаемости при всех макротипах ХЭ РТ, в сравнении с исходными показателями некоторый прирост по истечении месяца отмечен только для смешанного варианта (23,1 и 38,5%).

Примечательно, что частота РПА оказалась сопоставима при всех вариантах ХЭ, месячный интервал способствовал возрастанию эпизодов таковой при гипо- и гиперпластическом макротипах (26,7 и 21,1% соответственно). РСА оказалась присуща когорте с неполной реабилитационной терапией в значительно меньшей степени, чем при включении в комплекс мероприятий СКЭНАР-терапии. Снижение данного показателя отмечено только при гиперпластическом макротипе ХЭ (с 26,3 до 21,1%), при гипопластическом и смешанном вариантах таковой остался неизменным. Констатация учащения эпизодов РХС по истечении месяца после неполного курса реабилитационной терапии (при смешанном макротипе – в два раза, 19,2%) убеждает в необоснованности подобного «избирательного» подхода.

Отсутствие реабилитационных мероприятий продемонстрировало усугубление имеющихся репродуктивных расстройств в динамике – возросла встречаемость РХС, в наибольшей степени – при гипопластическом варианте (с 55,6 до 66,7%). Количество эпизодов РПА сократилось в два раза при смешанном макротипе ХЭ (с 16,75 до 8,3%), при гиперпластическом – осталось без динамики (7,7%). Показатели РСА остались неизменны при всех вариантах ХЭ, в отношении РТ контраст оказался разительным: частота таковой сократилась при гиперпластическом (с 46,2 до 38,5%) и гипопластическом (с 33,3 до 22,2%).

Выводы

Адекватная реабилитационная терапия для патогенетических вариантов ХЭ в когортах с ранними репродуктивными потерями в совокупности с электроимпульсной терапией высокоамплитудными коротковолновыми низкочастотными электрическими сигналами определяла максимальное восстановление измененной иммунореактивности, соответствующее благоприятным адаптационным реакциям организма.

Список литературы

1. Боровкова Л.В., Артифексова А.А., Колобова С.О. Влияние СКЭНАР-терапии на течение беременности, родов, состояние новорожденного и ребенка первого года жизни у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 2. – С. 53–57.

2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – 3-е изд., доп. – Ростов н/Д.: Изд-во Рос. ун-та, 1990. – 223 с.

3. Холмогорова И.Е. Применение импульсной электротерапии в раннем послеоперационном периоде после хирургического лечения трубно-перитонеального бесплодия: автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2009. – 24 с.

4. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. В книге «Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению» / под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 404–410.

5. Boudhraa K., Jellouli M.A., Kassaoui O. et al. Role of the hysteroscopy and laparoscopy in management of the female infertility: about 200 cases // Tunis Med. – 2009. – Vol. 87, №1. – P. 55–60.

6. Caserta L., Labriola D., Torella M. et al. The use of transvaginal ultrasound following voluntary interruption of pregnancy to reduce complications due to incomplete curettage // Minerva Ginecol. – 2008. – Vol. 60, №1. – P. 7–13.

7. Cicinelli E., Tinelli R., Colafiglio G. et al. Reliability of narrow-band imaging (NBI) hysteroscopy: A comparative study // Fertil. Steril. – 2008. – Vol. 90, №4. – P. 1191–6.

8. Giordano G. Value of immunohistochemistry in uterine pathology: common and rare diagnostic dilemmas // Pathol. Res. Pract. – 2009. – Vol. 205, №10. – P. 663–76.

9. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J. et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 93, №2. – P. 437–441.

10. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 95, №3. – P. 1156–1158.

Рецензенты:

Авруцкая В.В., д.м.н., зав. поликлиническим отделением, в.н.с. ФГУ «РНИИАП» Минздравсоцразвития, г. Ростов-на-Дону;

Линде В.А., д.м.н., профессор, директор ФГУ «РНИИАП», г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 20.11.2011.

УДК: 591.111.3

АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У КАНДИДАТОВ И МАСТЕРОВ СПОРТА ПО ЛЕГКОЙ АТЛЕТИКЕ 18–35 ЛЕТ

Савченко А.П., Медведев И.Н.

Курский институт социального образования (филиал) Российского государственного социального университета, Курск, e-mail: zsyu@046.ru

У кандидатов и мастеров спорта по легкой атлетике 18–22 лет отмечается стабильно невысокое перекисное окисление липидов на фоне высокой активности антиоксидантной системы тромбоцитов. При этом у них в возрасте 26–35 лет при переходе на нерегулярные тренировки отмечены стабильно нормальные показатели антиоксидантной активности тромбоцитов и невысокий уровень в них перекисного окисления липидов. У регулярно тренирующихся и оставших после 22 лет регулярные занятия кандидатов и мастеров спорта по легкой атлетике отмечена стабильно невысокая функциональная активность тромбоцитов. Это во многом связано с постоянством на их тромбоцитах числа рецепторов к индукторам агрегации.

Ключевые слова: легкая атлетика, кандидаты и мастера спорта, тромбоциты, перекисное окисление липидов

ACTIVITY OF PLATELET HEMOSTASIS CANDIDATES AND MASTERS OF SPORT ATHLETICS 18–35 YEARS

Savchenko A.P., Medvedev I.N.

Kursk Institute of social education (branch of the institute RSSU (Russian State Social University)), Kursk, e-mail: zsyu@046.ru

Candidates and Masters of Sport Athletics 18–22 years, had consistently low lipid peroxidation in the background of the high activity of the antioxidant system of platelets. At the same time, they have aged 26–35 years during the transition to irregular exercise consistently reported normal levels of antioxidant activity and low level of platelets in these lipid peroxidation. We regularly train and left after 22 years of regular training of candidates and masters of sports of athletics noted consistently low functional activity of platelets. This is largely due to the constancy of the number of platelets in their receptor aggregation inductors.

Keywords: athletics, candidates and master of sports, platelets, lipid peroxidation

Известно, что физическая активность способна влиять на все органы и системы человеческого организма, в том числе и на физиологическое состояние форменных элементов крови [3]. Есть сведения, что при отдельных заболеваниях с помощью физических нагрузок возможно регулировать степень активности тромбоцитарных функций [4].

При этом в случае длительных регулярных интенсивных физических нагрузок у молодых людей остаются не до конца выяснены особенности активности тромбоцитов in vitro и in vivo и выраженность функционирования механизмов, реализующих их агрегационную функцию. По этой причине была намечена цель проведенного исследования: установить активность тромбоцитов у здоровых кандидатов и мастеров спорта по легкой атлетике в возрасте 18–35 лет.

Материалы и методы исследования

В группу наблюдения были включены непрерывно интенсивно тренирующиеся 125 кандидатов и мастеров спорта по легкой атлетике 18–22 лет (25 человека 18 лет, 26 человек 19 лет, 23 человека 20 лет, 24 человека 21 года и 27 человек в возрасте 22 лет) и 66 кандидатов и мастеров спорта по легкой атлетике 26–35 лет, регулярно тренировавшихся до 22 лет, а в настоящее время перешедших на нерегулярные тренировки, но не реже 1 раза в неделю (21 человек 26–27 лет, 23 человека 30–31 год, 22 человека 34–35 лет).

У всех кандидатов и мастеров спорта определялось внутритромбоцитарное перекисное окисление липидов (ПОЛ) по величине базального уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты [2] и по концентрации ацилгидроперекисей (АГП) [1]. Регистрировалась функциональная готовность внутритромбоцитарных каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [7].

У наблюдаемых устанавливали содержание тромбоцитов в капиллярной крови при помощи камеры Горяева. Агрегация тромбоцитов (АТ) регистрировалась визуальным микрометодом [6] с рядом индукторов: АДФ ($0{,}5\cdot10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл), ристомицина (0,8 мг/мл) (НПО «Ренам»), адреналина ($5\cdot10^{-6}$ М, завод Гедеон Рихтер) и их сочетаний (АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена) в аналогичных концентрациях. Состояние внутрисосудистой активности тромбоцитов (ВАТ) выяснилось при помощи фазовоконтрастного микроскопа [5]. Статистическая обработка полученных результатов проведена t-критерием Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

У обследованных спортсменов учитываемые физиологические и биохимические величины входили в границы физиологической нормы.

Содержание АГП в тромбоцитах кандидатов и мастеров спорта 18 летнего возраста, регулярно тренирующихся, составляла $1{,}71 \pm 0{,}18$ $Д_{233}/10^9$тр.,

достоверно не изменяясь до 22 лет (1,66 ± 0,16 $Д_{233}/10^9$тр.). При этом уровень МДА в тромбоцитах 18 летних спортсменов составил 0,37 ± 0,12 нмоль/10^9тр., не испытывая достоверной динамики до 22 лет жизни (0,39 ± 0,28 нмоль/10^9тр.). Количество первичных продуктов ПОЛ-АГП в тромбоцитах кандидатов и мастеров спорта 26–27 лет, регулярно тренировавшихся до 22 лет, составляло 1,73 ± 0,16 $Д_{233}/10^9$тр., достоверно не меняясь к 34–35 годам (1,80 ± 0,24 $Д_{233}/10^9$тр). Вместе с тем уровень МДА в тромбоцитах у 26–27-летних обследованных составил 0,41 ± 0,22 нмоль/10^9тр., также оставаясь неизменным до 34–35 лет жизни (0,44 ± 0,30 нмоль/10^9тр.).

Функциональная готовность каталазы и СОД в тромбоцитах у обследованных кандидатов и мастеров спорта в 18 лет составили 10500,0 ± 214,5 МЕ/10^9тр. и 1990,0 ± 12,7 МЕ/10^9тр. соответственно. У более старших спортсменов студенческого возраста не выявлено достоверных различий активности этих ферментов (в 19 лет 9900,0 ± 271,6 МЕ/10^9тр., 2100,0 ± 11,9 МЕ/10^9тр., 20 лет – 9890,0 ± 231,9 МЕ/10^9тр., 2050,0 ± 21,3 МЕ/10^9тр., 21 год – 10600,0 ± 236,4 МЕ/10^9тр., 1960,0 ± 18,6 МЕ/10^9тр., 22 года – 10150,0 ± 280,3 МЕ/10^9тр., 2060,0 ± 12,7 МЕ/10^9тр. соответственно). Состояние активности каталазы и СОД в кровяных пластинках у более старших спортсменов достоверно не отличалось от 18–22-летних, не меняясь с 26–27 лет (9920,0 ± 218,6 МЕ/10^9тр. и 2000,0 ± 20,1 МЕ/10^9тр. соответственно), до 34–35 лет (9850,0 ± 196,0 МЕ/10^9тр., 1920,0 ± 17,5 МЕ/10^9тр. соответственно).

У кандидатов и мастеров спорта по легкой атлетике в 18 лет АТ под действием коллагена возникала за 36,4 ± 0,24 с., находясь на сравнимом уровне и у более старших спортсменов. Высокая длительность развития АТ у 18-летних наблюдаемых отмечена под влиянием АДФ (47,9 ± 0,12 с.) и ристомицина (53,2 ± 0,20 с.). Позднее развивалась тромбиновая и адреналиновая АТ, достигавшая в 18 лет 59,7 ± 0,18 с. и 109,7 ± 0,22 с. соответственно, достоверно не отличаясь от таковой у более старших обследованных. Оценка одновременного воздействия нескольких агонистов у 18-летних спортсменов выявила, что АТ с АДФ + адреналином составила 38,5 ± 0,13 с., с АДФ+коллагеном 29,6 ± 0,19 с., с адреналином + коллагеном 34,1 ± 0,19 с., оставаясь на данном уровне во все последующие возраста. Так, у 26–27-летних наблюдаемых АТ под влиянием коллагена развивалась за 36,1 ± 0,11 с., находясь на сходном уровне у всех более старших обследуемых. Аналогичная активность АТ отмечена в этом возрасте у прекративших регулярные тренировки молодых людей под влиянием АДФ (47,5 ± 0,18 с.) и ристомицина (49,1 ± 0,11 с.). Позднее возникали тромбиновая и адреналиновая АТ, составляя в 26–27 лет 60,3 ± 0,19 с. и 105,1 ± 0,23 с. соответственно, и достоверно не меняясь у более старших наблюдаемых. В 26–27 лет при сочетанном применении индукторов у оставивших регулярные тренировки спортсменов АТ составляла для АДФ + адреналин – 39,2 ± 0,16 с., для АДФ + коллаген – 30,1 ± 0,22 с., для адреналин + коллаген – 30,4 ± 0,31 с., достоверно не отличаясь от длительности АТ в возрасте 34–35 лет.

Уровень в крови тромбоцитов дискоидной формы у 18-летних спортсменов составлял 88,3 ± 0,14 %, достоверно не отличаясь от аналогичного уровня у обследуемых более старших возрастов. Количество активных форм тромбоцитов их суммарное количество также оставалось стабильным в их кровотоке с 18 до 22 лет (таблица). В крови наблюдаемых спортсменов студенческого возраста, регулярно тренирующихся, уровни свободно циркулирующих малых и больших агрегатов тромбоцитов не испытывали достоверной динамики, составляя в среднем 2,2 ± 0,15 и 0,04 ± 0,016 на 100 свободно лежащих тромбоцитов соответственно. Содержание тромбоцитов, вовлеченных в процесс агрегатообразования, у наблюдаемых кандидатов и мастеров спорта также не изменялось между 18 до 22 годами, составляя в среднем 5,0 ± 0,12 %. Количество дискоидных кровяных пластинок в крови кандидатов и мастеров спорта по легкой атлетике, регулярно тренировавшихся до 22 лет, составляло в 26–27 лет 85,1 ± 0,12 %, достоверно не отличаясь от значений в более молодом и в более старшем возрастах, включенных в исследование (см. таблицу). Содержание активных форм тромбоцитов также сохранялось неизменным в их кровотоке с 26 до 35 лет, что обусловливало стабильность суммарного их количества. В крови наблюдаемых спортсменов, ранее регулярно тренировавшихся в рамках легкой атлетики количество свободно циркулирующих малых и больших агрегатов тромбоцитов не имело достоверной динамики, достигая у 34–35-летних 2,5 ± 0,28 и 0,08 ± 0,039 на 100 свободно лежащих тромбоцитов соответственно. Величина вовлеченности тромбоцитов в процесс агрегатообразования in vivo у спортсменов также оставалась стабильной между 26 до 35 годами, составляя к 34–35 годам 5,9 ± 0,22 %.

Интраваскулярная активность тромбоцитов у кандидатов и мастеров спорта по легкой атлетике

Учитываемые показатели	Регулярно тренирующиеся кандидаты и мастера спорта студенческого возраста, $n=125$, $M\pm m$						Кандидаты и мастера спорта, прекратившие регулярные тренировки по окончании студенческого возраста, $n=66$, $M\pm m$		
	18 лет, $n=25$	19 лет, $n=26$	20 лет, $n=23$	21 год, $n=24$	22 года, $n=27$	Средние значения, $n=125$, M±m	26–27 лет, $n=21$	30–31 год, $n=23$	34–35 лет, $n=22$
Дискоциты, %	88,3±0,14	86,9±0,26	88,1±0,17	89,4±0,09	87,3±0,05	88,0±0,14	85,1±0,12	84,2±0,16	84,4±0,19
Диско-эхиноциты, %	6,8±0,16	8,3±0,19	7,0±0,15	5,6±0,13	7,3±0,21	7,0±0,17	9,2±0,18	10,1±0,20	10,2±0,32
Сфероциты, %	2,5±0,19	2,3±0,21	2,2±0,26	2,4±0,12	2,5±0,19	2,4±0,19	2,6±0,17	2,8±0,15	2,6±0,19
Сферо-эхиноциты, %	1,2±0,26	1,5±0,17	1,6±0,20	1,5±0,23	1,7±0,24	1,5±0,22	1,8±0,12	1,9±0,22	1,7±0,16
Биполярные формы, %	1,2±0,07	1,0±0,12	1,1±0,16	1,1±0,11	1,2±0,19	1,1±0,13	1,3±0,14	1,0±0,12	1,1±0,17
Сумма активных форм, %	11,7±0,17	13,1±0,20	11,9±0,24	10,6±0,23	12,7±0,19	12,0±0,15	14,9±0,14	15,8±0,24	15,6±0,27
Число тромбоцитов в агрегатах, %	5,0±0,19	5,2±0,12	4,9±0,09	4,8±0,17	5,1±0,21	5,0±0,12	5,3±0,14	5,6±0,19	5,9±0,22
Число малых агрегатов по 2–3 тромбоцита, на 100 свободно лежащих тромбоцитов	2,2 ±0,25	2,3±0,16	2,1±0,12	2,4±0,09	2,2±0,12	2,2±0,15	2,4±0,22	2,6±0,34	2,5±0,28
Число средних и больших агрегатов, 4 и более тромбоцита, на 100 свободно лежащих тромбоцитов	0,04±0,019	0,05±0,014	0,04±0,017	0,03±0,019	0,05±0,012	0,04±0,016	0,07±0,022	0,09±0,034	0,08±0,039

Примечание: достоверности между оцениваемыми группами обследованных выявлено не было.

Физические нагрузки являются факторами среды, влияющими на человеческий организм, включая все внутренние органы и форменные элементы крови [3, 4].

У кандидатов и мастеров спорта в возрасте 18–22 лет, регулярно испытывающих интенсивные физические нагрузки, выявлена низкая активность ПОЛ в результате усиления антиоксидантных ферментов тромбоцитов. При этом у кандидатов и мастеров спорта по легкой атлетике 26–35 лет до 22 лет, регулярно тренировавшихся, сохранялись повышенные показатели антиоксидантной защищенности тромбоцитов при невыраженном уровне в них ПОЛ. Кроме того, у регулярно и нерегулярно тренирующихся кандидатов и мастеров спорта 18–35 лет выявлена стабильно небольшая агрегационная способность тромбоцитов, вероятно, во многом связанная с постоянно невысокой чувствительностью рецепторного аппарата кровяных пластинок, обеспечивающей низкий уровень активности кровяных пластинок in vivo.

Определение длительности АТ с отдельными индукторами и их комбинациями у спортсменов студенческого возраста регулярно физически тренирующихся до 22 лет, а в последующем оставивших регулярные тренировки, выявило низкую способность тромбоцитов к агрегации в возрасте 18–35 лет. Данная активность АТ обеспечивалась невыраженными функциональными возможностями фосфолипазы С, контролирующей фосфоинозитольный путь, фосфолирирование актина и миозина, их сокращение и интенсивность выхода Ca^{2+} из депо. Стабильность у спортсменов АТ со слабыми индукторами обеспечивалась низкой экспрессией фибриногеновых рецепторов (GPIIв-IIIа) и невыраженным выщеплением фосфолипазой A_2 арахидоновой кислоты из фосфолипидов мембран, идущей на синтез тромбоксана A_2. Применение сразу нескольких индукторов выявило их яркое взаимопотенциирующее действие, подтвердив закономерности, установленные при оценке АТ с отдельными агонистами.

Стабильность ВАТ у кандидатов и мастеров спорта по легкой атлетике, регулярно тренировавшихся в возрасте 18–22 лет и в последующем перешедших на нерегулярные занятия, косвенно указывало на сохранение в кровотоке низких концентраций индукторов агрегации на фоне небольшого количества рецепторов к ним на тромбоцитах. При этом у тренирующихся 18–35 лет в крови регистрируется высокое число тромбоцитов дискоидной формы вследствие низкой активности их рецепторов к индукторам агрегации и фибриногену (GP IIв – IIIа).

Таким образом, у кандидатов и мастеров спорта по легкой атлетике, регулярно физически тренирующихся с 18 по 22 года, а в последующем перешедших на нере-

гулярные тренировки, как минимум до 35 летнего возраста отмечается невысокая активность тромбоцитов in vitro и in vivo, обеспечивая у них оптимальные микрореологические свойства крови.

Выводы

1. У регулярно тренирующихся в возрасте 18–22 лет кандидатов и мастеров спорта по легкой атлетике, а в последующем тренирующихся нерегулярно, не менее чем до 35 лет регистрируется неизменно низкая чувствительность тромбоцитов к индукторам агрегации и их сочетаниям.

2. У кандидатов и мастеров спорта по легкой атлетике 18–35 лет, регулярно тренировавшихся до конца студенчества, выявляется невысокая внутрисосудистая активность тромбоцитов при низком количестве в их крови свободно циркулирующих агрегатов кровяных пластинок.

Список литературы

1. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. – №3. – С. 33–36.

2. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. – 1979. – № 5. – С. 414–417.

3. Медведев И.Н., Савченко А.П. Тромбоцитарная активность у молодых людей, регулярно тренировавшихся физически с студенческие годы // Вестник МГОУ, серия «Естественные науки». – 2010. – №2. – С. 13–17.

4. Момот А.П. Патология гемостаза. – СПб.: Форма Т, 2006. – 208 с.

5. Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике // Клинич. и лабор. диагностика. – 1997. – № 2. – С. 23–35.

6. Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов // Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. – СПб., 1999.– С. 49–53.

7. Чевари С., Андял Т., Штренгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лабораторное дело. – 1991. – №10. – С. 9–13.

Рецензенты:

Смахтин М.Ю., д.б.н., профессор кафедры биохимии Курского государственного медицинского университета, г. Курск;

Фурман Ю.В., д.б.н., профессор, декан факультета социальной работы, педагогики и психологии Курского института социального образования (филиал) РГСУ, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 24.10.2011.

УДК 616.345-006.5-089.819(045)

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ЛАЗЕРНАЯ ФОТОКОАГУЛЯЦИЯ ПОЛИПОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Урядов С.Е., Шапкин Ю.Г., Рубцов В.С.

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздравсоцразвития России, Саратов, e-mail: general-surgery@ya.ru

Статья посвящена оценке возможности применения высокоэнергетического лазерного излучения с длиной волны 1,06 мкм в лечении доброкачественных эпителиальных опухолей толстой кишки при фиброколоноскопии в условиях поликлиники и стационара. В работе проведен анализ результатов применения методики лазерной фотокоагуляции для радикального удаления небольших (до 1 см в диаметре) полипов толстой кишки плоского типа с использованием диодного лазерного скальпеля «Лазермед-10-1». Результаты выполненной работы показали, что эндоскопическая лазерная эксцизия при фиброколоноскопии является эффективным лечебным мероприятием, высокоэнергетическое лазерное излучение 1,06 мкм обладает выраженной коагулирующей способностью при контактной вапоризации ткани полипа. При правильном учете показаний и противопоказаний лазерная фотокоагуляция у данной категории больных может с успехом выполняться не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях. Уточнение особенностей данной методики и техники полипэктомии при фиброколоноскопии в зависимости от локализации, количества, размеров, формы и гистологического строения полипов позволяет рекомендовать этот метод для широкого применения в клинической практике.

Ключевые слова: фиброколоноскопия, полипы толстой кишки, лазерная фотокоагуляция

ENDOSCOPIC LASER PHOTOCOAGULATION OF COLON POLYPS

Urjadov S.E., Shapkin I.G., Rubtsov V.S.

Saratov State Medical University, Saratov, e-mail: general-surgery@ya.ru

Paper is devoted to assessing the possibility of using high-energy laser radiation with a wavelength of 1,06 pm in the treatment of benign epithelial tumors of the colon in fibrocolonoscopy in outpatient and hospital settings. The paper analyzes the results of laser photocoagulation technique for radical removal small (up to 1 cm in diameter) polyps of the colon using a planar-type diode laser scalpel «Lazermed-10-1». The results of the work have shown that endoscopic laser excision with fibrocolonoscopy is effective therapeutic measures, a high-energy laser irradiation has a pronounced 1,06 coagulating ability, with contact vaporization of tissue polyp. With proper consideration of indications and contraindications laser photocoagulation in these patients can be successfully implemented not only in the hospital, but in an outpatient setting. Refinement of the features of this methodology and technology for fibrocolonoscopy polypectomy depending on the location, number, size, shape and histological structure of the polyps can recommend this method for widespread use in clinical practice.

Keywords: fibrocolonoscopy, colon polyps, laser photocoagulation

Важной проблемой профилактики рака толстой кишки является диагностика и лечение ее предраковых заболеваний, центральное место среди которых занимают полипы. Полипэктомия через фиброколоноскоп считается наиболее информативным методом определения гистологического строения полипов толстой кишки, эта процедура одновременно является и лечебной операцией, устраняющей возможность злокачественной трансформация полипов [8].

Несмотря на значительный клинический опыт эндоскопических полипэктомий и многообразие специально разработанных методических приемов, до сих пор существуют разногласия о возможностях и границах применения эндоскопических вмешательств, касающиеся в основном допустимых размеров полипов, ширины их основания, наличия очагов малигнизации [9]. Отсутствие общепринятой эндоскопической классификации типов полипов толстой кишки определяет расхождение мнений исследователей о методике и технике полипэктомии [10].

Для эффективного испарения и коагуляции ткани полипов применяются различные модели высокоэнергетических лазеров. Наибольшую популярность завоевали аргоновый лазер (514 нм) и Nd:YAG-лазер (1064 нм) [1, 2, 3, 4].

Внедрение в практику новых диодных лазерных скальпелей существенным образом изменило ситуацию. Благодаря относительно низкой стоимости, малым габаритам, питанию от обычной сети переменного тока, воздушному охлаждению, простоте в эксплуатации, диодные лазерные скальпели могут использоваться практически в любом ЛПУ.

В настоящее время сохраняется дефицит методической информации по применению лазерного излучения 1,06 мкм в хирургической эндоскопии желудочно-кишечного тракта. Это отрицательно сказывается на частоте, эффективности и безопасности применения лазерного скальпеля «Лазермед-10-1» в лечебной эндоскопии, вызывает обоснованную неуверенность у большинства практических эндоскопи-

стов. Данное обстоятельство особенно актуально в отношении эндоскопического удаления полипов такого тонкостенного полого органа, каким является толстая кишка.

Цель исследования – оценить возможности применения высокоэнергетического лазерного излучения 1,06 мкм в лечении доброкачественных эпителиальных опухолей толстой кишки в условиях поликлиники и стационара.

Материалы и методы исследования

Показания и противопоказания к лазерной полипэктомии определялись с учетом общего состояния больных, наличия и выраженности сопутствующих заболеваний, макро- и микроскопической характеристики полипов, а также исходя из целесообразности проведения операции в условиях стационара или поликлиники. Эндоскопические эксцизии полипов толстой кишки выполнялись у больных с общим удовлетворительным состоянием, а при наличии сопутствующих заболеваний, представлявших угрозу возникновения осложнений, только после курса корригирующего лечения.

Противопоказаниями к эндоскопической полипэктомии, помимо общепринятых для любой колоноскопии, считались геморрагические диатезы, портальная гипертензия, тяжелые формы сердечно-сосудистой недостаточности и сахарного диабета. Нецелесообразным считалось проведение полипэктомии при обнаружении выраженных воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, дивертикулит).

Макроскопическая форма полипов являлась одним из основных критериев, определявших возможность выполнения лазерной полипэктомии.

В качестве источника высокоэнергетического лазерного излучения использовался лазерный скальпель «Лазермед-10-1» (ЗАО «НПО Космического приборостроения», Россия) (рисунок).

Диодный лазерный скальпель «Лазермед 10-1», модель 2005 г.

Выбор именно данной модели лазерного скальпеля основывался на том, что лазерное излучение 1,06 мкм гораздо лучше поглощается водой, поэтому проникает в ткани на меньшую глубину одновременно с более ранним достижением порога абляции. При прохождении через сантиметровый слой воды 70% излучения проходит, а остальные 30% поглощаются [6]. Благодаря этой особенности хорошие коагулирующие свойства лазерного излучения с длиной волны 1,06 мкм сочетаются с существенно меньшей глубиной термического поражения [7]. Вследствие того, что излучение поглощается в поверхностных слоях мягких тканей, снижается риск глубокого повреждения органов лазерным излучением [5].

Удаление полипов проводилось через колоноскоп «Fuginon FC-17» (Япония). Применялась контактная методика лазерной фотокоагуляции в непрерывном режиме излучения с помощью кварцевого моноволокна диаметром 600 мкм. При контакте с патологической тканью лазерный световод позиционировался под углом около 45° к поверхности слизистой оболочки. Выходная мощность лазерного излучения на конце световода при проведении фотокоагуляции полипов колебалась от 4 до 6 Вт, экспозиция составила 2–3 с на один контакт.

Результаты исследования и их обсуждение

В кабинете колоноскопии МУЗ «Городская клиническая больница №8» и МУЗ «Городская поликлиника №15» г. Саратова проведена эндоскопическая лазерная фотокоагуляция 96 мелких (от 0,4 до 1,0 см в диаметре) доброкачественных полипов толстой кишки плоского типа которые в 74,5% случаях локализовались в прямой и 25,5% – в ободочной кишке, у 69 больных в возрасте 45–68 лет.

Для удаления 96 полипов потребовалось проведение 74 эндоскопических вмешательств. Иссечение большого числа полипов за одну эндоскопическую процедуру значительно увеличивало продолжительность операции, что существенно отражалось на самочувствии больных. Поэтому выполнялось одновременное иссечение не более 3 полипов толстой кишки.

В большинстве случаев полипы, подлежащие электроэксцизии, локализовались в левой половине толстой кишки, при этом 46,1% полипов были удалено из сигмовидной кишки. Локализация полипов в правых отделах толстой кишки, особенно в местах ее физиологических изгибов, ограничивала свободу манипуляций фиброколоноскопом, что усложняло выполнение полипэктомии и повышало риск возникновения осложнений. Исходя из этого, высокорасположенные полипы значительно чаще удалялись в условиях стационара, чем в амбулаторных условиях.

В 8,2% диагноз установлен только на основании данных фиброколоноскопии, так как полипы после их удаления извлечь

из просвета толстой кишки не удалось. По результатам гистологического исследования препаратов удаленных полипов наиболее часто выполнялась электроэксцизия железистых полипов – 84,8% случаев. Железисто-ворсинчатые полипы удалялись значительно реже – только в 10,1%, а ворсинчатые – в 5,1% случаев. В амбулаторных условиях ворсинчатые полипы иссекались в три раза реже, чем в условиях стационара.

Признаки атипии эпителия были выявлены в 32,0% удаленных полипов, а малигнизация установлена в 5,3% случаев.

При выполнении эндоскопических полипэктомий в толстой кишке с помощью лазерного излучения осложнения наблюдались в 2,2% случаев (в поликлинике – в 1,2% случаев, в стационаре – в 3,9% случаев). Незначительное кровотечение из ложа удаленного полипа, отмеченное в 1 наблюдении, было остановлено повторной лазеркоагуляцией и в дальнейшем не возобновлялось. Контактные ожоги слизистой оболочки толстой кишки возникли в 1 наблюдении. Боли в животе, обусловленные избыточным введением воздуха в процессе выполнения эндоскопической операции, наблюдались у 4 больных.

Нами были оценены возможности фиброколоноскопии и прицельной биопсии (в сравнении с данными тотальной биопсии) в определении истинного строения полипов толстой кишки. Сравнение эндоскопического диагноза с результатами морфологического исследования полипов, извлеченных из просвета толстой кишки после их эксцизии, произведено в 45 случаях, а прицельной биопсии с данными тотальной биопсии полипов – в 20 наблюдениях. Если в установлении доброкачественного характера полипов разрешающая способность обоих методов оказалась достаточно высокой – соответственно 93,6 и 96,1% правильных ответов (при фиброколоноскопии и по результатам прицельной биопсии), то в диагностике малигнизированных полипов фиброколоноскопия была результативной всего в 21,0% наблюдений, а прицельная биопсия – в 23,5% всех случаев. При этом эндоскопическая полипэктомия позволила во всех случаях не только выявить малигнизацию, но и установить уровень инвазии опухоли.

При сравнении данных прицельной и тотальной биопсии полное совпадение морфологической картины было отмечено в 49,4% случаев. Результативность прицельной биопсии во многом зависела от размеров полипов. Так, гистологическое строение полипов размерами до 0,4 см было правильно установлено в 94% случаев, при величине от 0,6 до 1,0 см – в 63,6% наблюдений.

Таким образом, прицельная биопсия по своей точности и информативности получаемого материала значительно уступает тотальной биопсии в определении истинного морфологического строения полипов. Тем не менее, мы считаем целесообразным выполнение ее во всех случаях, так как она позволяет судить о строении полипов в целом, что имеет большое значение для определения лечебной тактики.

Оценка эффективности эндоскопических электроэксцизий полипов толстой кишки проводилась нами по результатам контрольных фиброколоноскопий. Из 69 случаев для детального анализа были отобраны результаты диспансерного наблюдения за 38 пациентами, которым при фиброколоноскопии было выполнено 45 полипэктомии. Сроки диспансерного наблюдения за отобранной группой больных составили от 8 месяцев до 4 лет.

Если на протяжении первых 3–4 месяцев после эндоскопической операции на месте удаленного полипа определялось экзофитное образование, гистологическое исследование которого совпадало со строением иссеченного полипа, то оно расценивалось нами как рецидив в результате неполного удаления полипа. В нашем исследовании такие рецидивы были диагностированы в 2,4% случаев. Характерно, что все рецидивы возникли в тех случаях, когда форма полипов обусловливала наибольшие технические трудности для выполнения эндоскопической операции.

При изучении зависимости частоты рецидивов от локализации полипов оказалось, что после удаления полипов в правой половине толстой кишки рецидивы наблюдались в 2 раза чаще, чем в левой ее половине. Худшим был прогноз после полипэктомии, выполненной в области селезеночного и печеночного изгибов толстой кишки, где рецидивы наблюдались в 3 раза чаще, чем в других отделах.

Определенное влияние на частоту развития рецидивов оказывала степень атипии эпителия в удаленных полипах. Если после эксцизии полипов без атипии эпителия рецидивы возникли в 7,3% случаев, то при наличии умеренной или выраженной атипии – в 14,1%, а после иссечения малигнизированных полипов – уже в 18,6% всех случаев.

Выводы

1. Лазерная полипэктомия при фиброколоноскопии является эффективным методом лечения доброкачественных новообра-

зований толстой кишки и при правильном учете показаний и противопоказаний может с успехом выполняться не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях.

2. Методика лазерной фотокоагуляции позволяет провести радикальное удаление небольших (до 1 см в диаметре) полипов толстой кишки плоского типа. Уточнение особенностей данной методики и техники полипэктомии при фиброколоноскопии в зависимости от локализации, количества, размеров, формы и гистологического строения полипов позволяет рекомендовать этот метод для широкого применения в клинической практике.

3. Модель диодного лазерного скальпеля «Лазермед 10-1» с максимальной выходной мощностью 10 Вт принципиально пригодна для проведения лазерной эксцизии полипов толстой кишки.

Список литературы

1. Панцырев Ю.М., Галлингер Ю.И. Оперативная эндоскопия желудочно-кишечного тракта. – М.: Медицина, 1984.

2. Прикладная и лазерная медицина: учебное и справочное пособие / под. ред. Х. -П. Берлиена, Г.Й. Мюллера. – М.: АО «Интерэксперт», 1997.

3. Рябов В.И., Смольянинов М.В., Сафронов А.М. Использование высокоэнергетических лазеров в эндоскопической хирургии: методические рекомендации. – 1996. – №96. – С. 62.

4. Рябов В.И., Сафронов А.М., Смольянинов М.В. Применение импульсно-непрерывного АИГ-неодимового лазера в общей хирургии: метод. рек. №97/18. – М., 1997.

5. Гейниц А.В., Елисеенко В.И. Особенности взаимодействия излучения полупроводникового лазера с биологическими тканями // Полупроводниковые и твёрдотельные лазеры в медицине 2000: тез. докл. III-го Международ. семин. – СПб., 2000.

6. Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р., Минаев В.П. Лечение ЛОР-заболеваний с использованием лазерных скальпелей. – Тверь: Губернская медицина, 2001.

7. Рошаль Л.М., Брянцев А.В., Минаев В.П. Применение полупроводникового лазерного скальпеля в лапароскопической хирургии детского возраста / Метод. рек. Департамент здравоохранения Правительства Москвы. – 2008.

8. Levine J.S., Ahnen D.J.N. Clinical practice. Adenomatous polyps of the colon // Engl J Med. – 2006. – Vol. 355, № 24. – P. 2551–7.

9. Colonoscopy surveillance after polypectomy and colorectal cancer resection // Am Fam Physician / D.D. Brooks, S.J. Winawer, D.K. Rex, A.G. Zauber, C.J. Kahi, R.A. Smith, B. Levin, R. Wender. – 2008. – Vol. 77, № 7. – P. 995–1002.

10. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis // Am J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, № 2. – P. 385–98.

Рецензент –

Чалык Ю.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры общей хирургии ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 10.11.2011.

УДК 615.281:615

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ МАЗИ И ДИАДЕРМАТИЧЕСКОГО ПЛАСТЫРЯ С ФИТОЭКСТРАКТОМ

Хаджиева З.Д., Теунова Е.А.

ГБОУ ВПО «Пятигорская ГФА Минздравсоцразвития России», Пятигорск, e-mail: zara-farm@mail.ru

Воспалительные процессы кожи являются распространенной патологией. Актуальным остается вопрос разработки противовоспалительных препаратов растительного происхождения, которые обладают менее выраженными побочными эффектами и большей широтой терапевтического действия, чем синтетические противовоспалительные средства. В статье приведены исследования по определению противовоспалительной активности мази и диадерматического пластыря с фитоэкстрактом. Действующим веществом пластыря и мази явился эвкалипта листьев экстракт густой, проявляющий высокую антибактериальную активность, особенно в отношении стафилококковых культур, а также оказывающий противовоспалительное действие. Определение противовоспалительной активности разработанных препаратов изучали на лабораторных животных методом онкометрии по Ф.П. Тринусу. Мазь и диадерматический пластырь оказывали противовоспалительный эффект во все часы наблюдения. Однако терапевтический эффект наиболее выражен при комбинированной терапии мазью и пластырем.

Ключевые слова: мазь, диадерматический пластырь противовоспалительного действия, фитоэкстракт

STUDYING OF ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF OITMENT AND DIADERMATIC PLASTER WITH A PHYTOEXTRACT

Khadzhieva Z.D., Teunova E.A.

Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, e-mail: zara-farm@mail.ru

Inflammatory processes of a skin are a widespread pathology Actual there is a question of working out of anti-inflammatory preparations of a phytogenesis which synthetic resolvents possess less expressed by-effects and greater in width of therapeutic action, than. In article researches by definition of anti-inflammatory activity of ointment and diadermatic plaster with a phytoextract are resulted. Operating substance of a plaster and ointment was an eucalyptus of leaves the extract dense, showing high antibacterial activity, especially concerning staphylococcal cultures, and also having anti-inflammatory an effect. Definition of anti-inflammatory activity of the developed preparations studied on laboratory animals a method oncometry on F.P.Trinusu. Ointment and diadermatic plaster rendered anti-inflammatory effect at all o'clock of supervision. However the therapeutic effect is most expressed at the combined therapy by ointment and a plaster.

Keywords: ointment, diadermatic plaster of anti-inflammatory action, a phytoextract

Воспалительные процессы кожи являются распространенной патологией, сопровождаются множеством биологических реакций организма на повреждение. Воспаление начинается с воздействия на клетки и ткани организма различных повреждающих агентов экзогенной и эндогенной природы и протекает с нарушением целостности тканей, экссудацией, фагоцитозом и пролиферацией. Воспалительные процессы хронического характера обусловливают необходимость длительного применения лекарственных средств. В клинической практике встречаются случаи присоединения вторичной инфекции. При лечении большинства кожных заболеваний очень часто применяются как системные, так и наружные стероидные лекарственные препараты. Наружные глюкокортикостероиды являются «золотым стандартом» терапией большинства дерматозов. Несмотря на их эффективность, не стоит забывать о наличии серьезных побочных эффектов, таких как атрофия кожного покрова, стероидная зависимость, присоединенная вторичная инфекция и др. Создание комбинированных наружных стероидов с антибактериальными веществами не осталось незамеченным фактом в практической деятельности врачей-дерматологов.

В последние годы особую озабоченность вызывает рост антибиотикорезестентных возбудителей стафилококковой группы, что во многом обусловлено нерациональным и бесконтрольным применением антимикробных препаратов – антибиотиков. При устойчивости к антибиотикам и сульфаниламидам назначают нитрофурановые препараты, которые имеют ряд противопоказаний.

Актуальным остается вопрос разработки противовоспалительных препаратов растительного происхождения, которые обладают менее выраженными побочными эффектами и большей широтой терапевтического действия, чем синтетические противовоспалительные средства.

Таким образом, использование фитопрепаратов считается перспективным. В этом отношении особенно интересны лекарственные препараты эвкалипта. Область применения препаратов эвкалипта довольно широкая, благодаря оказываемому действию: антибактериальному, проти-

вовоспалительному, противогнилостному, противовирусному, спазмолитическому, кровоостанавливающему, ранозаживляющему [4, 7]. В литературных источниках имеются данные о применении различных препаратов хлорофиллипта при лечении ожогов и трофических язв, флегмон, дерматитов, пролежней, ожогов и экзем, а также при эрозии шейки матки, гнойно-воспалительных и аллергических заболеваниях кожи и слизистых оболочек.

Препараты эвкалипта содержат терпеновые производные флороглюцина – фенолоальдегиды, которые проявляют антимикробную активность в отношении стафилококковых микроорганизмов [2].

В дерматологической практике применяют растворы хлорофиллипта (масляный раствор 2%, спиртовый раствор 1%). Клинический эффект неоспорим, но данные препараты не удобны в применении и могут снижать терапевтический эффект. Биодоступность препарата зависит как от самой лекарственной формы, так и от других факторов (основа, вспомогательные вещества, способ приготовления и т.д.). Выбор лекарственной формы зависит от распространенности воспалительного поражения кожного покрова. Так, для оказания поверхностного эффекта применяют пасты, растворы, тогда как для оказания эффекта на более глубоко лежащие ткани (например, дерма) применяют мази, гели при тщательном втирании, компрессы, повязок или применение окклюзионных повязки. Использование диадерматических пластырей показано для лечения воспалительных заболеваний кожи, так как позволяет улучшить комплаентность пациентов и избежать частого применения лекарственного препарата.

Ранее нами были разработаны лекарственные препараты эвкалипта листьев экстракта густого – мазь и диадерматический пластырь [1, 3].

Целью настоящей работы явилось определение противовоспалительного действия наружных лекарственных форм – мази и диадерматического пластыря эвкалипта листьев экстракта густого.

Дизайн исследования планировался в зависимости от предполагаемой активности лекарственного препарата [5, 6]. Так как разработанная мазь и пластырь эвкалипта листьев экстракта густого предлагается использовать в качестве наружного противовоспалительного средства, то специфическую активность препаратов определяли по силе оказываемого противовоспалительного эффекта.

Противовоспалительную активность мази и диадерматического пластыря эвкалипта листьев экстракта густого изучали методом онкометрии по Ф.П. Тринусу на модели каолинового отёка. Исследование проводили на 12 беспородных белых крысах обоего пола массой 180,0–220,0 г. О противовоспалительной активности мази судили по величине отека лапки крысы, который развивался после субплантарного введения 0,1 мл 10% взвеси каолина. Животные, полученные из вивария, выдерживали на карантине в течение 10–14 дней, содержали в стационарных условиях при естественном режиме на стандартном рационе. По истечении срока карантина их осматривали, взвешивали и выбраковывали некондиционных.

Первая группа животных служила контролем, лечения не получала. Животные второй группы получали мазь «плацебо», третьей группы – мазь эвкалипта листьев экстракта густого, четвёртой группы – препарат сравнения (мазь «Календула»). Мази наносили с помощью с помощью палочки-дозатора, обрабатывая лапки крыс за 30 минут до введения флогогена, после каждого измерения объёма лапок, которые проводили через 1, 3, 5, 7, 9, 24 и 48 часов. О степени противовоспалительного действия судили по величине прироста объёма лапки в% к исходному. Объём лапки измеряли онкометрически (табл. 1, рис. 1).

Анализируя результаты исследования, можно заключить, что мазь эвкалипта листьев экстракта густого и препарат сравнения оказывают противовоспалительное действие, снижая отёк лапки во все часы наблюдения по сравнению с контролем. Мазь «плацебо» оказывала незначительный противовоспалительный эффект, обусловленный компонентами основы, снижая его лишь в поздние сроки наблюдения.

Определение специфической активности диадерматического пластыря эвкалипта листьев экстракта густого проводили аналогичным методом. Исследуемые животные (12 беспородных белых крыс обоего пола массой 180,0–220,0 г) были поделены на 4 группы. Первая группа животных являлась контрольной и лечения не получала. Животным второй группы прикладывали диадерматический пластырь эвкалипта листьев экстракта густого, третья группа получала комбинированное лечение: в первой половине дня мазь эвкалипта листьев экстракта густого, а во второй аппликации диадерматического пластыря с фитоэкстрактом, четвёртой группы – препарат сравнения (мазь «Календула»). Мази также наносили с помощью палочки-дозатора, обрабатывая лапки крыс за 30 минут до введения флогогена, после каждого измерения объёма лапок, которые проводили через 1, 3, 5, 7, 9, 24 часа.

Таблица 1

Влияние мази эвкалипта листьев экстракта густого
на течение каолинового отёка лапок крыс

Время, ч	Прирост объёма стопы в % к исходному после введения каолина			
	1 гр.	2 гр. *	3 гр. *	4 гр. *
	контроль	мазь «плацебо»	мазь с фитоэкстрактом	мазь «Календула»
1	2	3	4	5
1	25,6 ± 2,7	19,7 ± 1,2	15,0 ± 1,5*	15,7 ± 1,9*
3	31,4 ± 4,7	30,2 ± 4,5	20,3 ± 3,6*	19,8 ± 1,4*
5	37,2 ± 3,5	32,7 ± 1,5	23,9 ± 3,3*	25,6 ± 1,2*
7	42,2 ± 4,3	39,7 ± 4,7	25,3 ± 4,2*	29,3 ± 4,2*
9	48,9 ± 3,7	48,3 ± 3,2	25,5 ± 1,5*	29,8 ± 1,3*
24	45,7 ± 6,0	43,9 ± 6,0	22,2 ± 4,6*	30,5 ± 3,6*
48	17,9 ± 4,7	19,5 ± 6,2	10,9 ± 1,3*	15,3 ± 1,2*

Примечание. * – достоверно по отношению к контролю.

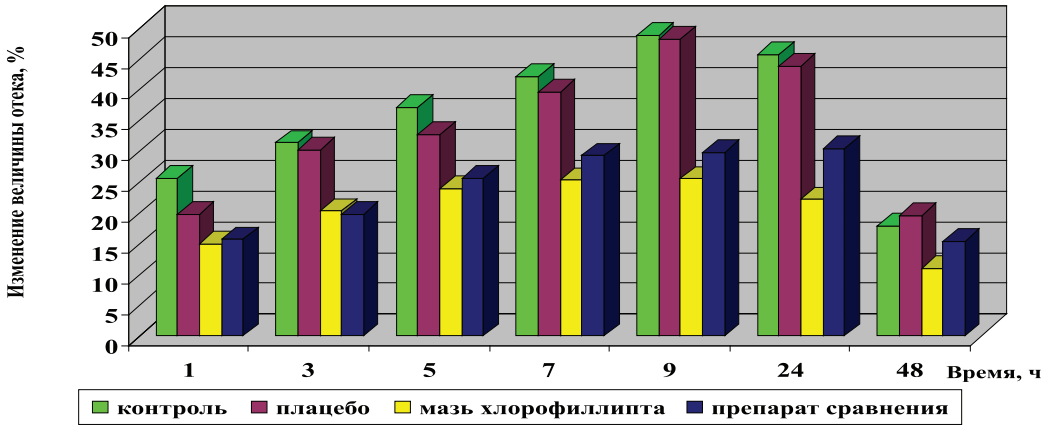


Рис. 1. Изменение величины отека лапки крыс, %:
** – достоверно по отношению к контролю*

О степени противовоспалительного действия судили по величине прироста объёма лапки в % к исходному. Объём лапки измеряли онкометрически (табл. 2, рис. 2).

Таблица 2

Влияние диадерматического пластыря эвкалипта листьев экстракта густого
на течение каолинового отёка лапок крыс

Время, ч	Прирост объёма стопы в % к исходному после введения каолина			
	1 гр.	2 гр.	3 гр.	4 гр.
1	2	3	4	5
1	31,5 ± 3,5	15,8 ± 1,5*	10,0 ± 1,6*	13,7 ± 1,3*
3	37,5 ± 5,0	20,3 ± 4,5*	13,9 ± 1,8*	15,8 ± 1,2*
5	43,5 ± 3,5	27,5 ± 1,7*	23,1 ± 1,3*	29,6 ± 1,4*
7	49,3 ± 2,5	35,0 ± 4,6*	30,3 ± 1,6*	39,3 ± 1,5*
9	53,2 ± 4,3	37,0 ± 1,2*	32,8 ± 3,1*	45,8 ± 1,2*
24	43,9 ± 3,0	30,6 ± 6,0*	15,9 ± 1,2*	29,5 ± 3,9*

Примечание. * – достоверно по отношению к контролю.

Как следует из данных табл. 2 и рис. 2, развитие отёка по истечении 24 часов наименьшее при комбинированном лечении (3 группа) воспаления кожных покровов мазью и диадерматическим пластырем эвкалипта листьев экстракта густого. Это можно объяснить постоянным высвобождением действующих веществ из пластыря и поддержания их уровня в очаге воспаления с первой половины дня.

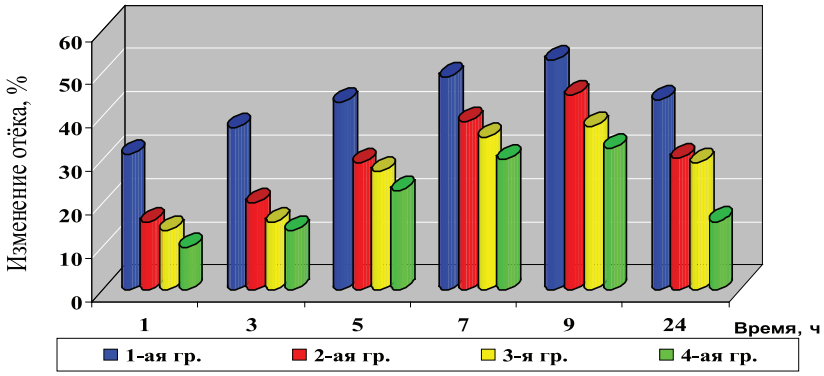


Рис. 2. Изменение величины отека лапки крыс, %

Таким образом, экспериментальным путем доказана возможность применения мази и диадерматического пластыря для лечения и профилактики воспалительных поражений кожных покровов.

Список литературы

1. Биофармацевтическое и технологическое обоснование состава и производства мази хлорофиллипта / Е.А. Теунова, З.Д. Хаджиева // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки: сб. раб. междунар. науч.-практич. конф. (2; 13–15 мая 2011; Владикавказ). – Владикавказ: СОГУ, 2011. – С. 309–312.

2. Изучение антимикробной активности и количественное определение биологически активных веществ в фитопластыре противовоспалительного действия / З.Д. Хаджиева, Е.А. Теунова // Науч. Ведомости Бел. ГУ. Сер.: Медицина, фармация. – 2010. – Вып.12/2. – №22(93). – С. 52–54.

3. Изучение антимикробной активности лекарственных препаратов с фитоэкстрактом / З.Д. Хаджиева, Е.А. Теунова, И.С. Крахмалев // Фундаментальные исследования. – 2010. – №11. – С. 152–154.

4. Корсун, В.Ф. Фитотерпаия кожных болезней / В.Ф. Корсун, А.Е. Ситкевич, Ю.А. Захаров. – Минск: Беларусь, 2001. – 446 с.

5. Методические подходы к экспериментальному изучению дерматотропных средств / Н.Ю. Фролов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009 – Т. 72, №5. – С. 56–60.

6. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005 – 827 с.

7. Antibacterial effects of Eucalyptus globulus leaf extract on pathogenic bacteria isolated from specimens of patients with respiratory tract disorder / M.H. Salari [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2006. – №12. – P. 194–196.

Рецензенты:

Молчанов Г.И., д.фарм.н., профессор кафедры социально-гуманитарных наук Пятигорского филиала ГОУ ВПО Северо-Кавказского ГТУ, г. Пятигорск;

Ефименко Н.В., д.м.н., профессор, зам. директора по науке ФГУ «Пятигорский ГНИИ Курортологии ФМБА России», г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 28.10.2011.

УДК: 616.24-056.3-097

АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕЛЕЙ HLA-DRB1 И HLA-DQB1 С СЕЗОННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ И АТОПИЧЕСКОЙ (ПЫЛЬЦЕВОЙ) БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Шамгунова Б.А., Попов Е.А., Левитан Б.Н.

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России», Астрахань, e-mail: beas2@yandex.ru

Распределение частот аллелей локусов HLA II класса (DRB1, DQB1) изучено у 61 больного пыльцевой аллергией русской национальности. Установлено значимое повышение частоты встречаемости аллелей DRB1*15 и DRB1*08 при сезонном аллергическом рините и HLA-DQB1*05 при пыльцевой бронхиальной астме. Напротив, негативные ассоциации выявлены для аллелей HLA-DRB1*01 и DQB1*03 при сезонном аллергическом рините и для DRB1*13, DQB1*03, DQB1*06 при пыльцевой бронхиальной астме. Риск возникновения пыльцевой бронхиальной астмы у больных сезонным аллергическим ринитом негативно ассоциируется с наличием в генотипе аллелей DRB1*15 и DQB1*06. Полученные в настоящем исследовании данные позволяют утверждать что аллели HLA II класса играют важную роль в реализации фенотипов сезонного аллергического ринита и атопической бронхиальной астмы у больных пыльцевой аллергией.

Ключевые слова: пыльцевая аллергия, сезонный аллергический ринит, атопическая (пыльцевая) бронхиальная астма, HLA, DRB1, DQB1, аллели

ASSOCIATION OF HLA-DRB1 AND HLA-DQB1 ALLELES WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS AND ATOPIC (POLLEN) BRONCHIAL ASTHMA

Shamgunova B.A., Popov E.A., Levitan B.N.

Astrakhan state medical academy, Astrakhan, e-mail: beas2@yandex.ru

The distribution of HLA II (DRB1, DQB1) locus allelic frequencies have been studied in 61 Russian patients with pollen allergy. The allele frequencies of DRB1*15 and DRB1*08 were significantly higher in patients with seasonal allergic rhinitis, and the frequency of HLA-DQB1*05 was higher among patients with atopic (pollen) bronchial asthma. Conversely, HLA-DRB1*01, DQB1*03 were negatively associated with seasonal allergic rhinitis, and DRB1*13, DQB1*03, DQB1*06 were significantly decreased in asthmatics. The risk of atopic (pollen) bronchial asthma appearance in patients with seasonal allergic rhinitis is negatively associated with DRB1*15 and DQB1*06 presence in genotype. The data of this study suggest that HLA II alleles may play an important role in seasonal allergic rhinitis and atopic asthma phenotype expression in patients with pollen allergy.

Keywords: pollen allergy, seasonal allergic rhinitis, atopic (pollen) bronchial asthma, HLA, DRB1, DQB1, alleles

Генетическая предрасположенность является наиболее важным фактором, определяющим возникновение и характер течения атопических заболеваний (АЗ). Известно, что АЗ по своей природе полигенны [4, 6]. Данные скрининговых исследований свидетельствуют, что гены атопии и ассоциированных с ней заболеваний расположены в основном в десяти участках человеческого генома [1]. Согласно данным полногеномных исследований, в регионе 6p21.1–23, на котором располагается комплекс HLA, локализованы ключевые гены атопии [1, 6, 7].

Выявление генетических факторов, обусловливающих предрасположенность или устойчивость к пыльцевой аллергии (ПА) имеет чрезвычайно важное клиническое значение, поскольку идентификация генов, ответственных за развитие ПА, позволит в ранние сроки приступить к проведению необходимых профилактических мероприятий у пока здоровых людей, а у уже заболевших лиц – предупредить переход заболевания в более тяжелую форму. Давно известно, что локусы HLA-DR, DQ и DP регулируют функциональную активность иммунокомпетентных клеток, а HLA-DRB1 является главным геном иммунного ответа в организме человека. В настоящее время известны немногочисленные сообщения об ассоциациях аллелей HLA II класса с основными клиническими фенотипами ПА – сезонным аллергическим ринитом (САР) и атопической (пыльцевой) бронхиальной астмой (ПБА). К сожалению, подобные исследования в русской популяции никогда не проводились, что определят актуальность этой проблемы.

Цель настоящего исследования состояла в выявлении взаимосвязи аллелей HLA II класса (DRB1 и DQB1) с восприимчивостью к ПБА и САР у больных русской национальности, проживающих в Астраханском регионе.

Материал и методы исследования

Генотипирование по аллелям HLA-DRB1 и HLA-DQB1 проведено у группы больных ПА русской национальности, проживающих в Астраханской области (61 человек). Основная группа состояла из двух подгрупп: больные САР (31 человек) и больные ПБА (30 человек). В качестве контрольных показателей использованы результаты HLA-генотипирования 94 здоровых доноров русской национальности, проживающих в Астраханской области.

Дизайн исследования: обсервационное, когортное, ретроспективное, популяционно-генетическое.

Критерии включения в исследование:

– наличие ПА (САР или САР в сочетании с ПБА) в течение как минимум 3 сезонов, доказанной результатами аллергологического обследования;

– принадлежность к популяции русских – коренных жителей Астраханской области;

– возраст старше 18 лет;

– согласие больного на проведение исследования.

Критерии исключения из исследования:

– HLA-ассоциированные заболевания в анамнезе;

– наличие симптомов аллергического ринита (АР) и/или бронхиальной астмы (БА) вне сезона цветения аллергенных растений, связанных с сенсибилизацией к другим группам неинфекционных аллергенов (бытовым, эпидермальным; грибковым);

– проведение аллергенспецифической иммунотерапии в анамнезе.

Кожное тестирование осуществлялось при помощи скарификационных кожных проб с водно-солевыми экстрактами аллергенов из пыльцы растений производства ФГУП НПО «Аллерген» (г. Ставрополь) в период ремиссии ПА, вне сезона цветения аллергенных растений. В 1 мл водно-солевого экстракта каждого аллергена содержалось 10000 PNU. Диагностический набор включал 23 пыльцевых аллергена: лещина, ольха, дуб, береза, ясень, клен, тимофеевка, овсяница, ежа, рожь, мятлик, райграс, лисохвост, пырей, кукуруза, конопля, полевица, одуванчик, лебеда, амброзия, подсолнечник, полынь, циклахена. Кожное тестирование проводилось в период ремиссии заболевания вне сезона цветения растений.

У всех обследованных был определен общий уровень IgE в сыворотке крови методом одностадийного твердофазного иммуноферментного анализа (ИммуноФА-IgE, ЗАО «НВО Иммунотех», г. Москва). Общий уровень IgE считался повышенным при его значениях выше 100 МЕ/мл.

У пациентов с ПБА в период обострения заболевания проводилось изучение функции внешнего дыхания методом спирометрии и оценка обратимости бронхиальной обструкции путем проведения функциональной фармакологической пробы с сальбутамолом в ингаляционной дозе 400 мкг.

Диагнозы БА, АР верифицировались на основании критериев современных международных согласительных документов: «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (пересмотр 2006 г.), «Диагностика и лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму» (пересмотр 2008 г.) [2, 6].

Определение аллелей HLA-DRB1, HLA-DQB1 у больных ПА проводили методом полимеразной цепной реакции (PCR-SSP low resolution) с помощью наборов реагентов «Biotest» (Германия). Были определены 13 групп аллелей гена HLA-DRB1(DRB1*01, -03, -04, -07, -08, -09, -10, -11, -12, -13, -14, -15, -16) и 8 специфичностей гена HLA-DQB1 (DQB1*0201, -0301, -0302, -0303, -0304, -04, -05, 06). У лиц контрольной группы генотипирование по аллелям HLA-DRB1, HLA-DQB1 проводили методом PCR-MSSP с использованием наборов реагентов «НПФ ДНК-Технология» (г. Москва, Россия) [3].

Статистическую оценку значимости различий частот встречаемости аллелей проводили с использованием критерия χ^2. Относительный риск (RR) вычисляли по формуле Haldane. При RR > 1 определяли показатель этиологической фракции (EF). При RR < 1 использовали показатель превентивной фракции (PF). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Сведения о распределении специфичностей HLA-DRB1 и -DQB1 у больных САР и здоровых доноров представлены в табл. 1.

Таблица 1

Ассоциации аллелей HLA-DRB1 и -DQB1 с сезонным аллергическим ринитом

Аллели HLA	Больные САР $n = 31$		Контроль $n = 94$		χ^2	RR	EF	PF
	n	%	n	%				
DRB1*01	1	3,2	14	14,9	4,21	0,27	-	0,079
DRB1*15(02)	17	54,8	27	28,7	5,87	2,96	0,363	-
DRB1*16(02)	1	3,2	5	5,3	0,92	0,8	-	0,008
DRB1*17(03)	6	19,4	10	10,6	0,90	2,05	0,099	-
DRB1*04	7	22,6	19	20,2	0,0007	1,19	0,035	-
DRB1*11(05)	6	19,4	31	32,9	2,78	0,51	-	0,165
DRB1*12(05)	1	3,2	3	3,2	0,34	1,29	0,007	-
DRB1*13(06)	7	22,6	36	38,3	3,30	0,49	-	0,207
DRB1*14(06)	0	0	0	0	-	-	-	-
DRB1*07	5	16,2	30	31,9	3,72	0,44	-	0,18
DRB1*08	7	22,6	4	4,3	7,60	6,15	0,189	-
DRB1*09	1	3,2	5	5,3	0,92	0,80	-	0,008
DRB1*10	1	3,2	3	3,2	0,34	1,29	0,007	-
DRB1*x	2	6,5	Н/Д	Н/Д	-	-	-	-
DQB1*02	14	45,2	39	41,5	0,02	1,16	0,064	-
DQB1*03	10	32,3	68	72,3	17,72	0,19	-	0,755
DQB1*04	2	6,5	4	4,3	0,00	1,70	0,027	-
DQB1*05	7	22,5	21	22,3	0,05	1,05	0,01	-
DQB1*06	22	70,9	53	56,4	1,50	1,84	0,323	-
DQB1*x	7	22,6	Н/Д	Н/Д	-	-	-	-

Примечание: Н/Д – нет данных.

Анализ показал, что с САР статистически значимо положительно ассоциированы специфичности DRB1*15 (RR = 2,96; EF = 0,363; $p < 0,025$), DRB1*08 (RR = 6,15; EF = 0,189; $p < 0,01$). В то же время у больных САР отмечалось статистически значимое снижение частот встречаемости аллелей DRB1*01 (RR = 0,27; 1/RR = 3,70; PF = 0,079; $p < 0,05$) и DQB1*03 (RR = 0,19; 1/RR = 5,26; PF = 0,755; $p < 0,001$). Кроме того, приближались к статистически значимым показателям различия в величине относительного риска специфичности DRB1*07 (RR = 0,44;1/RR = 2,27;PF = 0,180; $p > 0,05$).

Результаты сравнительного анализа распределения специфичностей HLA II класса у больных ПБА и у здоровых лиц представлены в табл. 2.

Таблица 2

Ассоциации аллелей HLA-DRB1 и HLA-DQB1 с атопической (пыльцевой) бронхиальной астмой

Аллели HLA	Больные ПБА *n* = 30		Контроль *n* = 94		χ^2	RR	EF	PF
	n	%	*n*	%				
DRB1*01	6	20	14	14,9	0,14	1,47	0,064	-
DRB1*15(02)	8	26,7	27	28,7	0,20	0,93	-	0,022
DRB1*16(02)	4	13,3	5	5,3	1,14	2,76	0,085	-
DRB1*17(03)	5	16,7	10	10,6	0,31	1,74	0,071	-
DRB1*04	3	10,0	19	20,2	2,40	0,49	-	0,095
DRB1*11(05)	9	30,0	31	32,9	0,28	0,89	-	0,039
DRB1*12(05)	1	3,3	3	3,2	0,31	1,33	0,008	-
DRB1*13(06)	5	16,7	36	38,3	5,84	0,35	-	0,255
DRB1*14(06)	1	3,3	0	0	0,37	9,60	0,03	-
DRB1*07	8	26,7	30	31,9	0,59	0,80	-	0,069
DRB1*08	4	13,3	4	4,3	1,78	3,42	0,099	-
DRB1*09	0	0	5	5,3	3,32	0,26	0	0
DRB1*10	0	0	3	3,2	2,80	0,43	0	0
DRB1*x	6	20,0	Н/Д	Н/Д	-	-	-	-
DQB1*02	10	33,3	39	41,5	1,02	0,72	-	0,133
DQB1*03	12	40,0	68	72,3	11,85	0,26	-	0,745
DQB1*04	5	16,7	4	4,3	3,52	4,34	0,128	-
DQB1*05	13	43,3	21	22,3	4,04	2,64	0,269	-
DQB1*06	8	26,7	53	56,4	9,27	0,29	-	0,459
DQB1*x	12	40	Н/Д	Н/Д	-	-	-	-

Примечание: Н/Д – нет данных.

Статистически значимые показатели относительного риска были получены в основном для специфичностей-протекторов: DRB1*13 (RR = 0,35; 1/RR = 2,86; PF = 0,255; $p < 0,025$), DQB1*03 (RR = 0,26; 1/RR = 3,85; PF = 0,745; $p < 0,001$), DQB1*06 (RR = 0,29; 1/RR = 3,45; PF = 0,459; $p < 0,005$). Нами установлено, что при наличии в составе HLA-генотипа специфичности DQB1*05 риск развития ПБА в 2,64 раза превышает таковой при его отсутствии (RR = 2,64; EF = 0,269; $p < 0,05$).

Как известно, БА и АР нередко сочетаются друг с другом. Причем в подавляющем большинстве случаев АР предшествует формированию БА [5]. У многих исследователей возникает вопрос: почему у одних больных аллергический процесс ограничивается клиникой АР, а у части пациентов развивается БА. Полученные сведения о закономерностях распределения антигенов HLA II класса и у больных с наиболее распространенными вариантами клинического течения ПА – САР и ПБА – позволили нам провести сравнительный анализ HLA-профилей этих нозологий. Результаты анализа приведены в табл. 3.

Нами установлено, что у больных с сочетанной патологий (ПБА+САР) с большей частотой, чем у пациентов, страдающих изолированным САР, регистрируются специфичности DRB1*01 (20% против 3,2%), DRB1*16 (13,3% против 3,2%), DRB1*11 (30,0% против 19,4%), DRB1*14 (3,3% против 0%), DRB1*07 (26,7% против 16,2%), DQB1*03 (40,0% против 32,3%), DQB1*04 (16,7% против 6,5%), DQB1*05 (43,3% против 22,5%). Кроме того, гомозиготность по локусам DRB1 и DQB1 чаще встречалась у больных ПБА: соответственно в 20 и 40% против 6,5 и 22,6% случаев в группе сравнения. В то же время у больных САР с большей частотой, чем у больных с сопутствующей ПБА, встречались аллели DRB1*15 (54,8% против 26,7%), DRB1*17 (19,4% против 17,6%), DRB1*04

(22,6% против 10%), DRB1*13 (22,6% против 16,7%), DRB1*08 (22,6% против 13,3%), DRB1*09, DRB1*10 (в обоих случаях 3,2% против 0%), DQB1*02 (45,2% против 33,3%), DQB1*06 (70,9% против 26,7%).

Таблица 3

Сравнение распределения аллелей HLA-DRB1- и HLA-DQB1 у больных сезонным аллергическим ринитом и атопической (пыльцевой) бронхиальной астмой

Аллели HLA	Больные ПБА = 30		Больные САР *n* = 31		χ^2	RR	EF	PF
	n	%	n	%				
DRB1*01	6	20	1	3,2	2,73	5,39	0,163	-
DRB1*15(02)	8	26,7	17	54,8	6,24	0,31	-	0,431
DRB1*16(02)	4	13,3	1	3,2	0,94	3,45	0,095	-
DRB1*17(03)	5	16,7	6	19,4	0,37	0,85	-	0,03
DRB1*04	3	10,0	7	22,6	2,80	0,42	-	0,126
DRB1*11(05)	9	30,0	6	19,4	0,44	1,73	0,127	-
DRB1*12(05)	1	3,3	1	3,2	0,48	1,03	0,001	-
DRB1*13(06)	5	16,7	7	22,6	0,82	0,70	-	0,068
DRB1*14(06)	1	3,3	0	0	0,00	3,20	0,023	-
DRB1*07	8	26,7	5	16,2	0,48	1,82	0,12	-
DRB1*08	4	13,3	7	22,6	1,62	0,55	-	0,1
DRB1*09	0	0	1	3,2	4,00	0,33	0	0
DRB1*10	0	0	1	3,2	4,00	0,33	0	0
DRB1*x	6	20,0	2	6,5	1,41	3,13	0,136	-
DQB1*02	10	33,3	14	45,2	1,46	0,62	-	0,201
DQB1*03	12	40,0	10	32,3	0,13	1,38	0,111	-
DQB1*04	5	16,7	2	6,5	0,72	2,55	0,101	-
DQB1*05	13	43,3	7	22,5	2,11	2,52	0,261	-
DQB1*06	8	26,7	22	70,9	13,81	0,16	-	0,717
DQB1*x	12	40	7	22,6	1,42	2,21	0,219	-

Проведенный статистический анализ не выявил ассоциированные с ПБА HLA-II специфичности, однако, приближающиеся к достоверным значения RR, отражающие положительный характер связи, имеют аллели DRB1*01 (RR = 5,39; EF = 0,163; $p > 0,05$) и DQB1*05 (RR = 2,52; EF = 0,261; $p > 0,05$). Статистически значимо низкий риск развития ПБА отмечен у носителей специфичностей DRB1*15 (RR = 0,31; 1/RR = 3,23; PF = 0,431; $p < 0,025$) и DQB1*06 (RR = 0,16; 1/RR = 6,25; PF = 0,717; $p < 0,001$).

Выводы

Таким образом, положительная HLA-ассоциативная связь с САР определена для аллелей DRB1*15 и DRB1*08, а отрицательная – для специфичностей DRB1*01 и DQB1*03. Предрасположенность к развитию ПБА связана с HLA-DQB1*05. Присутствие в генотипе специфичностей DRB1*13, DQB1*03, DQB1*06 негативно ассоциировано с ПБА. Маркеры риска возникновения сезонной астмы у больных САР из числа HLA-II специфичностей нами не найдены. Низкий риск присоединения ПБА к САР ассоциирован с наличием в генотипе больного ПА аллелей DRB1*15 и DQB1*06.

Результаты проведенного исследования убедительно демонстрируют, что более широкое внедрение в повседневную медицинскую практику в качестве рутинных исследований на наличие генетических предикторов атопии позволяет обосновывать отбор пациентов в группы риска, вследствие чего повышается эффективность первичной профилактики ПА и других АЗ.

Список литературы

1. Генетика атопии: современное состояние / М.Б.Фрейдин, Е.Ю. Брагина, Л.М. Огородова, В.П. Пузырев // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, №3. – С. 492–503.

2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2006 г) / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2007. – 104 с.

3. Исследование ассоциаций аллелей HLA II класса с микобактериозами в русской популяции / Л.В. Сароянц, М.Н. Болдырева, И.А. Гуськова и др. // Иммунология.– 2007. – №1. – С. 13–15.

4. Локшина Э.Э. Голь генетических маркеров в ранней диагностике атопических заболеваний // Педиатрия. – 2006. – №3. – С. 87–89.

5. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) / J. Bousquet, N. Khaltaev, A.A. Cruz et al. // Allergy. – 2008. – Vol. 63 (Suppl. 86). – P. 8–160.

6. Cookson W.O.C. Genetic aspects of atopic allergy / W.O.C. Cookson // Allergy. – 1998. – Vol. 53. – P. 9–14.

7. Cookson W.O.C. Genetics of asthma and allergic disease / W.O.C. Cookson, M.M. Moffatt // Human Molecular Genetics. – 2000. – Vol. 9, № 16. – P. 2359–2364.

Рецензенты:

Эсаулова Т.А., д.м.н., профессор, зав. терапевтической службой Негосударственного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть», г. Астрахань;

Астахин А.В., д.м.н., профессор, зам. главного врача по клинико-экспертной работе Государственного учреждения здравоохранения «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 27.10.2011.

УДК 616.345-006.6-089.819(045)

ЛАЗЕРНАЯ РЕКАНАЛИЗАЦИЯ ПРИ СТЕНОЗИРУЮЩЕМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Шапкин Ю.Г., Урядов С.Е., Рубцов В.С.

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, Саратов, e-mail: general-surgery@ya.ru

Статья посвящена установлению значения полной или частичной лазерной эндоскопической реканализации толстой кишки при опухолевой непроходимости для предоперационной декомпрессии и выполнения отсроченного оперативного вмешательства и изучению возможности применения высокоэнергетического лазерного излучения 1,06 мкм для реканализации стенозирующего колоректального рака. В работе проведен анализ результатов применения метода лазерной вапоризации центральной части стенозирующей раковой опухоли с использованием диодного лазерного скальпеля «Лазермед-10-1». Результаты выполненной работы показали, что лазерная реканализация стенозирующей колоректальной опухоли и последующая декомпрессия толстой кишки в большинстве случаев являются высокоэффективными лечебными мероприятиями, срочность выполнения операции зависит от степени реканализации, высокоэнергетическое лазерное излучение 1,06 мкм обладает выраженной коагулирующей способностью при контактной вапоризации ткани опухоли.

Ключевые слова: колоректальный рак, лазерная реканализация

LASER RECANALIZATION AT STENOSING COLORECTAL CANCER

Shapkin I.G., Urjadov S.E., Rubtsov V.S.

Saratov State Medical University, Saratov, e-mail: general-surgery@ya.ru

Article is devoted to the importance of complete or partial recanalization of laser endoscopic bowel malignant obstruction for preoperative decompression and execution of delayed surgical intervention and to explore the possibility of high-energy laser radiation 1,06 for recanalization stenosing colorectal cancers. The paper analyzes the results of applying the method of laser vaporization of the central part of constrictive cancer with the use of diode laser scalpel «Lazermed-10-1». The results of the work showed that laser recanalization constrictive colorectal tumors and subsequent decompression of the colon in most cases, are highly effective therapeutic measures, the urgency of the operation depends on the degree of recanalization, a high-energy laser beam has a 1.06 expressed in the coagulating ability of contact vaporization of the tumor tissue.

Keywords: colorectal cancer, laser recanalization

В настоящее время отмечается неуклонный рост заболеваемости колоректальным раком на фоне отсутствия государственной программы скрининга, ранней диагностики и профилактики колоректальных новообразований [8], который обусловливает существенное увеличение количества случаев острой толстокишечной непроходимости опухолевого генеза. Поскольку результаты оперативного лечения таких больных во многом зависят от оптимальной предоперационной подготовки, включающей попытку реканализации опухолевого стеноза с последующей эвакуацией застойного кишечного содержимого, весьма актуальным представляется реканализация методом лазерной вапоризации центральной части стенозирующей раковой опухоли. Для эффективного испарения и коагуляции ткани опухолей желудочно-кишечного тракта применялись различные модели высокоэнергетических лазеров. Наибольшую популярность завоевали аргоновый лазер (514 нм), лазерный скальпель «ЛС-0,97» (970 нм) и Nd:YAG-лазер (1064 нм) [1, 2, 3, 4]. Скорое достижение порога вапоризации при контактном методе лазирования влечёт за собой быстрое испарение патологической ткани, которое, в свою очередь, обеспечивает эффективное охлаждение и предупреждает глубокий ожог [1, 5, 6].

К сожалению, в настоящее время сохраняется дефицит методической информации по применению лазерного излучения 1,06 мкм в хирургической эндоскопии [7]. Это отрицательно сказывается на частоте, эффективности и безопасности применения диодного лазерного скальпеля «Лазермед-10-1» в практике внутрипросветной гастроинтестинальной эндоскопии, вызывает обоснованную неуверенность у большинства практических эндоскопистов, не имеющих надлежащих условий для отработки оптимальных методик в эксперименте и на практике.

Цель исследования – установить значение полной или частичной лазерной эндоскопической реканализации стенозирующих опухолей толстой кишки для предоперационной декомпрессии и выполнения отсроченного оперативного вмешательства, оценить возможности применения высокоэнергетического лазерного излучения 1,06 мкм для реканализации стенозирующего колоректального рака при опухолевой толстокишечной непроходимости,

Материалы и методы исследования

Учитывая многообразие форм нарушений толстокишечного пассажа, нами была изучена эффективность метода лазерной эндоскопической реканализации толстой кишки при опухолевой непроходимости. Среди пациентов этой группы было 10 мужчин и 16 женщин, что составило 38,5 и 61,5%, соответственно. Размеры колоректальной опухоли варьировали от 5,0 до 10 см. У 8 (30,7%) больных опухоль располагалась в поперечно-ободочной кишке или ее селезеночном изгибе, у 10 (38,4%) – в нисходящей ободочной кишке, у 6 (23,0%) – в сигмовидной кишке и у 2 (7,9%) – в прямой кишке.

Морфологическое исследование операционного материала выявило в 9 случаях (34,6%) эндофитную форму роста злокачественного образования, в 5 (19,2%) – экзофитную и в 12 (46,2%) случаях определялась смешанная форма роста опухоли. При гистологическом исследовании в 93,3% случаях был установлен диагноз аденокарциномы, в 4,4% – слизистого рака и в 2,3% – плоскоклеточного рака.

Регионарное метастазирование было выявлено в 7 случаях (26,9%). Вторичное поражение органов и отдаленных лимфатических узлов выявлено у 5 (19,2%) пациентов. Среди фоновых заболеваний полипы толстой кишки были выявлены в 9 случаях, дивертикулы – в 4 случаях.

В качестве источника высокоэнергетического лазерного излучения использовался лазерный скальпель «Лазермед-10-1» (ЗАО «НПО Космического приборостроения», Россия, 2005). Реканализация проводилась через колоноскоп «Fuginon FC-17» (Япония). Применялась контактная методика лазерной фотокоагуляции в прерывистом режиме излучения.

Объектом клинического применения высокоэнергетического лазерного излучения была стенозирующая экзофитная раковая опухоль ректосигмоидного отдела толстой кишки у женщины 80 лет. Лазерное излучение подводилось к объекту воздействия через гибкое, покрытое полиэтиленовой оболочкой кварцевое моноволокно диаметром 600 мкм. Торец световода был направлен преимущественно перпендикулярно к плоскости препарата или опухоли. Реканализация опухоли сигмовидной кишки проводилась через колоноскоп фирмы «Fuginon FC-17» (Япония). Использована максимальная для данной модели лазерного скальпеля выходная мощность 10 Вт. Вапоризация ткани опухоли толстой кишки осуществлялась методом контактного лазирования с экспозицией 5–10 с на контакт.

Результаты исследования и их обсуждение

Эндоскопическая реканализация во всех случаях была выполнена в течение 8-10 часов после поступления. Эндоскопическая картина полной непроходимости была выявлена в 10 случаях (38,5%), при этом устье опухолевого канала не визуализировалось, кал и газы не поступали. У 16 (61,5%) больных при эндоскопии определялось устье канала в опухоли.

Полная реканализация толстой кишки была достигнута нами у 32,6% пациентов, частичная реканализация – у 39,4%. В 28,0% случаях реканализация оказалась неэффективной.

Технически сложной и чаще всего неэффективной эндоскопическая реканализация была в случаях отсутствия видимого устья канала в опухоли, преимущественно инфильтративного характера роста опухоли, невозможности зафиксировать эндоскоп на одной оси с опухолевым каналом, а также выраженной болезненности при инсуффляции и «переаздувании» вышележащих отделов толстой кишки из-за формирования клапана в зоне опухолевого канала.

Полная и частичная эндоскопическая реканализация стенозирующей колоректальной опухоли, осложненной острой толстокишечной непроходимостью, была проведена у 18 (69,8%) из 26 больных. Выполнение эндоскопической реканализации у этих пациентов позволило отказаться от экстренной операции и провести полноценную предоперационную подготовку.

При полной реканализации опухоли оперативное лечение проводилось через 3–4 суток после восстановления водно-электролитных нарушений, детоксикационной терапии. При частичной реканализации положительный эффект носил временный характер, и оперативное лечение в большинстве случаев было выполнено через 16–20 часов. Временная отсрочка операции после полной или частичной реканализации давала возможность провести полноценную предоперационную подготовку. При неэффективной реканализации или возникновении осложнений в ходе выполнения эндоскопической реканализации, оперативное лечение выполняли сразу после эндоскопического исследования.

Лазерная реканализация стенозирующей экзофитной раковой опухоли ректосигмоидного отдела толстой кишки, обусловливающей выраженное нарушение кишечной проходимости, проведена женщине 80 лет в стационарных условиях. Данной пациентке с опухолевой непроходимостью в течение 6 часов после поступления было проведено эндоскопическое исследование и ирригоскопия, при выполнении которых определялась причина непроходимости, оценивалась степень сужения и при возможности выполнялась биопсия опухолевидного образования. Эндоскопическая реканализация была выполнена в течение 9 часов после поступления.

Данное эндохирургическое пособие выполнено с целью улучшения проходимости и обеспечения возможности проведения адекватной подготовки толстой кишки для радикальной плановой операции. Протяжённость выраженного стеноза, по данным

ирригоскопии, составила 4,0 см, а диаметр просвета в зоне максимального сужения был 0,4–0,6 см. Процедура лазерной реканализации продолжалась 50 минут. На продолжительность процедуры отрицательно повлияло дымообразование. В результате в опухолевой ткани был сформирован канал диаметром до 1,2 см. Максимальный эффект реканализации (успешная постановка очистительных клизм и эффективное применение слабительных) проявился спустя неделю после лазерной процедуры, что было обусловлено, скорее всего, постепенным отторжением некротических тканей со стенок канала. Проведённая эндоскопическая лазерная реканализация позволила провести адекватную подготовку толстой кишки и выполнить плановую радикальную резекцию сигмовидной кишки без осложнений.

Выводы

1. Лазерная реканализация стенозирующей колоректальной опухоли и последующая декомпрессия толстой кишки в большинстве случаев являются высокоэффективными лечебными мероприятиями, дающими возможность отсрочить основное оперативное вмешательство и провести полноценную дооперационную подготовку больного.

2. Срочность выполнения операции зависит от степени реканализации: при полной реканализации оперативное лечение может выполнено через 2–3 суток, при частичной реканализации – через 12–24 часа, при неэффективной реканализации показано экстренное оперативное вмешательство.

3. Применение эндоскопической реканализации опухоли у больных колоректальным раком, осложненным непроходимостью, позволило более чем у половины больных с опухолевой непроходимостью левой половины толстой кишки выполнить резекцию, наложить первичный анастомоз и снизить послеоперационную летальность до 12,4%.

4. Высокоэнергетическое лазерное излучение 1,06 мкм обладает выраженной коагулирующей способностью при контактной вапоризации ткани опухоли.

5. Модель диодного лазерного скальпеля «Лазермед-10-1» с максимальной выходной мощностью 10 Вт принципиально пригодна для проведения лазерной реканализации стенозирующих колоректальных опухолей.

Список литературы

1. Панцырев Ю.М., Галлингер Ю.И. Оперативная эндоскопия желудочно-кишечного тракта. – М.: Медицина, 1984. – С. 80–100.

2. Прикладная и лазерная медицина: учебное и справочное пособие : пер. с нем / под. ред. Х. П. Берлиена, Г.Й. Мюллера. – М.: АО «Интерэксперт», 1997. – С. 296–301.

3. Рябов В.И., Смольянинов М.В., Сафронов А.М. Использование высокоэнергетических лазеров в эндоскопической хирургии: методические рекомендации. – М., 1996. – №96/62. – 19 с.

4. Армичев А.В., Гапонцев В.П., Минаев В.П. и др. Портативные лазерные скальпели «ЛС-0,97» и «ЛС-1,56» // Полупроводниковые и твердотельные лазеры в медицине 2000: Тез. докл. III-го Международ. семин. – СПб., 2000. – С. 23–24.

5. Гейниц А.В., Елисеенко В.И. Особенности взаимодействия излучения полупроводникового лазера с биологическими тканями // Полупроводниковые и твердотельные лазеры в медицине 2000: Тез. докл. III-го Международ. семин. – СПб., 2000. – С.5–8.

6. Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р., Минаев В.П. Лечение ЛОР-заболеваний с использованием лазерных скальпелей. – Тверь: ООО «Губернская медицина», 2001. – 52 с.

7. Рошаль Л.М., Брянцев А.В., Минаев В.П. Применение полупроводникового лазерного скальпеля в лапароскопической хирургии детского возраста / Методические рекомендации. Департамент здравоохранения Правительства Москвы. – 2008. – 34 с.

8. Секачева М.И., Ивашкин В.Т. Скрининг колоректального рака в России // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2003. – Т. 13, № 4. – С. 44–49.

Рецензент –

Чалык Ю.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры общей хирургии ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 10.11.2011.

УДК 615.035.4

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДА ТИТРАЦИИ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

Шварц Ю.Г., Артанова Е.Л., Салеева Е.В., Соколов И.М.

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, e-mail: kateha007@bk.ru

Проведен анализ взаимосвязи особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина и клинических характеристик у больных с фибрилляцией предсердий. Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированное в процессе титрования. При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий его терапевтическая доза, длительность ее подбора и колебания при этом МНО зависят от следующих клинических факторов – инсульты в анамнезе, наличие ожирения, поражения щитовидной железы, курения, и сопутствующей терапии, в частности, применение амиодарона. Однако у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчно-каменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкость фибрилляции предсердий, функциональный класс сердечной недостаточности и наличие стенокардии напряжения. По данным непараметрического корреляционного анализа, изучаемые нами характеристики периода подбора терапевтической дозы варфарина не были значимо связаны между собой.

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий, международное нормализованное отношение (МНО)

CHARACTERISTICS OF THE PERIOD DOSE TITRATION WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. RELATIONSHIP WITH CLINICAL FACTORS

Shvarts Y.G., Artanova E.L., Saleeva E.V., Sokolov I.M.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: kateha007@bk.ru

We have done the analysis of the relationship characteristics of the individual selection of therapeutic doses of warfarin and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation. Following characteristics of the period of selection of a dose were considered: a definitive therapeutic dose of warfarin in mg, duration of selection of a dose in days and the maximum value of the international normalised relation (INR), registered in the course of titration. Therapeutic dose of warfarin, duration of its selection and fluctuations in thus INR depend on the following clinical factors – a history of stroke, obesity, thyroid lesions, smoking, and concomitant therapy, specifically, the use of amiodarone, in cases of appointment of warfarin in patients with atrial fibrillation. However at patients with combination Ischemic heart trouble and atrial fibrillation it is not established essential dependence of features of selection of a dose of warfarin from such characteristics, as a sex, age, quantity of accompanying diseases, presence of cholelithic illness, a diabetes of II type, duration of an arrhythmia, firmness of fibrillation of auricles, a functional class of warm insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системной эмболии [4].

Варфарин остается препаратом выбора для первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта при фибрилляции предсердий [4]. При существенной эффективности непрямых антикоагулянтов у больных с ФП остается ряд проблем, ограничивающих их широкое применение. Среди них на первом месте стоит возможность геморрагических осложнений [5]. Вероятно, поэтому частота назначения непрямых антикоагулянтов при наличии показаний в Европейских странах колеблется от 15,2 до 78,8%. Лишь 51% госпитализированных пациентов, нуждающихся в этих препаратах, получают эту терапию [9]. С появлением нового поколения антитромботических препаратов стали возникать сомнения в целесообразности использования варфарина, однако, экономические факторы с большой вероятностью предрасполагают к тому, что варфарин будет широко использоваться в ближайшие годы. Количество назначений варфарина за последние 6 лет увеличилось на 45%.

Проблема индивидуального подбора дозы варфарина остается актуальной и трудно разрешимой. Использование фармакогенетических подходов пока оказалось мало продуктивным. [6].

Цель работы – исследовать взаимосвязь особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина

и клинических характеристик у больных с фибрилляцией предсердий.

Материалы и методы исследования

Обследованы больные с фибрилляцией предсердий, находившиеся под наблюдением в отделении кардиологии «Клиническая больница им. С.Р. Миротворцева СГМУ». Всего – 68 человек, среди них 44 женщины (65%) и 24 мужчины (35%).

Критериями включения являлись: документированная фибрилляция предсердий, наличие не менее 1 фактора риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО), к которым относили возраст старше 65 лет, предшествующий ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), или тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическую болезнь сердца (ИБС), то есть пациенты относились к группе высокого риска по шкале G. Lip (2002 г.).

Критериями исключения были**:** гемодинамически значимые поражения клапанов сердца, острый коронарный синдром, тяжелые заболевания, способные повлиять на результаты исследования, наличие других показаний к применению варфарина, а также противопоказания к назначению непрямых антикоагулянтов, отказ от участия в исследовании.

Возраст обследованных – от 48 до 82 лет, средний возраст – 66 лет. Постоянная форма фибрилляции предсердий отмечалась у 23 человек (34%), и персистирующая – у 34 чел. (66%). Длительность диагностированной фибрилляции предсердий от 1 года до 46 лет. У 10 (14,7%) человек, помимо ФП, на обычной ЭКГ отмечались другие формы нарушения ритма (желудочковые и суправентрикулярные экстрасистолии).

Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированное в процессе титрования. В качестве клинических характеристик учитывали пол, возраст, форму аритмии, перенесенные инфаркты миокарда и инсульты, наличие фоновых и сопутствующих заболеваний, в том числе поражение щитовидной железы, сахарный диабет, ожирение и другие, сопутствующее лечение.

До включения в исследование больные не принимали антикоагулянты. Режим приема варфарина соответствовал современным рекомендациям [4] – один раз в сутки в фиксированное вечернее время. Доза препарата подбиралась каждому пациенту индивидуально под контролем МНО [4]. В стационаре использовался препарат, приобретенный Клинической больницей им. С.Р. Миротворцева СГМУ, амбулаторно – лично пациентом (Варфарин Никомед). В течение первой недели МНО определяли ежедневно, корректируя дозу препарата по уровню гипокоагуляции. Далее МНО определялось на протяжении первого месяца терапии варфарином – минимум 1 раз в неделю, при подобранной недельной дозе – 1 раз в месяц. При достижении МНО терапевтического диапазона 2,0−3,0 пациенты амбулаторно осматривались 1 раз в месяц. При уровне МНО 3,0−3,9 суммарная недельная доза варфарина снижалась на 5–10%, с контролем МНО через 7 дней. При снижении уровня МНО до терапевтического диапазона возобновляли терапию варфарином в суммарной недельной дозе уменьшенной на 10−15%.

Для представления данных в работе были использованы среднее (M), стандартное отклонение (± SD), медиана (Me), квартили (Q) абсолютные частоты и процентные доли (%). С учетом распределения данных использовался дисперсионный анализ либо критерий Mann-Whitney.

Результаты исследования и их обсуждение

Из включенных в исследование АГ была диагностирована у 67 (98,5%) пациентов, ИБС − у 53 (78%) пациентов, в том числе с перенесенным инфарктом миокарда – у 24 (35,3%) больных. Сердечная недостаточность II ФК у 22 (32,4%) человек, III ФК – у 45 (66,2%), у 1 человека (1,4%) – сердечная недостаточность не была диагностирована. Сахарный диабет II типа имели 9 (13,2%) пациентов

Ишемический инсульт или ТИА перенесли – 22 (32,4%) больных, а у 16 человек (23,5%) имелась хроническая ишемия головного мозга. Варикозная болезнь нижних конечностей имелась в анамнезе у 20 (29%) пациентов, поражение щитовидной железы – у 36 (53%), причем диффузное увеличение железы и наличие узловых образований встречалось у 48,5% и 23,5% соответственно. Ожирение, в соответствии с известным определением ВОЗ 2006 г. диагностировано у 21 (30,8%), желчно-каменная болезнь – у 34 (50%) исследуемых. Курили на момент исследования 14,7% человек. Амиодарон принимали 34 пациента (50%). Таким образом, наши пациенты имели весьма высокий риск тромбоэмболических осложнений и по совокупности характеристик были схожи с контингентом исследований, касающихся антикоагулянтов при МА – Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III (SPAF), Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) и др.

По данным непараметрического корреляционного анализа, изучаемые нами характеристики периода подбора дозы варфарина не были значимо связаны между собой. Не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких клинических характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функциональный класс сердечной недостаточности и наличие стенокардии напряжения.

В ходе исследований была установлена высокая достоверность различий максимального значения МНО, а также длительности подбора адекватной дозы варфарина у курящих и некурящих пациентов

($p < 0,0001$). У курящих колебания МНО были значительнее и достигали существенно больших значений – Me = 3,3 (2,5/3,95), чем у некурящих – Me = 2,7 (2,4/3,1). Курение вызывает изменение гемостаза в сторону гиперкоагуляции за счет того, что составные компоненты табачного дыма оказывают токсическое действие на эндотелий сосудов, вызывая снижение синтеза простациклина и увеличение уровня тромбоксана А2, повышение агрегации тромбоцитов, повышение проницаемости стенок сосудов, повышение уровня фибриногена и снижение фибринолитической активности крови [2]. Несмотря на это, у курящих пациентов колебания МНО были значительнее и достигали существенно больших значений – Me = 3,3 (2,5/3,95), чем у некурящих – Me = 2,7 (2,4/3,1), в связи с чем, вероятно, курящим пациентам требуется больше времени (дней) для подбора адекватной дозы варфарина. Возможно, это связано с тем, что курение также потенциирует влияние мутаций генов, кодирующих факторы свертывания, за счет чего и другие авторы обнаружили сходный феномен: алгоритм подбора дозы варфарина зависит от фактора курения [6].

Из вышесказанного можно получить частичное объяснение, почему у курящих пациентов среднее значение максимального МНО выше, чем у некурящих; а также больше колебания значений МНО, в связи с чем, вероятно, курящим пациентам требуется больше времени (дней) для подбора адекватной дозы варфарина (табл. 1).

Таблица 1

Зависимость сроков подбора адекватной дозы варфарина в днях от курения и приема амиодарона.

Фактор	Длительность подбора адекватной дозы варфарина, дни			
Курение	средняя	Q25	медиана	Q75
1) нет	13,3	10	12	15
2) есть	39,7	35	39	44
Прием амиодарона				
1) нет	10,5	8	12	19
2) есть	34,7	29	33	39
Всего	24,6	21	24	29

Примечание. Зависимость длительности подбора дозы от приведенных в таблице факторов статистически значима ($p < 0,0001$).

Форма аритмии значимо не «отражалась» на характеристиках титрационного периода.

Существенная зависимость выявлена между показателями терапевтической дозы варфарина и приема амиодарона ($p < 0,00001$), что было вполне ожидаемым результатом [4]. Для пациентов, принимающих в качестве антиаритмического средства амиодарон, терапевтическая доза варфарина была меньшей, Me = 3,0 (2,5/3,5), чем для пациентов, не принимающих амиодарон, Me = 5,0 (4,5/6,0). Варфарин метабилизируется в печени под действием изофермента CYP2C9 системы цитохрома Р450. Амиодарон относится к ингибиторам CYP2C9, следовательно, так как варфарин имеет узкий терапевтический индекс, небольшое повышение концентрации в плазме может приводить к значительному усилению эффекта препарата, а усиление антикоагуляционного действия варфарина в его обычной дозировке при применении амиодарона является частой причиной неблагоприятных побочных эффектов [3]. Кроме уменьшения терапевтической дозы варфарина, прием амиодарона ассоциировался со значимым удлинением периода подбора антикоагулянтной терапии (см. табл. 1), чего другими исследователями ранее не отмечалось.

Вышеизложенное подтверждает то, что при применении в качестве антиаритмического средства амиодарона дозировка варфарина должна быть в среднем меньше, и желательно осуществлять более частый контроль за уровнем МНО.

Для пациентов с ожирением адекватной оказалась более высокая доза варфарина, чем для больных без ожирения – $P = 0,003$ (табл. 2). Данный факт можно объяснить тем, что на единицу массы приходится определенное количество активного вещества препарата. Нельзя исключить и роли стеатоза печени, который нередко сопровождает ожирение, в изменении метаболизма препарата, но эти предположения нуждаются в дальнейших исследованиях.

У больных с ФП терапевтическая доза варфарина также достоверно зависела от наличия или отсутствия перенесенных инфарктов миокарда – $P = 0,04$ (табл. 2). У пациентов, перенесших инфаркт, доза оказа-

лась меньшей. Последнее представляется вполне неожиданным, поскольку у этих пациентов многими отмечалась склонность к гиперкоагуляции. Это может быть связано, во-первых, с полиморфизмом генов системы гемостаза, в том числе гена протромбина, иными словами – особенностями генотипа у пациентов, предрасположенных к развитию инфаркта миокарда [8, 10]. Во-вторых, с вторичными изменениями после перенесенного инфаркта, то есть многофакторной наклонности к гиперкоагуляции, что сочетается с одновременным снижением активности противосвертывающей и фибринолитической систем [5]. У большинства больных повышается содержание в крови фибриногена, продуктов его деградации, фибринопептида А, увеличивается агрегационная способность тромбоцитов, снижается активность активаторов плазминогена и возрастает уровень ингибитора активатора плазминогена-1 [1]. Следовательно, дать теоретическое обоснование нашим результатам пока затруднительно, хотя не учитывать их в практике, очевидно, нельзя.

Таблица 2

Зависимость терапевтической дозы варфарина от наличия ожирения и перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе

Фактор	Терапевтическая доза варфарина, мг			
Ожирение	средняя	Q25	медиана	Q75
1) нет	3,6	3,0	3,5	4,0
2) есть	4,9	4,5	5,0*	6,0
Наличие в анамнезе инфарктов миокарда				
1) нет	4,3	4,0	4,5	5,0
2) есть	3,6	3,0	3,5*	4,0
Пол				
1) мужчины	4,2	3,5	4,0	5,0
2) женщины	4,7	4,0	5,0	5,5
Сахарный диабет				
1) нет	3,7	3,0	3,5	4,5
2) есть	4,2	3,5	4,0	5,5
Курение				
1) нет	4,4	4,0	4,5	5,0
2) есть	5,3	4,5	5,0	6,0
Всего	4,3	3,7	4,5	5,0

Примечание. * – зависимость терапевтической дозы варфарина от данных изучаемых факторов статистически значима ($p < 0,05$).

Следует отметить, что наиболее высокая доза была характерна для больных с ожирением без перенесенного инфаркта миокарда (5,61 ± 1,74), а самая низкая у пациентов без избыточного веса вне зависимости от перенесенного инфаркта. При двухфакторном анализе отмечено существенное влияние на величину дозы, как отдельно взятых факторов, «ожирение» и «перенесенный инфаркт миокарда», так и их сочетанное влияние ($p < 0,05$) (табл. 3).

Также установлена достоверность различий между максимальным значением МНО и поражением щитовидной железы, а именно наличия в ней узловых образований ($p = 0,013$). При наличии в щитовидной железе единичных или множественных узлов максимальное МНО оказывается выше (Me = 3,42 (2,9/4,0), чем при их отсутствии – Me = 2,81 (2,6/3,0). С точки зрения современных научных позиций объяснение данной закономерности затруднено, для выяснения механизма этого влияния необходимо проведение дополнительных исследований. Однако известно, что тиреоидные гормоны (за счет своего влияния на белковый обмен) в высоких концентрациях способны приводить к снижению количества витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Это значительно изменяет чувствительность гипертиреоидных пациентов к терапии варфарином. В результате в процессе лечения МНО может неадекватно высоко повышаться [8].

Таким образом, при назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий не только его терапевтическая доза, но и длительность ее подбора, как и колебания при этом МНО, зависят от клинических характеристик пациента и сочетанной терапии.

Таблица 3

Зависимость терапевтической дозы варфарина от сочетанного действия ожирения и перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе

Факторы		Терапевтическая доза варфарина, мг	
Ожирение	Наличие в анамнезе инфарктов миокарда	Среднее	± SD
нет	нет	3,58	± 1,49
нет	есть	3,65	± 1,23
есть	нет	5,61	± 1,74
есть	есть	4,05	± 0,96

Примечание. Зависимость терапевтической дозы варфарина от данных изучаемых факторов статистически значима ($p < 0,05$).

При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий целесообразно учитывать не только инсульты в анамнезе, но и наличие ожирения, поражения щитовидной железы, вредных привычек (таких как курение), и сопутствующую терапию, в частности, применение амиодарона.

Выводы

1. У пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий и ИБС подобранная терапевтическая доза варфарина оказалась достоверно наиболее высокой у больных с ожирением без перенесенного инфаркта миокарда, а самой низкой у пациентов без избыточного веса вне зависимости от перенесенного инфаркта.

2. У курящих пациентов на фоне подбора дозы антикоагулянта среднее значение максимального МНО было выше, чем у некурящих; а колебания этого показателя достигало большей амплитуды. В связи с чем следует отметить, что курящим пациентам требовалось больше времени (дней) для подбора адекватной дозы варфарина.

3. При длительном применении пациентами с фибрилляцией предсердий и ИБС амиодарона терапевтическая доза варфарина оказалась в среднем меньше, при этом было необходимо больше дней для подбора дозы антикоагулянта.

4. У пациентов с сочетанием ИБС и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких клинических характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчно-каменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функциональный класс сердечной недостаточности и наличие стенокардии напряжения.

5. По данным непараметрического корреляционного анализа, изучаемые нами характеристики, а именно максимальное значение МНО, терапевтическая доза варфарина в мг и длительность подбора дозы в днях, не были значимо связаны между собой.

Список литературы

1. Белоусов Д.Ю., Медников О.И. Потребность и использование антитромбоцитарных препаратов у больных, перенесших инфаркт миокарда // Качественная клиническая практика. – 2003. – №1. – С. 60–70.

2. Заридзе Д.Г., Карпов Р.С., Киселева С.М. и др., Курение – основная причина высокой смертности россиян // Вестник РАМН. – 2002. – №9. – С. 40–45.

3. Остроумова О.Д., Батутина А.М., Зыкова А.А. Лекарственное взаимодействие: существуют ли «идеальные» лекарственные препараты для использования в условиях полипрагмазии? // РМЖ, Клиническая фармакология. – 2003. – Т. 11, № 21.

4. ACC/AHA/ESC 2010 Guidelines for the management of with atrial fibrillation // European Heart Journal. – 2010. – №31. – P. 2369–2429.

5. Alpert J.S., et al. Myocardial infarction redefined // A consensus document of the Joint European Society of Cardiology. – 2001.

6. Fumihiko Takeuchi, PhD; Mitsuo Kashida, MD; Osamu Okazaki, MD et al. Evaluation of Pharmacogenetic Algorithm for Warfarin Dose. Requirements in Japanese Patients // Circulation Journal. – May 2010. – Vol. 74. – P. 977–982.

7. AMA/American College of Cardilogy Foundation guide to Warfarin therapy / J. Hirsh , V. Fuster , J. Ansell , J.L. Halperin // J.Am. Coll. Cardiol. – 2003. – №41. – P. 1633–1652.

8. Combined Effect of Hemostatic Gene Polymorphisms and the Risk of Myocardial Infarction in Patients with Advanced Coronary Atherosclerosis. PLoS ONE 3(2): e1523. doi:10.1371 / N. Martinelli, E. Trabetti, M. Pinotti, O. Olivieri, M.Sandri, et al // journal.pone.0001523. – 2008.

9. Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J., et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // Eur Heart J. – 2005. – №26(22). – P. 2422–34.

10. van der Krabben MD, Rosendaal FR, van der Bom JG, Doggen CJ. Polymorphisms in coagulation factors and the risk of recurrent cardiovascular events in men after a first myocardial infarction // J. Thromb Haemost. – 2008 May. – №6(5). – P. 717–9.

Рецензенты:

Клочков В.А., д.м.н., зав. лабораторией артериальной гипертонии ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии», г. Саратов;

Олейников В.Э., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии Медицинского института Пензенского государственного университета, г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 27.09.2011.

УДК 535.372

ВЛИЯНИЕ 2-4-ДИНИТРОФЕНОЛА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ МСЕК-ЗЭС АКРИДИНОВОГО ОРАНЖЕВОГО В КЛЕТКАХ ДРОЖЖЕЙ

Гумматова С.Т., Кочарли Н.К., Абдуллаев Х.Д., Зейналова Н.М.

Бакинский государственный университет, Баку, e-mail: sam_bio@ mail.ru

Показано что введение акридинового оранжевого (АО) в живые клетки дрожжей способствует возникновению в них возбуждаемой светом мсек-замедленной эмиссии света (мсек-ЗЭС). На основании исследования изменения (мсек-ЗЭС) мсек-ЗЭС АО, введенного в клетки дрожжей предварительно инкубированных с 2-4-динитрофенолом (ДНФ) сделан вывод о том, что концентрации ДНФ, которые приводят к снижению интенсивности мсек-ЗЭС АО, соответствуют концентрациям ДНФ как разобщителя окислительного фосфолирования клетки. Регистрация мсекЗЭС АО в клетках может служить биофизическим методом для оценки реакции клеток на внешние воздействия.

Ключевые слова: **клетки дрожжей, мсек ЗЭС, разобщитель окислительного фосфолирования, акридиновый оранжевый**

EFFECT OF 2-4-DINITROPHENOL ON INTENSITY OF MSEC DLE OF ACRIDINE ORANGE IN THE YEAST CELLS

Hummatova S.T., Kocharli N.K., Abdullayev K.D., Zeynalova N.M.

Baku State University, Baku, e-mail: sam_bio@ mail.ru

An introduction of acridine orange (AO) into living yeast cells promote in them a light induced msec delayed light emission (msec DLE) was shown. On the base of investigation of changes (msec DLE) of msec DLEAO, introduced to yeast cells preliminary incubated with 2-4 dinitrophenol (DNP) the conclusion is made that a concentrations of DNP lowering the intensity of msec-DLEAO are corresponding to that of DNP as uncoupler of oxidative phosphorylation of cell. The registration of msec DLEAO in the cells may be a biophysical method for evaluation of cells response on environmental influences.

Keywords: yeast cells, msec DLE, uncoupler of oxidative phosphorylation, acridine orange

Флуоресценция некоторых синтетических красителей широко используется в качестве оптических зондов для изучения механизма самых различных клеточных процессов. Ранее проведенные нами исследования показали возможность индуцирования в клетках дрожжей *Candida guilliermondii* ВКМ-У-916, не содержащих хлорофилла, при помощи введения в них красителя акридинового оранжевого (АО).

Выявлено, что мсек-ЗЭС возникает только при проникновении АО в клетку в результате взаимодействия с клеточными и мембранными компонентами, вероятно, белками, липопротеинами и нуклеиновыми кислотами [1–10]. Сделан вывод о том, что мсек-ЗЭС АО может быть использована для изучения влияния биогенных и абиогенных факторов среды на биологические системы [6].

Можно предположить, что исследование этого явления позволит выявить новые экспериментальные пути для изучения внутриклеточных процессов.

Согласно определению флуоресцентными зондами являются молекулы, которые обратимо (нековалентно) связываются с биоструктурами и из параметров флуоресценции можно извлечь определенную информацию о структурно-функциональном состоянии биообъекта [3–5]. Полихроматические флуоресцентные зонды-ионы могут быть информативны для изучения изменений в живых клетах при действии ксенобиотиков [12].

Эффект воздействия заряженного ксенобиотика на живую клетку зависит не только от его исходной химической структуры, но и от исходного физиологического состояния самой клетки [12].

В начале 1960 годов некоторыми авторами изучено влияние ДНФ на микроорганизмы. Показано, что при концентрации $6 \cdot 10^{-5}$ М ДНФ разобщает окислительное фосфолирование на 80% в клетках E.coli.

В клетках других микроорганизмов ДНФ при концентрации $6 \cdot 10^{-4}$ М угнетал окисление на 50%. При pH $7 \cdot 10^{-3}$ М ДНФ разобщает окислительное фосфолирование в препарате A. vineladi на 30%, а при pH 6 на 98%. Кроме того, показано, что клетки M.phlei очень чувствительны к действию разобщителей и концентрация ДНФ $8 \cdot 10^{-5}$ М разобщает окислительное фосфолирование на 79% [7].

Известно, что, внедряясь в мембрану, клетки ионы ксенобиотиков могут изменить ее характеристики: поверхностный заряд, проницаемость, трансмембранный потенциал. Эти изменения должны отразиться на сродстве заряженных зондов к мембране и на скорости их диффузии в клетку [5]. Классическим разобщителем окислительного фосфолирования и дыхания является

ДНФ [13]. В работах Скулачева В.Н. показано, что степень разобщающего эффекта ДНФ (ксенобиотика анионного типа) в изолированных митохондриях зависит от соотношения в среде его ионизированной и неионизированной форм [14]. Как известно, снижение потенциала на мембранах митохондрий разобщителем окислительного фосфолирования ДНФ при концентрациях в среде не выше 0,1 мМ обусловлено увеличением протонной проницаемости митохондриальных мембран [14].

Морозовой Г.И. показано, что добавление в среду 1 Мм ДНФ вызывает полное тушение флуоресценции ДСМ в митохондриях лимфоцитов. Эффект 1 Мм ДНФ, вероятно, связан с неспецифическим повреждением клеточных мембран [12].

Разобщающее действие ДНФ показано также на *Saccharomyces cerevisi*e. Наблюдался выход из клеток K^+, уменьшение мембранного потенциала и снижение уровня АТФ (до 80%) [17].

Мусаевым Н.А. изучены возможные механизмы модификации транспортных свойств плазматической мембраны клеток Nitellopsis разобщителями окислительного фосфолирования. Наиболее эффективные концентрации 2-4-динитрофенола находились в диапазоне $10^{-5}...5\cdot10^{-4}$ М [11].

Падалко В.И. с соавторами было показано, что «мягкое» применение определенных концентраций протонофора может увеличивать продолжительность жизни мышей, дрожжей и мух [15, 18].

В настоящей работе исследовано влияние 2,4-динитрофенола (ДНФ)-ксенобиотика анионного типа на интенсивность мсек-ЗЭС АО в клетках дрожжей.

Материалы и методы исследования

Обьектом исследования служили клетки дрожжей *Candida gulliermondii* ВКМУ-916. Культуру дрожжей выращивали на сусло-агаре (4 Балл). Опыты проводили со свежеприготовленной суспензией 3-х суточной культуры.

В работе использована фотометрическая установка, позволяющая регистрировать мсек-ЗЭС. В установке был применен фосфороскоп. Интервал между моментами освещения и регистрации свечения образца, расположенного во внутреннем цилиндре фосфороскопа, составлял 3,3 млс. Обьект освещали галогеновой лампой накаливания 300 Вт, с воздушным охлаждением.

В работе использовали АО, производства фирмы «Siqma».

Опыты проводили следующим образом: в суспензию клеток с плотностью $1\cdot10^8$М кл/мл вводился водный раствор красителя в концентрации 10^{-5} М. Затем образцы суспензии в объеме 5 мл помещались в термостатируемую измерительную кювету фотометрической установки и производились измерения свечения.

Конечные концентрации 2,4-динитрофенола в суспензии клеток дрожжей готовили в концентрации $10^{-7}...10^{-3}$ М.

Инкубацию живых клеток с ксенобиотиками производили в течение 30 минут при температуре 20 °С. После обработки ДНФ клетки осаждали центрифугированием и готовили суспензию в фосфатном буфере.

Результаты исследования и их обсуждение

При освещении суспензии клеток дрожжей, предварительно обработанных красителем АО, возникает мсек ЗЭС. На рис. 1. представлена кривая, характеризующая мсек-ЗЭС АО в клетках дрожжей. Мсек-ЗЭС АО зависит от концентрации АО, температуры и pH среды, имея максимальный выход при концентрации АО 10^{-5} М, в физиологической зоне температур 20–25 °С и pH-7. Кроме того, полученная кривая имеет насыщение при плотности клеток 10^8 клеток на мл.

Установлено, что мсек-ЗЭС АО в клетке связано лишь с интактным состоянием клеток. Так, например при кратковременном кипячении суспензии клеток полностью снимает возбуждение мсек-ЗЭС.

По мнению ряда авторов, флуоресцентные зонды типа ДАС ПМИ, АНС, АО и др. имеют довольно простую структуру молекулы и связываются с мембранами главным образом благодаря гидрофобному взаимодействию, модулированному более слабым электростатическим взаимодействием [3–4].

Поэтому очевидно, что такие зонды не могут обладать высокой специфичностью: они связываются с разными мембранами, иногда с белками цитоплазмы и с хроматином ядра [4, 5, 8].

На основании ранее полученных нами и литературных данных показано, что мсек-ЗЭС возникает в результате взаимодействия с клеточными и мембранными компонентами, вероятно, белками, липопротеинами и нуклеиновыми кислотами [1, 2, 6, 10,16].

Изучалось влияние ДНФ на клетки дрожжей на основании исследования изменения мсек ЗЭС флуоресцентного зонда акридинового оранжевого, введенного в клетки. На рис. 2. Показана зависимость интенсивности мсек-ЗЭС АО от концентрации ДНФ.

Как видно из рис. 2, при концентрации ДНФ 10^{-7} М интенсивность мсек-ЗЭС АО существенно не изменяется по сравнению с контролем. По мере увеличения концентрации ксенобиотика ($5\cdot10^{-6}...10^{-5}$ М) интенсивность мсек-ЗЭС АО уменьшается. Добавление в суспензию клеток ДНФ в концентрации 10^{-4} М вызывает полное тушение свечения АО.

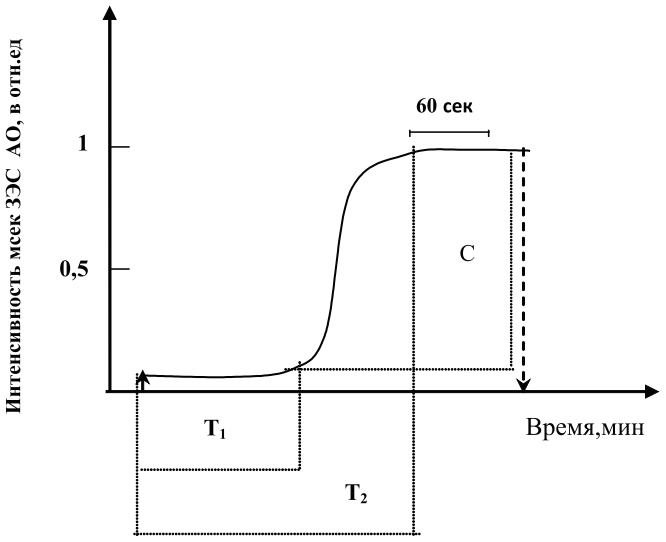


Рис. 1. Кинетика мсек-ЗЭС АО в клетках дрожжей. Плотность клеток в суспензии 108 кл на мл, концентрация АО 10–5 М, температура 25 °С. Стрелками указаны моменты включения и выключения возбуждающего света. Т1 – начало появления мсек ЗЭС; Т2 – время достижения стационарного уровня; S − высота стационарного уровня

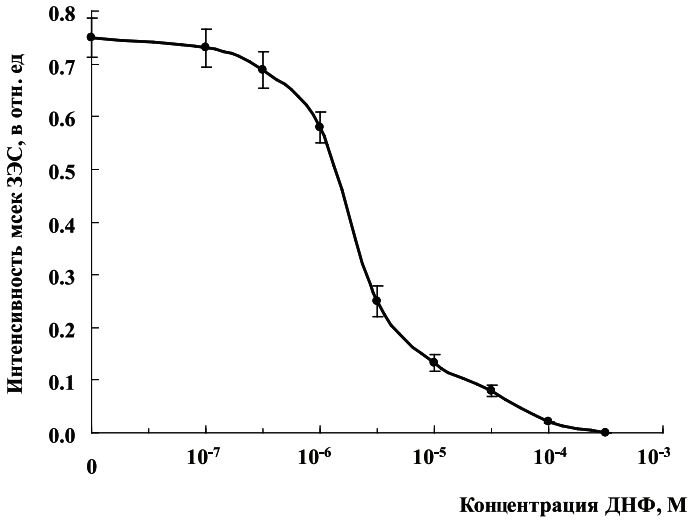


Рис. 2. Зависимость интенсивности мсек-ЗЭС АО в клетке от концентрации ДНФ. Остальные условия те же, что на рис. 1. Инкубация клеток с ДНФ 30 минут

Как было показано ранее, оптимальной для выхода мсекЗЭС АО является нейтральная среда (рН–7,0). При кислых и щелочных средах интенсивность свечения падает [6].

В настоящей работе нами также изучено влияние ДНФ на интенсивность мсекЗЭС АО в зависимости от рН среды (рис. 3).

Известно, что ДНФ является слабой кислотой. Для слабых кислот характерно относительно высокая степень диссоциации в нейтральных или близких к ним средах. При низком рН диссоциация снижается. Тем самым при рН 7–6 для ионов ДНФ, имеющих электрический заряд, значительно больше, чем при рН 4–3. Вместе с тем проницаемость клеточной оболочки для ионов значительно ниже, чем для нейтральных молекул. Следовательно, вероятность входа молекул ДНФ в клетку выше при низких значениях рН, чем при нейтральных [9].

Как видно из рис. 3, в клетках инкубированных ДНФ при рН 4–6 интенсивность мсекЗЭС АО значительно ниже, чем в контрольных клетках, не обработанных ДНФ, но находящихся в течение 30 минут при рН 4–6. В клетках дрожжей инкубированных ДНФ при рН 8–9 интенсивность мсек-ЗЭС АО выше, чем при рН4 и рН5. Очевидно значительное снижение интенсивности мсекЗЭС АО в клетках дрожжей при низком рН обусловлено в основном ДНФ.

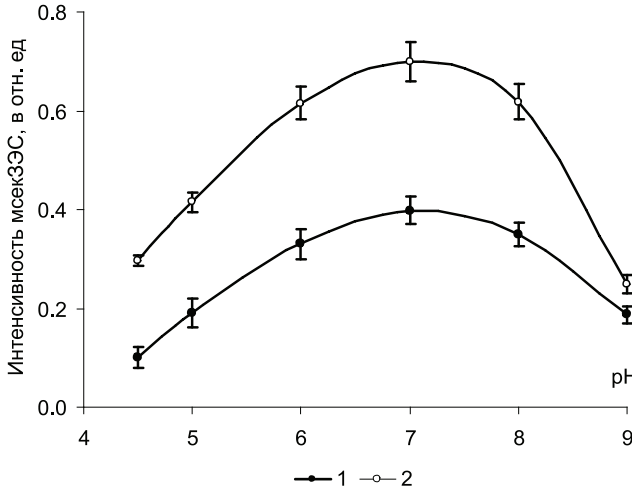


Рис. 3. Зависимость интенсивности мсек-ЗЭ САО в клетке от pH, остальные условия те же, что на рис. 1: 1 – контроль; 2 – клетки, инкубированные ДНФ концентрацией 10–5 М в течение 30 минут

Из представленных данных следует, что при предварительном инкубировании клеток с ДНФ, концентрации которых приводят к снижению интенсивности мсек-ЗЭС АО, соответствуют концентрациям ДНФ как разобщителя окислительного фосфолирования клетки.

На основании полученных данных, можно заключить, что возбуждение мсек-ЗЭС АО в клетках дрожжей наблюдается в живых клетках и этот процесс очень чувствителен к фактором, действующим на интактное состояние клеток. Регистрация мсек-ЗЭС АО в клетках может служить биофизическим методом для оценки реакции клеток на внешние воздействия, свойств, а также для определения различных соединений как разобщителей окислительного фосфолирования.

Список литратуры

1. Исследование влияния на клетки дрожжей амфотерицина в и его аналогов флуоресцентным зондом / Х.Д. Абдуллаев, С.Т. Гумматова, Н.К. Кочарли, Э.К. Алекберли: труды II Международной научной конференции «Ксенобиотики и живые системы. – 2003. – С. 29–32.

2. Абдуллаев Х.Д. Биофизические аспекты устойчивости клеточных систем к стрессовым фактором (на основе исследования спонтанной и индуцированной люминесценции): автореф. дис. ... д-ра. – Баку, 2008. – 45 с.

3. Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды оптические свойства и взаимодействие с мембранами // Итоги науки и техники. Биофизика. – М.: ВИНИТИ, 1979. – т II. – С. 101–188.

4. Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды, в исследовании клеток мембран и липопротеинов. – М.: Наука, 1989. – 274 с.

5. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. – М.: Наука, 1980. – 320 с.

6. Гумматова С.Т. Исследование влияния мембранных модификаторов на клетки дрожжей методом флуоресцентных зондов: автореф. дис. ... канд. – Баку, 2005. – 21 с.

7. Гельман Н.С., Лукоянова М.А. Островский Д.Н. Дыхательный аппарат бактерий. – М.: Наука, 1966. – 200 с.

8. Карнаухов В.Н. Люминесцентный спектральный анализ клетки. – М.: Наука, 1978. – 208 с.

9. Калюжин В.А. Влияние экологически значимых факторов на биокинетические показатели микроорганизмов: автореф. дис. .. д-ра. – Томск, 2010. – 51 с.

10. Мамедов Т.Г., Кочарли Н.К. О замедленной флуоресценции акридинового оранжевого в клетках дрожжей // Вестник БГУ. – 1992. – №1. – С. 18–24.

11. Мусаев Н.А. Исследование влияния температуры и физиологически активных веществ на электрохимические характеристики растительных клеток. – 1980. – 215 с.

12. Морозова Г.И. Флуоресцентные зонды для исследования взаимодействия ксенобиотиков ионов с мембранами живых клеток. – Купавна, 1985. – 289 с.

13. Николе Д.Д. Биоэнергетика. Введение в хемиосмотическую теорию: пер. с англ. – М.: Мир, 1985. – 190 с.

14. Скулачев В.П. Трансформация энергии в биомембранах. – М.: Наука, 1972. – 203 с.

15. Падалко В.И., Леонова И.С., Козиова Е.В. Влияние 2,4-динитрофенола на интенсивность окислительных процессов в печени крыс в длительном эксперименте // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23, № 1. – С. 98–103.

16. Abdullayev K.D., Kocharli N.K. Gummatova S.T. Influtnce of ultra-violet beams and free radikals on the slowed down fluorescence acridin orange in cells of yeast. 4th International Conference on Biological Physics July 30-August 3, 2001, Kyoto International Conference Hall. – Kyoto, Japan. – P. 61.

17. Uptake of the lipophilic cation dibenzyl dimethylammonium (DDA) in to Saccaharomyces cerevisiae. Interaction with the thiamine transport system.Biochimica et biophysica acta 597 / P.W. Barts, Y.A. Hoeberechts, J.A.A. Klassen, G.W.F.H. Borst-Pauwels. – 1980. – C. 125–136.

18. Higher respiratory activity decreases mitochondrial reactive oxygen release and increase life span in Saccharomyces cerevisiae / M.H. Barros, B. Bandy, E.B. Tahara, A.J. Kowaltowski // J. biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 49883–49888.

Рецензенты:

Курбанова И.М., д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории биофизики Института ботаники НАН Азербайджана, г. Баку;

Джафаров Э.С., д.б.н., руководитель лаборатории «Радиобиологии» Института радиационных проблем НАН Азербайджана, г. Баку.

Работа поступила в редакцию 18.10.2011.

УДК 636.22/.28.053.2:636:612.111.7

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У ТЕЛЯТ МОЛОЧНО-РАСТИТЕЛЬНОГО ПИТАНИЯ

Завалишина С.Ю., Медведев И.Н.

Курский институт социального образования (филиал) РГСУ, Курск, e-mail: zsyu@046.ru

У здоровых телят молочно-растительного питания симментальской и черно-пестрой пород при нормальном содержании количества тромбоцитов в кровотоке отмечается небольшое достоверное усиление агрегационной функции кровяных пластинок с отдельными индукторами и их сочетаниями. Уровень тромбоцитов-дискоцитов в крови за фазу молочно-растительного питания несколько сокращался. При этом количество диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов в кровотоке нарастало. Механизмами усиления агрегационной активности тромбоцитов у телят в фазе молочно-растительного питания являются повышение в их кровяных пластинках интенсивности обмена эндогенной арахидоновой кислоты, увеличение содержания аденозинтрифосфота, аденозиндифосфата, актина и миозина.

Ключевые слова: телята, фаза молочно-растительного питания, ранний онтогенез, тромбоциты, перекисное окисление липидов

FUNCTIONAL STATE PLATELET HEMOSTASIS CALF MILK PLANT-FOOD

Zavalishina S.Y., Medvedev I.N.

Kursk Institute of social education (branch of the institute RSSU (Russian State Social University)), Kursk, e-mail: zsyu@046.ru

In healthy calves, dairy and vegetable supply Simmental and Black Pied breeds with normal platelets in the bloodstream has been a slight gain significant aggregative function of platelets with separate inductors and combinations thereof. The level of platelets in the blood-diskotsitov phase for milk plant supply decreased somewhat. In this case, the number of disco-echinocytes, spherocytes, sphero-echinocytes and bipolar forms of platelets in the blood increased. Mechanisms of amplification of platelet aggregation activity in calves in dairy-phase power plants are increasing in their blood platelets metabolic rate of endogenous arachidonic acid, increase in adenozintrifosfota, adenosine diphosphate, actin and myosin.

Keywords: calves, dairy and vegetable phase, early ontogeny, platelets, lipid peroxidation

Важной составляющей благополучного становления гомеостаза растущего организма, несомненно, является адекватное генетической программе и средовым влияниям развитие системы тромбоцитарного гемостаза, которая в значительной степени контролирует жидкостные свойства крови, определяя тем самым микрореологию в растущих тканях и достаточность притока к ним O_2 и питательных веществ. Большое значение для организма продуктивных животных, в т.ч. телят, имеет фаза молочно-растительного питания, в ходе которой происходит адаптация к приему растительных кормов, что знаменуется дальнейшим становлением функционирования внутренних органов [2] и неизбежной динамикой функциональной активности тромбоцитарного гемостаза. Именно от его адекватной активности зависит микроциркуляция в тканях телят в этот период жизни и полнота адаптации к изменяющимся условиям кормления. В этой связи имеет большое практическое значение оценка особенностей тромбоцитарной активности у здоровых телят, являющихся физиологически зрелыми и не имеющими отклонений от гомеостаза внутренней среды в целом и системы крови в частности, что может в последующем послужить возрастными нормативами [3].

Цель исследования – оценить функциональные свойства тромбоцитов у здоровых телят в фазу молочно-растительного питания.

Материалы и методы исследования

Обследованы 36 здоровых телят молочно-растительного питания черно-пестрой и симментальской пород, оценка учитываемых показателей у которых проводилась 5 раз: на 31, 45, 60, 75 и 90 сутки. Способность тромбоцитов к агрегации (АТ) оценивали визуально по А.С. Шитиковой [5] с применением индукторов АДФ ($0{,}5\cdot10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл), ристомицина (0,8 мг/мл), адреналина ($5{,}0\cdot10^{-6}$ М), а также сочетания АДФ + адреналин, АДФ + коллаген, коллаген + адреналин, АДФ+тромбин, АДФ + коллаген + адреналин, АДФ + тромбин + адреналин, АДФ + коллаген + тромбин + адреналин в аналогичных концентрациях в плазме, богатой тромбоцитами со стандартизированным количеством кровяных пластинок ($200\cdot10^9$ тромбоцитов).

Косвенное определение активности обмена арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах и ферментов, его осуществляющих (циклооксигеназы (ЦО), и тромбоксансинтетазы (ТС)) велось с применением трех проб переноса по Ермолаевой Т.А. и соавт. [1] путем регистрации АТ на фотоэлектроколориметре.

Количественное содержание в кровяных пластинках АТФ и АДФ, выраженность их секреторной способности под действием коллагена, содержание в них актина и миозина оценивали по Ермолаевой Т.А. и соавт. [1]. Внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов (ВАТ) регистрировали при помощи

фазовоконтрастного микроскопа по Шитиковой А.С. и соавт. [6]. Полученные результаты обработаны критерием (td) Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение

Оценка активности тромбоцитов у здоровых телят в течение фазы молочно-растительного питания показала ее достоверное пиковое усиление к 45 суткам жизни при сохранении содержания количества тромбоцитов в кровотоке животных в границах нормы.

Так, у телят к 45 суткам жизни время развития АТ под влиянием коллагена сократилось до 22,4 ± 0,07 с., удлиняясь к концу фазы до 28,2 ± 0,05 с. Аналогичная динамика АТ отмечена под влиянием АДФ и ристомицина. Несколько замедленно развивалась тромбиновая и адреналиновая АТ, также удлиняясь к концу фазы молочно-растительного питания. Аналогичная динамика выявлена и на фоне всех испытанных сочетаний индукторов– АТ нарастала к 45 суткам жизни для АДФ + адреналин на 15,3%, для АДФ+коллаген на 19,4%, для адреналин + коллаген на 32,4%, для АДФ + тромбин на 29,1%, для АДФ + коллаген + адреналин на 25,1%, для АДФ + тромбин + адреналин на 30,2%, для АДФ + коллаген + тромбин + адреналин на 31,2%, в последующем приближаясь к времени развития АТ в начале фазы.

В течение фазы молочно-растительного питания у телят отмечен эпизод пикового нарастания содержания свободно циркулирующих малых и больших агрегатов тромбоцитов к первым суткам жизни, которое в последующем постепенно понижалось к концу фазы практически до уровня в ее начале. Аналогичную динамику испытывало у телят данного возраста и количество тромбоцитов, вовлеченных в процесс агрегатообразования.

Видным механизмом реализации установленной динамики агрегационной активности тромбоцитов, регистрированной in vitro и in vivo, у телят в течение фазы молочно-растительного питания является динамика активности метаболизма в них АА. О ней косвенно можно было судить по АТ в простой пробе переноса (на 90 сутки жизни 32,7 ± 0,08%). Выявленная динамика метаболизма АА в кровяных пластинках здоровых телят молочно-растительного питания была возможна в результате кратковременного повышения активности обоих ферментов ее превращения в тромбоцитах – ЦО и ТС к 45 суткам жизни на 11,3% и 19,5% соответственно. При этом, к концу фазы восстановление АТ в коллаген-аспириновой пробе, косвенно оценивающей активность ЦО в тромбоцитах, составляло уже 81,5 ± 0,04%, а восстановление АТ в коллаген-имидазольной пробе, позволяющей косвенно определить состояние ТС в кровяных пластинках, также понижалось до 42,3 ± 0,05%, выходя на уровень, свойственный для начала фазы – 79,6 ± 0,03 и 40,5 ± 0,12% соответственно.

У здоровых телят в начале фазы отмечено невысокое содержание АТФ и АДФ в тромбоцитах, которое к 45 суткам жизни повышалось на 4,8 и 3,9% до значений 5,89 ± 0,05 и 3,67 ± 0,04 мкмоль/10^9 тромбоцитов соответственно с последующим ослаблением до уровня исхода. При этом, уровень их секреции из тромбоцитов также пиково возрастал на 45 сутки до 46,5 ± 0,03 и 51,8 ± 0,11%, понижаясь к 90 суткам жизни до величин, сходных с таковыми, на 30 сутки (36,0 ± 0,05 и 45,0 ± 0,03 мкмоль/10^9 тромбоцитов соответственно).

Количественное содержание актина и миозина на 31 сутки составляло 32,2 ± 0,16 и 14,6 ± 0,12% к общему белку в тромбоците, повышаясь к 45 суткам до 37,2 ± 0,05 и 16,7 ± 0,07% к общему белку в тромбоците, понижаясь к 90 суткам до величин, близких к исходу.

Выявленная динамика активности кровяных пластинок у здоровых телят молочно-растительного питания обеспечивается возрастными изменениями функциональных особенностей их отдельных механизмов, определяя во многом необходимые микрореологические свойства тромбоцитов и, следовательно, микроциркуляцию в тканях растущего животного [3]. С учетом данных обстоятельств оценка активности тромбоцитарного гемостаза и механизмов его реализации у здоровых телят молочно-растительного питания имеет большую актуальность. В результате проведенных исследований выяснено усиление адгезивной способности тромбоцитов у здоровых телят к середине молочно-растительного питания, что во многом определяется увеличением в эти сроки выработки в их сосудах фактора Виллебранда (FW) – кофактора адгезии тромбоцитов с последующим ее ослаблением к концу фазы. Эпизод усиления выработки FW у телят молочно-растительного питания определен на основе пикового ускорения динамики агрегации тромбоцитов с ристомицином к середине фазы, который по способности влиять на тромбоциты сходен с субэндотелиальными структурами сосудов. Вероятно, подъем концентрации FW в крови сочетается с увеличением на поверхности тромбоцитов числа рецепторов к нему, что позволяет формировать «ось

адгезии»: коллаген – FW – GPIв, обеспечивая усиление реакции кровяных пластинок на индуктор. Пиковое возрастание АТ со всеми испытанными индукторами и их сочетаниями к середине фазы определялось адаптивным повышением у телят в этом возрасте количества рецепторов к ним на мембранах кровяных пластинок.

Агрегационная активность тромбоцитов у здоровых телят молочно-растительного питания

Показатели агрегации тромбоцитов	Фаза молочно-растительного питания, $n = 36$ M ± m					Средние значения, $n = 36$ M ± m
	31 сут жизни	45 сут жизни	60 сут жизни	75 сут жизни	90 сут жизни	
АДФ, с	39,0 ± 0,16	32,1 ± 0,05 $p < 0,01$	33,6 ± 0,04 $p < 0,05$	35,8 ± 0,08 $p < 0,05$	38,0 ± 0,06 $p < 0,05$	35,7 ± 0,08
Коллаген, с	28,7 ± 0,12	22,4 ± 0,07 $p < 0,01$	24,5 ± 0,09 $p < 0,05$	26,8 ± 0,11 $p < 0,05$	28,2 ± 0,05 $p < 0,05$	26,1 ± 0,09
Тромбин, с	53,0 ± 0,07	46,3 ± 0,03 $p < 0,01$	48,1 ± 0,10 $p < 0,05$	49,6 ± 0,05 $p < 0,05$	51,9 ± 0,12 $p < 0,05$	49,8 ± 0,07
Ристомицин, с	46,6 ± 0,02	42,1 ± 0,10 $p < 0,01$	43,4 ± 0,12 $p < 0,05$	44,3 ± 0,05 $p < 0,05$	45,8 ± 0,16 $p < 0,05$	44,4 ± 0,09
H_2O_2, с	40,1 ± 0,03	35,0 ± 0,05 $p < 0,01$	36,8 ± 0,06 $p < 0,05$	38,0 ± 0,12 $p < 0,05$	39,5 ± 0,14 $p < 0,05$	37,9 ± 0,08
Адреналин, с	96,3 ± 0,09	88,3 ± 0,08 $p < 0,01$	89,8 ± 0,07 $p < 0,05$	91,3 ± 0,09 $p < 0,05$	94,0 ± 0,15 $p < 0,05$	91,9 ± 0,10
АДФ + адреналин, с	35,3 ± 0,11	30,6 ± 0,03 $p < 0,01$	32,0 ± 0,16 $p < 0,05$	33,3 ± 0,05 $p < 0,05$	34,8 ± 0,08 $p < 0,05$	33,2 ± 0,09
АДФ + коллаген, с	26,4 ± 0,07	22,1 ± 0,06 $p < 0,01$	23,4 ± 0,07 $p < 0,05$	24,6 ± 0,09 $p < 0,05$	25,8 ± 0,10 $p < 0,05$	24,5 ± 0,08
Адреналин + коллаген, с	29,8 ± 0,06	22,5 ± 0,08 $p < 0,01$	23,6 ± 0,13 $p < 0,05$	25,3 ± 0,11 $p < 0,05$	27,5 ± 0,07 $p < 0,05$	25,7 ± 0,09
АДФ + тромбин, с	26,2 ± 0,05	20,3 ± 0,03 $p < 0,01$	22,1 ± 0,11 $p < 0,05$	23,6 ± 0,15 $p < 0,05$	25,2 ± 0,06 $p < 0,05$	23,5 ± 0,08
АДФ + коллаген + адреналин, с	21,4 ± 0,08	17,1 ± 0,07 $p < 0,01$	18,4 ± 0,04 $p < 0,05$	19,5 ± 0,03 $p < 0,05$	20,6 ± 0,09 $p < 0,05$	19,4 ± 0,06
АДФ + тромбин + адреналин, с	22,0 ± 0,06	16,9 ± 0,02 $p < 0,01$	17,8 ± 0,08 $p < 0,05$	19,2 ± 0,05 $p < 0,05$	20,7 ± 0,07 $p < 0,05$	19,3 ± 0,06
АДФ + коллаген + тромбин + адреналин, с	18,5 ± 0,03	14,1 ± 0,04 $p < 0,01$	15,3 ± 0,06 $p < 0,05$	16,5 ± 0,01 $p < 0,05$	17,7 ± 0,04 $p < 0,05$	16,4 ± 0,04
Число тромбоцитов в агрегатах, °	5,5 ± 0,04	6,2 ± 0,07 $p < 0,01$	5,9 ± 0,03 $p < 0,01$	5,7 ± 0,05 $p < 0,05$	5,6 ± 0,06 $p < 0,05$	5,8 ± 0,05
Число малых агрегатов по 2-3 тромбоцита, на 100 свободно лежащих тромбоцитов	4,2 ± 0,03	6,5 ± 0,04 $p < 0,01$	6,0 ± 0,08 $p < 0,01$	5,4 ± 0,04 $p < 0,01$	4,9 ± 0,02 $p < 0,01$	5,4 ± 0,04
Число средних и больших агрегатов, 4 и более тромбоцита, на 100 свободно лежащих тромбоцитов	0,15 ± 0,03	0,24 ± 0,02 $p < 0,01$	0,19 ± 0,04 $p < 0,01$	0,18 ± 0,03 $p < 0,05$	0,16 ± 0,02 $p < 0,05$	0,18 ± 0,03

Условные обозначения: p – достоверность возрастной динамики показателей.

Оценка АТ с несколькими индукторами агрегации позволила считать, что у этих животных отмечается их взаимопотенциирующий эффект, в физиологических условиях усиливающий АТ. Применение сочетаний индукторов агрегации тромбоцитов способно в определенной мере повторять внутрисосудистые условия у растущих телят, давая возможность оценить АТ в условиях, свойственных для реального кровотока.

Количество свободно циркулирующих агрегатов различного размера в крови телят в начале фазы было невелико, также пиково усиливаясь в ее середине, что сочеталось с аналогичной динамикой числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты. В основе за-

регистрированного усиления агрегативной способности кровяных пластинок у телят к середине фазы молочно-растительного питания, кроме нарастания числа рецепторов на мембране, лежит пиковое нарастание активности внутритромбоцитарных механизмов реализации их гемостатических функций – кратковременное усиление с последующим ослаблением тромбоксанообразования, актино- и миозинообразования, содержания в них и выраженности секреции АТФ и АДФ.

Можно думать, что установленные закономерности тромбоцитарной активности у здоровых телят в фазу молочно-растительного питания обусловливаются реакцией организма на поступление растительных кормов, являясь необходимым элементом его адаптации.

Список литературы

1. Ермолаева Т.А. Программа клинико-лабораторного обследования больных тромбоцитопатиями / Т.А. Ермолаева, О.Г. Головина, Т.В. Морозова – СПб., 1992. – 25 с.

2. Лысов В.Ф. Физиология молодняка сельскохозяйственных животных. – Казань, 1977.– С. 62.

3. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю. Активность тромбоцитарного гемостаза у здоровых новорожденных телят // Доклады РАСХН. – 2011. – №5. – С. 32–34.

4. Шабалов Н.П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного / Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов, Н.Н. Шабалова // Педиатрия. – 2000. – №3. – С. 84–91.

5. Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов // Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний; под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. – СПб., 1999. – С. 49–53.

6. Шитикова А.С. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике / А.С. Шитикова, Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. // Клиническая и лабораторная диагностика. – 1997. – № 2. – С. 23–35.

Рецензенты:

Смахтин М.Ю., д.б.н., профессор кафедры нормальной физиологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск;

Фурман Ю.В., д.б.н., профессор, декан факультета социальной работы, педагогики и психологии Курского института социального образования (филиал) РГСУ, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 24.10.2011.

УДК 630*0.434

ПОЖАРОУСТОЙЧИВОСТЬ ПОДРОСТА СОСНЫ И ЛИСТВЕННИЦЫ

[1]Матвеев А.М., [2]Матвеева Т.А.

[1]ФАУ «Институт повышения квалификации руководящих работников и специалистов лесного хозяйства Сибири и Дальнего Востока», Дивногорск, e-mail: info@ipklh.ru;

[2]ГОУ ВПО «Сибирский государственный технологический университет», Красноярск

Анализируются особенности огневого воздействия на предварительное лесовозобновление в сосново-лиственничных ценозах Восточного Саяна. Дана сравнительная оценка огнестойкости подроста светлохвойных пород при его относительно равномерном расположении в пространстве, когда отсутствуют эффекты обособлений растений в контуры различной величины, и в биогруппах. Установлена зависимость величины отпада молодых особей сосны и лиственницы от толщины коры в нижней части ствола как основного защитного средства против теплового воздействия при низовых устойчивых пожарах. Представленные параметры толщины коры обеих пород объясняют большую сохранность соснового подроста после пожаров средней силы, по сравнению с лиственничным.

Ключевые слова: Восточный Саян, сосново-лиственничные ценозы, пожары, отпад подроста

THE FIRE STABILITY OF UNDERGROWTH OF PINE AND LARCH

[1]Matveev A.M., [2]Matveeva T.A.

[1]Institute of improvement of professional skill of executives and experts of a forestry of Siberia and the Far East, Divnogorsk, e-mail: info@ipklh.ru;

[2]The Siberian state technological university, Krasnoyarsk

Features fire influences on preliminary reforestation in pine-larch cenosis of East Sayan are analyzed. The comparative estimation of fire resistance undergrowth of light-coniferous species is given at its rather uniform arrangement in space when there are no effects of isolations of plants in contours of various sizes, and in biogroups. Dependence of size attrition young individuals of a pine and a larch from thickness of a bark in the bottom part of a trunk as basic protective means against thermal influence is established at local steady fires. The submitted parameters of thickness of a bark of both breeds explain the big safety pine attrition after fires of average force, in comparison with larch.

Keywords: Eastern Sayan, larch cenosis, forest fires, attrition of undergrowth

Одним из главных природных качеств растительных ценозов, характеризующих их жизненную стратегию, является способность к самовоспроизводству после губительных внешних влияний. К деструктивным экологическим факторам, разносторонне трансформирующим лесные экосистемы и определяющим условия формирования растительности и среды ее обитания, относятся пожары. Разрушая древостой, подлесок и уничтожая напочвенный покров, огонь многократно усиливает неоднородность природных комплексов. Такое разнообразие факторов среды в пространстве способствует образованию растительных сообществ, имеющих неодинаковую историю заселения лесной площади, своеобразный облик, видовой состав, структуру.

Лесовозобновительный процесс на гарях тесно связан с наличием уцелевшего после огневого воздействия молодого поколения древесных пород. При этом важна не только численность, но также качество и жизнеспособность подроста, способного в перспективе заменить материнский древостой и эффективно выполнять средозащитные и средообразующие функции. Гари светлохвойных лесов зачастую зарастают травами и последующее восстановление лесообразующих пород крайне слабо. Период лесовосстановления может растянуться на неопределенно долгий срок. В связи с этим состояние подроста после огневого воздействия имеет важное экологическое и лесоводственное значение.

Цель исследований – изучение влияния пожаров на состояние естественного возобновления сосны обыкновенной и лиственницы сибирской в насаждениях разнотравной группы типов леса. В задачи исследований входило установление огнестойкости подроста светлохвойных пород, роли толщины коры и пространственного размещения растений в сохранности дочернего поколения древостоя.

Материалы и методы исследований

Подрост характеризуется более низкой устойчивостью к неблагоприятным факторам, чем взрослые особи. Проведенные нами исследования [4] показали, что сопротивляемость пирогенному травмированию определяется морфометрическими параметрами растений. Вместе с тем подрост сосны и лиственницы, обладая рядом схожих биоэкологических характеристик, имеет и отличительные особенности, определяющие пожароустойчивость растительных ценозов.

Обзор публикаций по вопросу устойчивости сосны и лиственницы к тепловому воздействию [5] позволяет утверждать, что выявленные различия связа-

ны как с биологическими особенностями этих пород, так и с определенными различиями их видовой экологии. Последнее более всего проявляется, когда исследования проводят в древостоях, произрастающих в характерных для конкретного вида условиях, где данный вид имеет хорошее физиологическое состояние и жизнеспособность. Естественно, что и сосна, и лиственница, занимая свойственные им экотопы, проявляют высокую устойчивость против неблагоприятных внешних явлений, в том числе и пирогенного фактора. И наоборот, если лесорастительная среда в меньшей степени соответствует биологии древесной породы, потенциальные возможности выживания снижаются. В подобных обстоятельствах важным фактором защиты подроста выступает толщина коры у оснований стволиков.

Мы попытались оценить огнестойкость подроста светлохвойных пород при его относительно свободном расположении на площади, а также в биогруппах. Работы проводили в Манско-Канском лесорастительном округе Восточно-Саянской провинции. Объектами изучения служили участки леса, пройденные пожаром, и беспожарные насаждения, где закладывали контрольные пробные площади. Точное местонахождение полигона и его подробная характеристика приведены нами ранее [5].

Лесоводственное и геоботаническое описание фитоценозов, все учетные работы осуществляли согласно общепринятым методикам [1, 9]. При оценке возобновления принимался во внимание лишь жизнеспособный подрост, без явных признаков отмирания и сильных форм угнетения. Подрост, утративший островершинность кроны, имеющий слабое охвоение или сильное искривление стволов, не учитывался.

Работы выполняли на 25 учетных площадках размером 2×2 м, размещаемых на пробных площадях равномерно. Наблюдения проводили за подростом высотой 3,5–4 м, крона которого не пострадала от огня. При перечете растений определяли их высоту, диаметр, величину штамба (высота от поверхности земли до кроны). Толщину коры у шейки корня и на высоте 0,3 м, являющуюся одним из признаков огнестойкости древесных пород, замеряли микрометром у 15 моделей. Ориентируясь по направлениям сторон света, на одном растении брали четыре образца коры на каждом уровне. Силу пожара на пройденной огнем территории устанавливали по средней высоте нагара на стволах [3].

Пожар произошел в насаждении, где эдификаторную роль выполняют обе породы – состав древостоя 6С4Л+Б. Древостой характеризуется следующими средними показателями: возраст – 154 года, высота – 24,7 м, диаметр – 29,3 см. Класс бонитета – III, полнота древостоя – 0,58, запас древесины – 236 м^3/га. Местоположение полигона ровное. В подросте доминируют сосна и лиственница, его густота составляет около 5 тыс. экз./га. Подлесок редкий из акации желтой и спиреи средней. В напочвенном покрове – разнотравье.

Пожар низовой средней силы, по форме – устойчивый, выгорела большая часть подстилки. Загорание случилось в Манском лесхозе (ныне лесничество) в первых числах мая 2004 г., в период набухания почек. Лиственница во время пожара не имела ассимиляционного аппарата, который отличается повышенной чувствительностью к термическому воздействию; у сосны не было молодых побегов, также в первую очередь страдающих от внешних возмущающих явлений.

Результаты исследования и их обсуждение

В связи с тем, что во время пожара кроны растений не имели непосредственного контакта с пламенем и лишь у отдельных экземпляров пострадали нижние ветки в результате ожога их восходящими газовыми потоками, можно предположить, что послепожарная жизнеспособность подроста во многом определяется защитными свойствами коры в нижней части ствола. Морфометрические параметры лиственницы и сосны, от которых более всего зависит выживаемость молодых растений после пирогенного воздействия, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Морфометрические показатели подроста

Порода	Средние		Высота (м) от поверхности земли до кроны	Толщина коры (мм) на высоте, м	
	высота, м	диаметр, ($D_{1,3}$), см		0	0,3
Лиственница	3,9 ± 0,22	3,0 ± 0,30	1,5 ± 0,11	6,1 ± 0,33	4,2 ± 0,29
Сосна	3,8 ± 0,24	3,2 ± 0,32	1,6 ± 0,10	8,2 ± 0,48	6,0 ± 0,35

Статистическая обработка материалов показала недостоверность различия величины штамба у сосны и лиственницы, в то же время толщина коры, как у основания ствола, так и на высоте 0,3 м от поверхности земли у этих пород существенно отличается.

Проведенный спустя две недели после пожара осмотр молодых деревьев не выявил явных признаков их гибели. Все деревья, судя по их морфологическому состоянию, не получили летальных ожогов кроны – после пожара почки у обеих пород распустились, и они вступили в фазу роста. В данном случае термическое воздействие не превысило пределы естественной тепловой выносливости кроны, и потому достаточно большая величина штамба в этих обстоятельствах явилась фактором, способствующим сохранности растений.

Следует отметить, что фазы развертывания хвои лиственницы и роста побегов сосны у отдельных экземпляров отличались динамикой, но, как показал осенний учет, это связано с тепловым поражением лу-

бяных тканей ствола. В замедлении роста проявляется адаптация растений к внешним возмущающим факторам – снижение скорости ростовых реакций повышает устойчивость организма к негативным экзогенным воздействиям [10]. Видимая депрессия роста обусловлена перестройкой физиолого-биохимических процессов в растительных организмах, направленных на преодоление стрессовой ситуации и поддержание жизнедеятельности конкретных особей [8].

Подрост, получивший в результате пожара обратимые нарушения обмена веществ, вырабатывает защитные приспособительные реакции и впоследствии может полностью восстановиться. Как показали наши наблюдения [4], в первые послепожарные годы его рост существенно ослабляется. Прирост апикального и латеральных побегов у поврежденных экземпляров снижается в 3–7 раз по сравнению с контролем. Растения, у которых при действии высоких температур на живые ткани наступили необратимые нарушения метаболизма, начинают отмирать, и этот процесс растягивается на несколько лет [2].

Толщину коры мы определяли для оценки защитного потенциала древесных пород, свидетельствующего об устойчивости подроста к термическому воздействию при низовых устойчивых пожарах. Основные статистические показатели толщины коры лиственницы и сосны на двух уровнях измерения приведены в табл. 2.

Таблица 2

Статистические показатели толщины коры

Порода	Высота измерения, м	Статистические показатели					
		среднее значение, мм	ошибка среднего, мм	стандартное отклонение, мм	коэффициент варьирования, %	показатель точности, %	достоверность ср. значения
Лиственница	0	6,1	0,33	1,3	21	5,4	18
	0,3	4,2	0,29	0,9	21	6,9	14
Сосна	0	8,2	0,48	1,5	18	5,8	17
	0,3	6,0	0,35	1,2	20	5,8	17

Коэффициент варьирования признака составил 18–21%, что характеризует его изменчивость как значительную (до 20% включительно) и большую – 21%. Полученные величины достоверны, так как во всех случаях индекс достоверности больше критерия t на 5% уровне значимости.

Осенний учет первого послепожарного года выявил наметившуюся дифференциацию отпада подроста: погибло 24% лиственницы и 16% сосны. На третий год отпад увеличился, и возросло отличие его по породам – 66 и 45% у лиственницы и сосны соответственно. Сохранность сосны более чем на 20% превысила сохранность лиственницы.

Вследствие биологических особенностей светлохвойных пород, нижние ветки у лиственницы и сосны, произрастающих под пологом леса либо в густых биогруппах, быстро отмирают, и протяженность штамба возрастает. За счет этого защитный потенциал с возрастом повышается, и огнестойкость в большей степени будет зависеть от защищенности проводящих тканей. При пожаре нижняя часть ствола более всего подвергается действию низового огня, и именно толщина коры будет определять огнестойкость растения.

Исследования показали, что в случае, когда элиминация молодого поколения, равномерно размещенного на площади, определяется повреждением лубяных тканей ствола, сильнее страдает от огня лиственница. Это свидетельство того, что жизнедеятельность растительных клеток зависит от защитных свойств покровных тканей. В данной ситуации толерантность к тепловому фактору лиственницы, обладающей меньшей толщиной коры, снижается. Кроме того, кора лиственницы отличается ярко выраженной слоистостью, что негативно сказывается на ее теплозащитных свойствах [6].

Мы не обнаружили в литературных источниках экспериментальных данных, свидетельствующих о неодинаковой устойчивости луба к действию высоких температур, у разных древесных пород. Однако допускается [2], что существенных различий нет, поскольку реакции близкородственных тканей на воздействие повреждающих агентов одинаковы. Послепожарная выживаемость дерева детерминирована, прежде всего, термоустойчивостью растительных клеток и тканей.

Наблюдения за подростом в биогруппах выявили различную повреждаемость его огнем. Установлено, что пожароустойчивость молодых особей зависит и от характера размещения их на площади. Лиственница значительно устойчивее, когда она обособлена в контуры различной величины – огонь повреждает периферийную часть куртины, середина же ее сохраняется. У сосны при выраженной хорологической мозаичности

в виде сгущений деревьев, постпирогенная выживаемость ниже, что обусловлено характером напочвенных горючих материалов. Это связано с неодинаковым влиянием пород на среду обитания и различным спектром структурных и физико-химических параметров хвои и ее опада [7].

Выводы

По результатам проведенных исследований, представляющих не только теоретический интерес, но и имеющих существенное практическое значение, можно сделать следующие выводы. Одним из факторов, определяющих послепожарное состояние подроста светлохвойных пород, является толщина коры в нижней части ствола. Огнестойкость молодого поколения зависит не только от его морфометрических параметров, но и характера размещения на площади.

Проиллюстрированные фактическими материалами особенности устойчивости естественного возобновления светлохвойных пород к огневому воздействию необходимо учитывать при разработке оптимального пожароуправления в лесах изучаемого региона, обеспечивающего сохранение коренной природной среды, динамику и направленность сукцессионных процессов.

Список литературы

1. Анучин Н.П. Лесная таксация. – М.: Лесная промышленность, 1971. – 512 с.

2. Гирс Г.И. Физиология ослабленного дерева. – Новосибирск: Наука, 1982. – 256 с.

3. Курбатский Н.П. Техника и тактика тушения лесных пожаров. – М.: Гослесбумиздат, 1962. – 154 с.

4. Матвеева Т.А. Влияние пожаров на предварительное лесовозобновление в лиственничных ценозах Восточного Саяна // Хвойные бореальной зоны. – 2008. – Т. XXV, № 1-2. – С. 58–61.

5. Матвеева Т.А., Матвеев А.М. Пожары в горных лесах средней и южной тайги. – Красноярск: ДарМа, 2008. – 213 с.

6. Поздняков Л. К. Даурская лиственница. – М.: Наука, 1975. – 296 с.

7. Степень Р.А., Сухинин А.И., Хребтов Б.А. Значение летучих выделений хвойных при обнаружении и во время лесных пожаров // Лесные пожары и их последствия. – Красноярск: ИЛиД СО АН СССР, 1985. – С. 22–30.

8. Судачкова Н.Е., Милютина И.Л., Семенова Г.П. Интразональная вариабельность метаболизма и морфогенеза хвойных по Енисейскому меридиану как аналог реакции леса на глобальные изменения климата // Структурно-функциональная организация и динамика лесов: сб. ст. Всерос. конф. – Красноярск, 2004. – С. 208–210.

9. Сукачев В.Н., Зонн С.В. Методические указания к изучению типов леса. – М.: АН СССР, 1961. – 144 с.

10. Якушкина Н. И. Физиология растений. – М.: Просвещение, 1993. – 335 с.

Рецензенты:

Иванова Г.А., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории лесной пирологии Института леса им. В.Н. Сукачева СО РАН, г. Красноярск;

Шишикин А.С., д.б.н., зам. директора по науке Института леса им. В.Н. Сукачева СО РАН, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 27.10.2011.

УДК 581.55 (571.56)

СУКЦЕССИИ РАСТИТЕЛЬНОСТИ НА ТЕХНОГЕННЫХ ЛАНДШАФТАХ ЯКУТИИ

Миронова С.И.

Научно-исследовательский институт прикладной экологии Севера Северо-Восточного федерального университета, Якутск, e-mail: mironova47@mail.ru

Представлены результаты исследований отвалов карьера «Айхал» (Западная Якутия). Отвалы пустых пород представляют собой высокие с крутыми откосами «горы», сложенные в результате добычи алмазов. Возраст их достигает до 50 лет, но до сих пор они остаются голыми без растительности. В результате изучения растительности на отвалах разного возраста получены серийные сообщества из видового пула естественной растительности. С целью прогноза восстановительного процесса разработаны техногенные сукцессионные системы (ТСС) для данного региона.

Ключевые слова: сукцессия, техногенная растительность, техногенные сукцессионные системы, бета-разнообразие

THE SUCCESSION OF VEGETATION IN THE MAN-CAUSED LANDSCAPES OF YAKUTIA

Mironova S.I.

Scientific-research institute of applied ecology of the North of the North-Eastern federal university, Yakutsk, e-mail: mironova47@mail.ru

Results of researches of sailings of an open-cast mine of «Ajhal» (the Western Yakutia) are presented. Sailings of dead rocks represent high «mountains» with the abrupt slopes, combined as a result of extraction of diamonds. The age reaches them till 50 years, but till now they remain naked without vegetation. As a result of vegetation studying on sailings of different age serial communities from a specific pool of natural vegetation are received. For the purpose of the forecast of regenerative process are developed technogenic succession systems (TSS) for the given region.

Keywords: succession, technogenic vegetation, technogenic succession of the system, beta-diversity

При открытой добыче полезных ископаемых в первую очередь уничтожению подвергается почвенно-растительный покров, снятие которого оказывает прямое воздействие на всю окружающую среду. Негативные проявления техногенеза особенно усиливаются в условиях криолитозоны, т.е. в зоне распространения многолетнемерзлых пород.

Растительность Якутии развивается в условиях резко континентального климата и при недостатке влаги. Доминирующими растительными типами являются лиственничные леса, выполняющие климаторегулирующую, почвозащитную и водоохранную функцию, а также используются как источник продуктов питания, лекарственного сырья, как среды обитания пушных и копытных промысловых животных, зверей и птиц, и имеют рекреационное и общественно-гигиеническое значение.

Следует отметить, что нерациональное, одностороннее использование лесных ресурсов и полное или частичное отчуждение их при разработке месторождений полезных ископаемых приводят к их техногенной трансформации.

Целью исследования является изучение процессов восстановления растительности на техногенных ландшафтах.

По геоботаническому районированию территория относится к Оленекскому округу Северо-Западной северотаежной подпровинции подзоны северо-таежных лесов.

Естественные леса представлены сухими голубично-лишайниковыми лиственничными редколесьями, развивающиеся на долеритах, а также голубично- и багульниково-моховыми лиственничными редкостойными лесами на туфогенных породах. Древостои сильно разрежены, образуют низкосомкнутый полог или практически не образуют такового (сомкнутость от 0,1 до 0,3, реже – 0,4). Средняя высота не превышает 8 (6–10) м, диаметр – 8–10 см. Бонитет Vб.

Материалы и методы исследований

Исследования проводились на отвалах пустых пород карьера «Айхал» Мирнинского района Республики Саха (Якутия). Растительность на отвалах формируется по типу первичной сукцессии, т.е. развитие экосистемы от нулевого состояния [7].

Отвалы расположены близко от поселка Айхал. Поверхность отвалов сильно уплотнена техникой, что препятствует росту и развитию растительности (рисунок).

Поверхность отвалов чаще выравнивается до 50%, другая часть остается невыровненной и состоит из крупно-глыбистых пород. По классификации природно-техногенных ландшафтов отвалы относятся к крупно-карьерно-отвальным формам рельефа.

Общий вид отвалов

Грунты имеют маломощный профиль, в морфологическом строении они однородны и не дифференцируются на четко выраженные слои. Реакция среды чаще слабо- и сильнощелочная, грунты бедны биогенными элементами – незначительное содержание подвижного фосфора.

Растительность отвалов находится на начальной стадии сукцессионного развития (Миронова, 2000). Лишены растительности более свежие высокие отвалы и их откосы, а также промышленные площадки, где проведено частичное выравнивание поверхности (технический этап рекультивации) и привело к сильному уплотнению грунта, который препятствует закреплению семян и росту растений.

Результаты исследования и их обсуждение

К сукцессионной системе (СС) относятся все серийные и климаксовые сообщества одного природного региона. И.Б. Кучеров [3] для отражения всего многообразия антропогенных изменений удачно использовал понятие сукцессионные системы, которое было предложено С.М. Разумовским [6].

Мы полагаем, что в районах интенсивных техногенных нарушений к понятию СС целесообразно добавить эпитет «техногенная», т.к. естественные сукцессии, протекающие в этих районах, буквально тонут в антропогенных влияниях. Поэтому в нашей работе использовано понятие *техногенной сукцессионной системы (ТСС)* как совокупности серийных сообществ, формирующейся в пределах природно-техногенного ландшафта, т.е. как части общей сукцессионной системы [5]. Несмотря на существующие публикации [8, 2], количественные подходы к характеристике биоразнообразия развиты еще недостаточно.

Отвалы по характеру субстрата (отвалы пустых пород карьеров и рудников и грубообломочных материнских пород и дражные отвалы из осадочных пород более мелкого состава) и по уровню расположения (верхний и нижний) условно подразделены нами на подсистемы.

При анализе структуры сукцессионной системы мы использовали показатель бета-разнообразия (разнообразия сообществ), предложенный Р. Уиттекером. Он оценивается количественно – по числу полусмен (half change, HC, см. [4]) видового состава на ординационной оси или качественно – по числу синтаксонов. Последний метод считается более простым и универсальным. При оценке числа полусмен выявляется разнообразие растительности только по одной оси, а при синтаксономической оценке – всего экологического гиперпространства. Кроме того, между начальными и конечными стадиями сукцессии обнаруживается большое сходство и потому бета-разнообразие, выраженное в полусменах, составляет 0,7–0,8.

Нами бета- разнообразие оценивалось по количеству низших единиц, т.е. сообществами или вариантами ассоциаций. Если внутри ассоциации или субассоциации варианты не выделялись, то за низшие единицы принимались субассоциации или ассоциации.

В таблице приведены результаты анализа бета-разнообразия для верхнего уровня карьерных отвалов.

Изменение бета-разнообразия ТСС на верхнем уровне карьерных отвалов

Синтаксоны	Стадии сукцессии, возраст отвалов				
	I	II	III	IV	V
Д.с. Chenopodium album + Artemisia jacutica. [Artemisietea]		++			
Д.с. Polygonum aviculare + Artemisia		++			
Д.с. Hordeum jubatum +Artemisia jacutica.		++			
Chamerio-Hordeetum jubati v.Chenopodium album		++	+++	++	+
Д.с. Rubus sachalinensis + Chamerion angust. [Epilobietea.]		+	++	++	+
Puccinellio-Hordeetum typicum v.Chenopodium album		+	++	++	+
Chamerio-Hordeetum jubati typicum v.Artemisia mongolica.			+	++	++
Chamerio-Hordeetum jubati typicum			+	+	++
Puccinellio-Hordeetum jubati typicum			+	+	+++
Puccinellio-Hordeetum typicum v. Elymus kronokensis				+	++
Д.с. Salix viminalis + Chamerion angustifolium [Epilobietea]				+	++
Д.с. Betula fruticosa + Chamerion angustifolium [Epilobietea]					+
Бета-разнообразие		6	6	8	9

Обозначения: Б.с. – базальные сообщества; Д.с. – дериватные сообщества; +++ – преобладание; ++ – площадь не менее 30%; + – площадь незначительна.

На карьерных отвалах заселение видов безранговых сообществ начинается после 10 лет, т.е. во II стадии. Процесс самозарастания особенно замедляется на сильно уплотненных бульдозерами поверхностях. Сначала появляются дериватные сообщества Artemisietea jacuticae. Через 5–10 лет они вытесняются сообществами Chamerio-Hordeetum, Puccinellio-Hordeetum, а на богатых мелкоземом отвалах вскрышных пород – базальным сообществом Rubus sachalinensis + Chamerion angustifolium [Epilobietea]. На III стадии сукцессии (10–15 лет) вышеуказанные сообщества становятся преобладающими, а сообщества класса Artemisietea jacuticae постепенно вытесняются и исчезают. На более уплотненных и засоленных участках появляются сообщества варианта Chenopodium album ассоциаций Chamerio-Hordeetum, Puccinellio-Hordeetum, которые полностью завоевывают техногенные ландшафты на IV–V стадиях сукцессии.

На менее уплотненных и засоленных участках и на склонах вскрыши произрастают сообщества варианта Elymus kronokensis ассоциации Puccinellio-Hordeetum. Дериватные сообщества Salix viminalis + Chamerion angustifolium [Epilobietea] и Betula fruticosa + Chamerion angustifolium [Epilobietea] заметно появляются только к IV-V стадиям сукцессии (к 15–20 годам) и то на богатых мелкоземом и вскрышными породами субстратах. Количество сообществ (бета-разнообразие) на ТСС ЗВП доходит до 6 на II–III стадиях сукцессии и до 9 на V стадии сукцессии.

На нижних уровнях карьерных отвалов сукцессионный процесс протекает быстрее, чем на верхних уровнях в зависимости от степени и скорости накопления мелкозема и осадков. Здесь в субстрате преобладают пустые материнские породы крупных размеров и не велика степень приживаемости попавших извне семян растений. Количество сообществ на данных отвалах меньше, чем на верхнем уровне и постепенно растет от 4 до 6–7 по стадиям сукцессии.

Благодаря более благоприятным природным условиям, чем на отвалах карьеров, сукцессия на верхних уровнях дражных отвалов россыпных месторождений алмазов протекает по иному. В отличие от описанного выше варианта ТСС, на дражных отвалах нет растительных сообществ класса [Artemisietea]. Сукцессия начинается внедрением видов сообществ Chamerio-Hordeetum (var. Chenopodium – Caardus crispus – typica) и Puccinellio-Hordeetum (var. Chenopodium album). По склонам и вскрышам отвалов, где накапливается мелкозем, формируются дериватные сообщества Elytrigia repens + Chamerion angustifolium [Epilobietea]. На III стадии сукцессии вышеописанные сообщества перестают доминировать и вытесняются более устойчивыми сообществами Chamerio-Hordeetum (var. Chamomilla suaveolens) и Puccinellio-Hordeetum (var. typica – Elymus kronokensis). Постепенно исчезают сообщества, появившиеся на ранних стадиях сукцессии. Наблюдается формирование ранних луговых сообществ (Chamomillo-Hordeetum), а также древесной и кустарниковой растительности (Д.с. Salix viminalis + Chamerion angustifolium [Epilobietea], Betula fruticosa + Chamerion angustifolium [Epilobietea]), хотя их полное установление

не отмечается и до настоящего времени (к 20–30 годам). Бета-разнообразие увеличивается с 6 на II стадии сукцессии и до 9–10 на III и IV стадиях, а затем падает до 7 на V стадии сукцессии.

На нижних уровнях дражных полигонов (между отвалами) формирование растительных сообществ идет еще быстрее, чем при вышеописанных вариантах ТСС. Ускорение происходит за счет близости естественной пойменной растительности, окружающей отвалы (остатки лугов и прибрежные леса) и накопления осадков и мелкого субстрата в микропонижениях. Благодаря этим же факторам, увеличивается число сообществ. В отличие от других вариантов ТСС здесь единичные виды растений появляются в первые годы, хотя формирование более устойчивых сообществ происходит только через 5–6 лет после отсыпки. На данном варианте ТСС самое большое и устойчивое во времени бета-разнообразие, которое по стадиям сукцессии постепенно увеличивается от 7 до 10–11.

Таким образом, бета-разнообразие во всех подсистемах увеличивается в средних стадиях сукцессии, а затем в зависимости от интенсивности вторичного техногенного пресса у одних подсистем (НП) остается на одном уровне, а у других или поднимаются вверх (ВП и НД) или сокращаются (ВД). Неустойчивость растительности отвалов ко вторичным антропогенным влияниям позволяет сформулировать важную рекомендацию для содействия процессам самозарастания отвалов: следует не допускать влияния факторов, которые способны нарушать растительность.

Выводы

Полученные результаты позволяют заключить, что на исследованной территории нарушение не привело к образованию совершенно новых типов синантропной растительности, а была представлена лишь серийными сообществами из видового пула естественной растительности. Это дало возможность спрогнозировать восстановительный процесс и построить техногенные сукцессионные системы (ТСС).

Работа выполнена при поддержке Министерства образования РФ в рамках комплексного проекта №1239д-10/4-1 Создание комплексной экологически безопасной технологии добычи и переработки алмазоносных руд в условиях Севера 4.1. Разработка и внедрение эффективного способа биологической рекультивации земель, нарушенных при добыче алмазов в условиях Крайнего Севера.

Список литературы

1. Биологическое разнообразие: подходы к изучению и сохранению // Материалы конф. БИН и ЗИН РАН 14-15.2 и 14-15.5 1990. – Л. (СПб), 1992.

2. Биологическое разнообразие лесных экосистем. – М., 1995. – 356 с.

3. Кучеров И.Б. О принципе дополнительности в геоботанике: методологические предпосылки возникновения комплементарных подходов к изучению растительности // Журн. общ. биол. – 1995. – Т. 56, №4. – С. 486–505.

4. Миркин Б.М. Словарь понятий и терминов современной фитоценологии / Б.М. Б.М. Миркин, Г.С. Розенберг, Л.Г. Наумова. – М.: Наука, 1989. – 228 с.

5. Миронова, С.И. Техногенные сукцессионные системы растительности Якутии. – Новосибирск: Наука, 2000. – 150 с.

6. Разумовский С.М. Закономерности динамики биоценозов. – М.: Наука, 1981. – 232 с.

7. Сукцессии и биологический круговорот / А.А. Тетлянова, Н.А. Афанасьев, Н.Б. Наумова и др. – Новосибирск: ВО «Наука», 1993. – 157 с.

8. Whittaker R.H. Communities and ecosistems. – N.Y.: MacMillan, 1975. – 385 p.

Рецензенты:

Чересов М.М., д.б.н., ведущий научный сотрудник Учреждения российской академии наук «Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН», г. Якутск;

Карпов Н.С., д.б.н., главный научный сотрудник Учреждения российской «академии наук Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН», г. Якутск.

Работа поступила в редакцию 10.10.2011.

УДК 618.12-007.274-084-092.4.615.37

СОСТОЯНИЕ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ «МЕЗОГЕЛЯ» И «КУПРЕНИЛА» В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

[1]Ефременков А.М., [2]Николаев С.Б., [1]Липатов В.А., [1]Конопля А.И.

[1]ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Курск, e-mail: kurskmed@mail.ru;

[2]БМУ «Курская областная клиническая больница», Курск, e-mail: nsb-kursk@yandex.ru

Целью исследования было изучение иммуномодулирующих эффектов различных схем применения «Мезогеля» и «Купренила» при моделировании спаечного процесса в брюшной полости. У экспериментальных животных исследовались показатели гуморального иммунного ответа и гиперчувствительности замедленного типа на 7 и 14 сутки после операции. Установлено, что включение в схему профилактики спаечной болезни «Купренила» позволило предотвратить или уменьшить выраженность иммунодефицитного состояния при развитии спаечного процесса и применении «Мезогеля». Наибольшей иммуностимулирующей активности удалось достичь при внутрибрюшинном введении «Купренила» в сочетании с «Мезогелем».

Ключевые слова: спаечная болезнь, иммунодефицит, иммунокоррекция, «Купренил», «Мезогель»

INFLUENCE OF «MESOGEL» AND «CUPRENYL» ON THE CONDITION OF ADAPTIVE IMMUNITY AT EXPERIMENTAL ADHESIVE PROCESS IN THE ABDOMINAL CAVITY

[1]Efremenkov A.M., [2]Nikolaev S.B., [1]Lipatov V.A., [1]Konoplya A.I.

[1]Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: kurskmed@mail.ru;

[2]Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk, e-mail: nsb-kursk@yandex.ru

The aim of the research was to study immunomodulating effects of various schemes of application of «Mezogel» and «Cuprenyl» at the modeling of an adhesive process in the abdominal cavity. At experimental animals the indicators of a humoral immune answer and delayed type hypersensitivity for 7 and 14 days after operation were investigated. It is established that including in the scheme of preventive maintenance of an adhesive disease of «Cuprenyl», has allowed to prevent or reduce expression immunodeficiency at the development of the adhesive process and «Mesogel» application. The greatest immunepotentiating activity was observed at the intraperitoneal introduction of «Cuprenyl» in a combination with «Mesogel».

Keywords: an adhesive disease, an immunodeficiency, an immunocorrection, «Cuprenyl», «Mesogel»

Увеличение количества оперативных вмешательств на органах брюшной полости и растущее число спаечных осложнений сохраняет актуальной проблему предупреждения образования послеоперационных спаек. Предложенные многочисленные методы профилактики спаечной болезни брюшины позволяют получать антиадгезивный эффект в 20–65 % случаев [5].

Одной из причин спайкообразования считается механическое повреждение мезотелия брюшины, а также ее иммунное воспаление и инфицирование. Имеющиеся литературные данные о состоянии иммунной реактивности и роли иммунитета в патогенезе спаечного процесса немногочисленны и неоднозначны по своим выводам [2, 5].

Одним из современных направлений профилактики спаечной болезни являются средства, обладающие барьерным действием, способные разобщать десерозированные поверхности на время, необходимое для их ремезотелизации. Единственным отечественным антиспаечным средством барьерного действия, разрешенным для клинического применения, является средство «Мезогель» (ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург). Перспективным направлением профилактики образования спаек также является использование препаратов, способных подавлять синтез коллагена. Одним из таких препаратов является D-пеницилламин («Купренил», TEVA KUTNO, S.A. (Польша)). Имеются единичные сообщения о возможности использования «Купренила» для профилактики и лечения спаечного процесса брюшной полости (СПБП) в клинической практике [3] и эксперименте [6[.

Оба указанных препарата обладают также собственной иммуномодулирующей активностью, что немаловажно, если учитывать иммунный компонент патогенеза спайкообразования. При этом их влияние на показатели адаптивного иммунитета в процессе развития спаечной болезни при монотерапии и совместном применении раннее не исследовалось, а немногочисленные литературные данные свидетельствуют об их иммуносупрессирующих свойствах [4, 9].

Таким образом, целью работы было изучение иммуномодулирующих эффектов изолированного и совместного применения препаратов «Мезогель» (М) и «Купренил» (К), при различных способах введения последнего, в условиях экспериментального моделирования СПБП.

Материалы и методы исследования

Работа проводилась на крысах Wistar массой 180–200 г. Операции и все манипуляции с животными проводились с использованием общего обезболивания при соблюдении принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986) и правил лабораторной практики РФ (Приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.). Спаечный процесс в брюшной полости моделировался асептическим травматическим способом: брюшина вентральной стенки после предварительной гидравлической препаровки с помощью 3 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия, отсепаровывалась и иссекалась на площади 1 см^2. Слепая кишка на всей поверхности подвергалась скарификации до появления на ее поверхности «кровавой росы».

Способы, дозировки и кратность введения препаратов экспериментальным животным представлены в табл. 1. Перерасчет доз с человека (средний вес 70 кг) на животных – белых крыс производился в сторону увеличения в 5,9 раза.

Таблица 1

Препараты, дозировки, способы и кратность введения крысам со СПБП

№ п/п	Группа животных	Вводимые препараты	Доза	Способ введения	Кратность введения
1	Здоровые животные	-	-	-	-
2	СПБП	-	-	-	-
3	СПБП	Физиологический раствор NaCl	10,7 мл/кг	Внутрибрюшинно интраоперационно	Однократно
4	СПБП	«Мезогель»	10,7 мл/кг	Внутрибрюшинно интраоперационно	Однократно
5	СПБП	«Купренил»	160 мг/кг	Внутрижелудочно	Ежедневно до забоя каждые 24 часа
6	СПБП	Физиологический раствор NaCl	10,7 мл/кг	Внутрибрюшинно интраоперационно	Однократно
		«Купренил»	160 мг/кг	Внутрижелудочно	Ежедневно до забоя каждые 24 часа
7	СПБП	Физиологический раствор NaCl	10,7 мл/кг	Внутрибрюшинно интраоперационно	Однократно
		«Купренил»	160 мг/кг	Внутрибрюшинно интраоперационно	Однократно
8	СПБП	«Мезогель»	10,7 мл/кг	Внутрибрюшинно интраоперационно	Однократно
		«Купренил»	160 мг/кг	Внутрижелудочно	Ежедневно до забоя каждые 24 часа
9	СПБП	«Мезогель»	10,7 мл/кг	Внутрибрюшинно интраоперационно	Однократно
		«Купренил»	160 мг/кг	Внутрибрюшинно интраоперационно	Однократно

Крыс иммунизировали однократным внутрибрюшинным введением эритроцитов барана на 2 и 9-е сутки после моделирования СПБП. О выраженности гуморального иммунного ответа (ГИО) на эритроциты барана (ЭБ) судили по количеству антителообразующих клеток (АОК) [8] в селезенке на пятые сутки после иммунизации. О выраженности гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на эритроциты барана судили по разнице масс регионарного и контрлатерального подколенных лимфатических узлов (РМ) и по разнице количества в них кариоцитов (РК) через сутки после введения разрешающей дозы ЭБ [7]. Животные выводились из эксперимента путем передозировки наркоза на 7 и 14-е сутки.

Статистическую обработку результатов исследования проводили путем вычисления средней арифметической и ошибки средней. Достоверность статистических различий средних арифметических величин оценивалась с использованием критериев Стьюдента с поправкой Бонферрони и Крускала–Уоллиса. Нормальность распределения проверялась критерием Шапиро–Уилка. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Важнейшую роль в обеспечении противоинфекционного иммунитета и предупреждении развития гнойных осложнений играет ГИО. Формирующаяся клеточная память позволяет в короткие сроки при повторном контакте с бактериальным агентом элиминировать его из организма. В связи с этим первым этапом работы стала оценка влияния «Мезогеля» и «Купренила» на формирование ГИО у интактных животных и у крыс с экспериментальным СПБП.

У животных со СПБП супрессируется формирование ГИО, о чем свидетельству-

ет снижение иммунных АОК в селезенке животных со СПБП к 7 суткам эксперимента в 2 раза, а к 14 – в 3,2. Аналогичные изменения ГИО выявлены у крыс со СПБП при плацебо-контроле с физиологическим раствором. Внутрибрюшинное введение «Мезогеля» животным со СПБП не предотвращало на 7-е сутки, а к 14 ослабляло развитие иммуносупрессии (табл. 2). «Купренил» у животных со СПБП при внутрижелудочном введении (без или одновременно с физиологическим раствором в брюшную полость) нормализовал количество АОК к 14 суткам эксперимента. Использование внутрибрюшинного введения «Купренила» совместно с физиологическим раствором при СПБП позволило к 7 суткам достоверно увеличить количество иммунных АОК в селезенке, а к 14 суткам – нормализовать данный показатель ГИО. Сочетанное внутрижелудочное введение «Купренила» и внутрибрюшинное «Мезогеля» нормализовало иммунную реактивность на ЭБ к 14 суткам. Полной нормализации формирования ГИО, индуцированного ЭБ, удалось достичь на всех сроках исследования у животных со СПБП только при сочетанном внутрибрюшинном применении «Мезогеля» и «Купренила» (табл. 2).

Таблица 2

Формирование ГИО на ЭБ у крыс со СПБП после введения «Мезогеля» и «Купренила»

№ п/п	Группа животных	АОК	
		Сутки после моделирования СПБП	
		7	14
1	Здоровые	8,9 ± 0,21	
2	Моделирование СПБП	4,43 ± 0,11*1	2,8 ± 0,09*1
3	СПБП + физраствор в брюшную полость	3,91 ± 0,42*1	2,91 ± 0,1*1
4	СПБП + М	4,22 ± 0,23*1	3,38 ± 0,12*1
5	СПБП + К внутрижелудочно	4,47 ± 0,13*1	8,72 ± 0,25*2-4
6	СПБП + физраствор в брюшную полость + К внутрижелудочно	4,52 ± 0,22*1	8,09 ± 0,24*2-4
7	СПБП + физраствор и К в брюшную полость	6,1 ± 0,33*1-6	8,31 ± 0,47*2-4
8	СПБП+М+К внутрижелудочно	4,58 ± 0,31*1,7	9,01 ± 0,53*2-4
9	СПБП+М+К в брюшную полость	8,53 ± 0,97*2-8	8,36 ± 0,68*2-4

Примечание: здесь и в табл. 3: 1. * – $p < 0,05$; 2. – цифра рядом со звездочкой указывает на группу, по отношению к которой различия достоверны; 2. – $p < 0,05$ по сравнению с 7 сутками.

ГИО тесно связан с развитием реакции гиперчувствительности замедленного типа, однако, эти процессы отличаются по свойствам основных видов обусловливающих их клеток и цитокинов, которые эти клетки выделяют. Исходя из этого, следующей задачей стало изучение влияния «Мезогеля» и «Купренила» на формирование клеточной формы иммунной реактивности на ЭБ у здоровых животных и в условиях СПБП.

У животных со СПБП установлено угнетение формирования ГЗТ на 7, с последующей нормализацией на 14 день эксперимента. Внутрибрюшинное интраоперационное введение «Мезогеля» животным со СПБП достоверно еще больше снижало показатели ГЗТ на всех сроках наблюдения (табл. 3). Изолированное внутрижелудочное введение «Купренила» (или совместно с внутрибрюшинным интраоперационным введением физиологического раствора) не влияло на сниженные показатели клеточной формы иммунитета к 7 суткам и нормализовало показатели РМ и РК к 14 дню наблюдения. Локальное введение «Купренила» и физиологического раствора животным со СПБП нормализовало исследуемые показатели ГЗТ к 7 суткам эксперимента. Внутрижелудочное введение «Купренила» в сочетании с аппликацией «Мезогеля» на брюшину при моделировании СПБП уменьшало супрессирующие эффекты последнего в отношении показателей ГЗТ на всех сроках наблюдения (достоверно больше к 14 суткам), однако не позволяло их полностью корригировать. Нормализация формирования ГЗТ наблюдалась только при внутрибрюшинном введении «Купренила» и «Мезогеля» у животных со СПБП (см. табл. 3).

Таким образом, развитие послеоперационного спаечного процесса в брюшной полости сопровождается угнетением формирования адаптивного иммунитета. При этом наиболее выраженная супрессия ГИО происходит к 14 суткам, а ГЗТ к 7 дню эксперимента. В основе вторичного иммунодефицита при моделировании СПБП, конечно, непосредственно лежит сама опе-

рационная травма. Разница во времени ингибирования развития ГИО и ГЗТ, по-видимому, объясняется отсутствием альтернативных механизмов активации ГИО. Без нормальной трехклеточной ассоциации (макрофаг или нейтрофил, Т-хелпер второго типа – В-клетка – плазмоцит) нет достаточного синтеза антител. Мобилизация пула нейтрофилов в зону асептического воспаления в брюшной полости к концу первой недели операционной травмы [4] уменьшает количество «свободных» антигенпредставляющих клеток и соответственно угнетает развитие ГИО, которое манифестирует к 14 дню. Клеточный иммунитет способен активироваться другими клетками, поэтому пик его угнетения более ранний.

Таблица 3

Развитие ГЗТ на ЭБ у крыс со СПБП после введения «Мезогеля» и «Купренила»

№ п/п	Группа животных	Сутки после моделирования СПБП			
		7		14	
		РМ	РК	РМ	РК
1	Здоровые	РМ – 3,04 ± 0,12 РК – 1,98 ± 0,07			
2	Моделирование СПБП	2,12 ± 0,06*1	1,6 ± 0,03*1	2,98 ± 0,11	1,87 ± 0,11
3	СПБП + физраствор в брюшную полость	2,22 ± 0,09*1	1,54 ± 0,04*1	2,8 ± 0,14	1,91 ± 0,12
4	СПБП + М	1,09 ± 0,05*1-3	1,04 ± 0,04*1-3	1,98 ± 0,13*1-3	1,03 ± 0,11*1-3
5	СПБП + К внутрижелудочно	2,0 ± 0,13*1,4	1,58 ± 0,09*1,4	2,89 ± 0,13*4	1,8 ± 0,11*4
6	СПБП + физраствор в брюшную полость + К внутрижелудочно	2,11 ± 09*1,4	1,49 ± 0,08*1,4	2,76 ± 0,11*4	1,79 ± 0,09*4
7	СПБП + физраствор и К в брюшную полость	2,8 ± 0,14*2-6	1,77 ± 0,1*2-6	2,87 ± 0,17*4	1,93 ± 0,14*4
8	СПБП + М + К внутрижелудочно	2,02 ± 0,14*1,4-7	1,41 ± 0,12*1,4-7	2,34 ± 0,11*1-7	1,36 ± 0,09*1-7
9	СПБП + М + К в брюшную полость	3,01 ± 0,08*2-6,8	2,0 ± 0,05*2-6,8	3,1 ± 0,18*4,8	2,11 ± 0,13*4,8

Подтверждение наших данных об угнетении адаптивного иммунного ответа под влиянием «Мезогеля» при моделировании СПБП [2] можно объяснить коллоидно-осмотическими свойства самого геля. Создавая вязкую субстанцию в брюшной полости, с одной стороны, он тормозит процесс диффузии биологически активных веществ, в том числе медиаторов воспаления и хемоаттрактантов, что приводит к нарушению нормального межклеточного взаимодействия, а с другой, создавая «барьер», он сам по себе препятствует межклеточному контакту.

Таким образом, нами подтверждены основополагающие моменты изменения адаптивного иммунитета при спайкообразовании в брюшной полости: супрессия ГИО, ГЗТ на ЭБ, усугубляющаяся при профилактическом введении «Мезогеля» [2]. Исходя из этого, следующим этапом стала попытка коррекции выявленных нарушений «Купренилом», который обладает не только иммунотропной активностью, но и способен влиять на регенераторные процессы в брюшной полости и увеличивать эффективность противоспаечной терапии [3].

Из литературных данных известно об иммуносупрессорных свойствах «Купренила»: подавление Т-хелперной функции лимфоцитов, торможение хемотаксиса нейтрофилов [9]. Однако нами установлено, что в условиях иммуносупресии, индуцированной СПБП и усугубляющейся применением «Мезогеля», «Купренил» способен частично восстанавливать нарушенную иммунную реактивность при внутрижелудочном введении и полностью нормализовать исследуемые показатели ГИО и ГЗТ при локальном внутрибрюшинном введении. Возможно в основе иммуномодулирующего влияния «Купренила» могут лежать два фактора: снижение активности асептического воспаления в брюшной полости за счет торможения процессов спайкообразования и вовлечения в процесс антигенпрезентирующих клеток – нейтрофилов и макрофагов, а также инверсия иммуносупрессирующих свойств препарата на стимулирующие при взаимодействии с модифицированными эритроцитами. Возможности такой инверсной иммуномодуляции, например, некоторыми антибиотиками обсуждаются в литературе [1]. В качестве модификаторов эритроцитов может выступать как сам спаечный процесс, так и применение «Мезогеля». Неодинаковая выраженность иммуномодулирующего эффекта «Купренила» при внутрижелудочном и внутрибрюшинном способах введения препарата может объясняться различным соотношением конкурирующих

механизмов реализации супрессирующих и стимулирующих эффектов данного препарата в этих схемах лечения. Большая курсовая доза препарата при внутрижелудочном введении, по-видимому, за счет первичной иммуносупрессорной активности, не позволяет полностью реализоваться инверсной иммуностимуляции, которую мы наблюдали в части экспериментов с однократным внутрибрюшинным введением «Купренила».

Таким образом:

1. Включение в схему профилактики спаечного процесса брюшной полости «Купренила» позволяет предотвратить или уменьшить выраженность иммунодефицитного состояния при развитии спаечного процесса и применении «Мезогеля».

2. Наиболее эффективная стимуляция адаптивного иммунитета достигается при внутрибрюшинном применении «Купренила» в сочетании с «Мезогелем», фармакологические схемы с внутрижелудочным введением «Купренила» показали меньшую эффективность.

Список литературы.

1. Братчиков О.И. Иммунометаболическая активность фторхинолонов, иммобилизованных в клеточные носители при токсическом поражении почек в условиях стафилококковой инфекции // Урология. – 2009. – №2. – С. 13–18.

2. Гомон М.С. Динамические изменения иммунологической реактивности при моделированном спаечном процессе в брюшной полости // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, №1. – С. 35–37.

3. Коновалов А.К., Сергеев А.В. Современная методика лечения спаечной болезни у детей // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – Т. 12, №2. – С. 61а–61.

4. Лазаренко В.А. Коррекция нарушений иммунитета при экспериментальном спаечном процессе брюшной полости с использованием дерината и лонгидазы // Человек и его здоровье. – 2010. – №3 – С. 37–43.

5. Станулис А.И. Иммуноферментная терапия в комплексном лечении больных со спаечной болезнью брюшины // Российский аллергологический журнал. – 2007. – №4. – С. 24–27.

6. Стрелков Н.С., Пчеловодова Т.Б., Шадрина Е.А. Влияние купренила на течение спаечного процесса: экспериментальное исследование // Материалы научно-практической конференции детских хирургов, ортопедов-травматологов, анестезиологов-реаниматологов. – Ижевск, 2008. – 176 с.

7. Федосеева В.Н. Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях. – М., 1993. – 319 с.

8. Фримель Г. Иммунологические методы. – М., 1987. – 472 с.

9. Rosada M. Effect of D–penicillamine on the T cell phenotype in scleroderma. Comparison between treated and untreated patients // Clin. Exp. Rheumatol. – 1993. – Vol. 11, №2. – P. 143–148.

Рецензент –

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин ГОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел.

Работа поступила в редакцию 27.10.2011.

УДК 612.181:611.018.74

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ

Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Туровая А.Ю., Богданова Ю.А., Апсалямова С.О., Мерзлякова С.Н.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», Краснодар, e-mail: zanin77@mail.ru

В обзоре рассмотрена проблема физиологических функций эндотелия сосудов. История изучения функций сосудистого эндотелия начата с 1980 года, когда был открыт оксид азота Р. Фуршготом и И. Завадски. В 1998 году была сформирована теоретическая основа для нового направления фундаментальных и клинических исследований – разработки участия эндотелия в патогенезе артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также способов эффективной коррекции его дисфункции. В статье рассмотрены основные работы по физиологической роли эндотелинов, оксида азота, ангиотензина II и других биологически активных эндотелиальных веществ. Очерчен круг проблем, связанных с изучением поврежденного эндотелия, как потенциального маркера развития многочисленных заболеваний.

Ключевые слова: биологически активные вещества, дилататоры, констрикторы, оксид азота, эндотелий

PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS VASCULAR ENDOTHELIUM

Kade A.K., Zanin S.A., Gubareva E.A., Turovaja A.Y., Bogdanova Y.A., Apsalyamova S.O., Merzlyakova S.N.

Kuban state medical university of Ministry of health and social development of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: zanin77@mail.ru

In the review the problem of physiological functions endothelial vessels is considered. The history of studying of functions vascular endothelium is begun since 1980 when has been opened oxidum nitrogenium R. Furshgotom and I. Zavadski's. In 1998 the theoretical basis for a new direction of fundamental and clinical researches – participation working out endothelium in pathogenesis an arterial hypertensia and other cardiovascular diseases, and also ways of effective correction of its dysfunction has been generated. In article the basic works on a physiological role endothelin's, oxidum nitrogenium, angiotensin II and others biologically active endothelial substances are considered. The circle of problems connected with studying damaged endothelium, as potential marker of development of numerous diseases is outlined.

Keywords: biologically active substances, dilatators, constrictors, oxide nitrogen, endothelium

Эндотелий – активный эндокринный орган, самый большой в организме, диффузно рассеянный вместе с сосудами по всем тканям. Эндотелий, по классическому определению гистологов, – однослойный пласт специализированных клеток, выстилающих изнутри все сердечно-сосудистое дерево, весом около 1,8 кг. Один триллион клеток со сложнейшими биохимическими функциями, включающий системы синтеза белков и низкомолекулярных веществ, рецепторы, ионные каналы [1].

Эндотелиоциты синтезируют субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции сосудистого тонуса, артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга. Эндотелий способен реагировать на механическое воздействие протекающей крови, величину давления крови в просвете сосуда и степень напряжения мышечного слоя сосуда. Клетки эндотелия чувствительны к химическим воздействиям, которые могут приводить к повышенной агрегации и адгезии циркулирующих клеток крови, развитию тромбоза, оседанию липидных конгломератов (табл. 1).

Все эндотелиальные факторы делятся на вызывающие сокращение и расслабление мышечного слоя сосудистой стенки (констрикторы и дилятаторы). Основные констрикторы представлены ниже.

Большой эндотелин – неактивный предшественник эндотелина, содержащий 38 аминокислотных остатков, обладает менее выраженной вазоконстрикторной (по сравнению с эндотелином) активностью in vitro. Конечный процессинг большого эндотелина осуществляется при участии эндотелин-превращающего фермента.

Эндотелин (ЭТ). Японский исследователь М. Янагасава и соавт. (1988) описали новый эндотелиальный пептид, активно сокращающий гладкомышечные клетки сосудов. Открытый пептид, названный ЭТ, сразу стал предметом интенсивного изучения. ЭТ– сегодня один из самых популярных в списке биоактивных регуляторов. Это – вещество с наиболее мощной сосудосуживающей активностью образуется в эндотелии. В организме присутствуют

несколько форм пептида, различающихся небольшими нюансами химического строения, но весьма не схожих по локализации в организме и физиологической активности. Синтез ЭТ стимулируют тромбин, адреналин, ангиотензин (АТ), интерлейкины, клеточные ростовые факторы и др. В большинстве случаев ЭТ секретируется из эндотелия «внутрь», к мышечным клеткам, где расположены чувствительные к нему ЕТА-рецепторы. Меньшая часть синтезируемого пептида, взаимодействуя с рецепторами ЕТВ-типа, стимулирует синтез NO. Таким образом, один и тот же фактор регулирует две противоположные сосудистые реакции (констрикцию и дилятацию), реализуемые различными химическими механизмами.

Таблица 1

Факторы, синтезируемые в эндотелии и регулирующие его функцию

Факторы, вызывающие сокращение и расслабление мышечного слоя сосудистой стенки	
Констрикторы	Дилятаторы
Большой эндотелин (бЭТ)	Оксид азота (NO)
Ангиотензин II (АТ II)	Большой эндотелин (бЭТ)
Тромбоксан A_2 (TxA_2)	Простациклин (PGI_2)
Простагландин H_2 (PGH_2)	Эндотелиновый фактор деполяризации (EDHF)
	Ангиотензин I (АТ I)
	Адреномедулин
Факторы прогоагуляционные и антикоагуляционные	
Протромбогенные	Антитромбогенные
Тромбоцитарный фактор роста (ТФРβ)	Оксид азота (NO)
Ингибитор тканевого активатора плазминогена (ИТАП)	Тканевой активатор плазминогена (ТАП)
Фактор Виллебранда (VIII фактор свертывания)	Простациклин (PGI_2)
Ангиотензин IV (АТ IV)	Тромбомодулин
Эндотелин I (ЭТ I)	
Фибронектин	
Тромбоспондин	
Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)	
Факторы, влияющие на рост сосудов и гладкомышечных клеток	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин I (ЭТ I)	Оксид азота (NO)
Ангиотензин II (АТ II)	Простациклин (PGI_2)
Супероксидные радикалы	Натриуретический пептид С
Эндотелиальный фактор роста (ECGF)	Гепариноподобные ингибиторы роста
Факторы провоспалительные и противовоспалительные	
Провоспалительные	Противовоспалительные
Фактор некроза опухоли α (ФНО-α)	Оксид азота (NO)
Супероксидные радикалы	
С-реактивный белок (С-РБ)	

Для ЭТ выявлены подтипы рецепторов, не схожие по клеточной локализации и запускающие «сигнальные» биохимические реакции. Четко прослеживается биологическая закономерность, когда одно и то же вещество, в частности, ЭТ регулирует различные физиологические процессы (табл. 2).

ЭТ – это группа полипептидов, состоящая из трех изомеров (ЭТ-1, ЭТ-2, ЭТ-3), отличающихся некоторыми вариациями и последовательностью расположения аминокислот. Имеется большое сходство между структурой ЭТ и некоторыми нейротоксическими пептидами (яды скорпиона, роющей змеи).

Основной механизм действия всех ЭТ заключается в увеличении содержания в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов ионов кальция, что вызывает:

- стимуляцию всех фаз гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба;
- сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к вазоконстрикции и утолщению стенки сосудов и уменьшению их диаметра.

Таблица 2

Подтипы рецепторов ЭТ: локализация, физиологические эффекты и участие вторичных посредников

Рецептор	Ткань	Эффект	Посредники
ETA	Гладкая мышца сосуда	Констрикция	Фосфолипаза с
ETB2	Гладкая мышца сосуда	Митогенез (пролиферация)	Инозитолфосфат, диаглицерол
ETA	Эндотелий	Высвобождение NO, PGI_2, EDGF	Фосфолипазы C, D, A_2
ETB1	Эндотелий	Высвобождение NO и др. факторы	Аденилат-гуанилатциклазы

Эффекты ЭТ неоднозначны и определяются рядом причин. Наиболее активен изомер – ЭТ-1. Он образуется не только в эндотелии, но и в гладких мышцах сосудов, нейронах, глие, мезенгиальных клетках почек, печени и других органах. Полупериод жизни – 10–20 мин, в плазме крови – 4–7 мин. ЭТ-1 причастен к ряду патологических процессов: инфаркту миокарда, нарушению ритма сердца, легочной и системной гипертезии, атеросклерозу и др. [6, 9].

Поврежденный эндотелий синтезирует большое количество ЭТ, вызывающего вазоконстрикцию [7]. Большие дозы ЭТ приводят к значительным изменениям системной гемодинамики: снижению частоты сердечных сокращений и ударного объема сердца, увеличению на 50% сосудистого сопротивления в большом круге кровообращения и на 130% в малом [7].

Ангиотензин II (AT II) – физиологически активный пептид прогипертензивного действия. Это гормон, образующийся в крови человека при активации ренин-ангиотензиновой системы, участвует в регуляции артериального давления и водно-солевого обмена. Этот гормон вызывает сужение выносящих артериол почечных клубочков [35]. Он увеличивает реабсорбцию в почечных канальцах натрия и воды. AT II суживает артерии и вены, а также стимулирует выработку таких гормонов, как вазопрессин и альдостерон, что приводит к повышению давления. Сосудосуживающая активность AT II определяется его взаимодействием с AT I рецептором [10].

Тромбоксан A_2 (TxA_2) – способствует быстрой агрегации тромбоцитов, увеличивая доступность их рецепторов для фибриногена, чем активирует коагуляцию, вызывает вазоспазм и бронхоспазм. Кроме того, TxA_2 является медиатором в опухолеобразовании, тромбозах и астме. TxA_2 вырабатывается также гладкими мышцами сосудов, тромбоцитами. Одним из факторов, стимулирующих выделение TxA_2, является кальций, который в большом количестве выделяется из тромбоцитов в начале их агрегации. TxA_2 сам увеличивает содержание кальция в цитоплазме тромбоцитов. Кроме того, кальций активирует сократительные белки тромбоцитов, что усиливает их агрегацию и дегрануляцию. Он активирует фосфолипазу А2, превращающую арахидоновую кислоту в простагландины G2, H2 – вазоконстрикторы [7].

Простагландин H2 (PGH2) – обладает ярко выраженной биологической активностью. Он стимулирует агрегацию тромбоцитов и вызывает сокращение гладких мышц с формированием вазоспазма.

Группа веществ под названием дилататоры, представлена следующими биологически активными веществами.

Оксид азота (NO) – это низкомолекулярная и не несущая заряда молекула, способная быстро диффундировать и свободно проникать через плотные клеточные слои и межклеточное пространство. По строению NO содержит неспаренный электрон, имеет высокую химическую активность и легко реагирует со многими клеточными структурами и химическими компонентами, что обусловливает исключительное многообразие ее биологических эффектов. NO способен вызывать различные и даже противоположные эффекты в клетках-мишенях, что зависит от наличия дополнительных факторов: окислительно-восстановительного и пролиферативного статуса и ряда прочих условий. NO влияет на эффекторные системы, контролирующие пролиферацию, апоптоз и дифференцировку клеток, а также на их устойчивость к стрессовым воздействиям. NO выполняет функции посредника в передаче паракринного сигнала. Действие NO вызывает быстрый и относительно кратковременный ответ в клетках-мишенях, обусловленный снижением уровня кальция, а также долговременные эффекты, обусловленные индукцией определенных генов. В клетках-мишенях NO и ее активные производные, такие как пероксинитрит, действуют на белки, содержащие гем, железосерные центры и активные тиолы, также ингибируют железосерные ферменты. Кроме того, NO рассматривают как один из мессенджеров внутри и межклеточной

сигнализации в центральной и периферической нервной системе [3] и рассматривают как регулятор пролиферации лимфоцитов. Эндогенный NO – важный компонент системы регуляции кальциевого гомеостаза в клетках [4] и соответственно активности Ca^{2+}-зависимых протеинкиназ. Образование NO в организме происходит при ферментативном окислении L-аргинина. Синтез NO осуществляется семейством цитохром – P-450-подобных гемопротеинов – NO-синтаз.

По определению ряда исследователей – NO – «двуликий Янус»**:**

• NO как усиливает процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах клеток и липопротеинах сыворотки, так и ингибирует их;

• NO вызывает вазодилятацию, но может вызывать и вазоконстрикцию [2];

• NO индуцирует апоптоз, но оказывает защитный эффект в отношении апоптоза, индуцированного другими агентами;

• NO способен модулировать развитие воспалительной реакции [2] и ингибировать окислительное фосфорилирование в митохондриях и синтез АТФ [5].

Простациклин (PGI2) – образуется преимущественно в эндотелии. Синтез простациклина происходит постоянно. Он подавляет агрегацию тромбоцитов, кроме того, оказывает вазодилятирующее действие за счет стимуляции специфических рецепторов гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к повышению активности в них аденилатциклазы и к увеличению образования в них ЦАМФ.

Эндотелий зависимый гиперполяризующий фактор (EDHF) – по своей структуре он не идентифицирован, как NO или простациклин. EDHF вызывает гиперполяризацию гладкомышечного слоя артериальной стенки и соответственно его релаксацию. G. Edwards и соавт. (1998) было установлено, что EDHF не что иное как K^+, который выделяется эндотелиоцитами в миоэндотелиальное пространство стенки артерии при действии на последнюю адекватного раздражителя. EDHF способен играть важную роль в регуляции артериального давления.

Адреномедулин содержится в сосудистой стенке, обоих предсердиях и желудочках сердца, спинномозговой жидкости. Имеются указания на то, что адреномедулин может синтезироваться легкими и почками. Адреномедулин стимулирует продукцию эндотелием NO, что способствует вазодилятации, расширяет сосуды почек и увеличивает скорость клубочковой фильтрации и диурез, повышает натрийурез, снижает пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствует развитию гипертрофии и ремоделирования миокарда и сосудов, ингибирует синтез альдостерона и ЭТ.

Следующая функция сосудистого эндотелия – *участие в реакциях гемостаза* за счет выделения протромбогенных и антитромбогенных факторов.

Группа протромбогенных факторов представлена следующими агентами.

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) является наиболее хорошо изученным представителем группы белковых факторов роста. PDGF может изменять пролиферативный статус клетки, влияя на интенсивность белкового синтеза, но, не затрагивая при этом усиления транскрипции генов раннего ответа, как c-myc и c-fos. Сами тромбоциты не синтезируют белок. Синтез и процессинг PDGF осуществляется в мегакариоцитах – клетках костного мозга, предшественниках тромбоцитов – и запасается в α-гранулах тромбоцитов. Пока PDGF находится внутри тромбоцитов, он недоступен для других клеток, однако при взаимодействии с тромбином происходит активация тромбоцитов с последующим высвобождением содержимого в сыворотку. Тромбоциты являются главным источником PDGF в организме, но вместе с тем показано, что некоторые другие клетки также могут синтезировать и секретировать этот фактор: это в основном клетки мезенхимального происхождения.

Ингибитор тканевого активатора плазминогена-1 (ИТАП-1) – продуцируется эндотелиоцитами, клетками гладких мышц, мегакариоцитами и мезотелиальными клетками; депонируется в тромбоцитах в неактивной форме и является серпином. Уровень ИТАП-1 в крови регулируется очень точно и возрастает при многих патологических состояниях. Его продукция стимулируется тромбином, трансформирующим фактором роста β, тромбоцитарным фактором роста, ИЛ-1, ФНО-α, инсулиноподобным фактором роста, глюкокортикоидами. Основная функция ИТАП-1 – ограничить фибринолитическую активность местом расположения гемостатической пробки за счет ингибирования ТАП. Это выполняется легко за счет большего содержания его в сосудистой стенке по сравнению с тканевым активатором плазминогена. Таким образом, на месте повреждения активированные тромбоциты выделяют избыточное количество ИТАП-1, предотвращая преждевременный лизис фибрина.

Ингибитор тканевого активатора плазминогена 2 (ИТАП-2) – основной ингибитор урокиназы.

Фактор фон Виллебранда (VIII – vWF) – синтезируется в эндотелии и мегакари-

оцитах; стимулирует начало тромбообразования: способствует прикреплению рецепторов тромбоцитов к коллагену и фибронектину сосудов, усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов. Синтез и выделение этого фактора возрастает под влиянием вазопрессина, при повреждении эндотелия. Поскольку все стрессорные состояния увеличивают выделение вазопрессина, то при стрессах, экстремальных состояниях тромбогенность сосудов возрастает.

АТ II быстро метаболизируется (период полураспада – 12 мин) при участии аминопептидазы А с образованием АТ III и далее под влиянием аминопептидазы N – *ангиотензина IV*, обладающих биологической активностью. АТ IV, предположительно, участвует в регуляции гемостаза, опосредует угнетение клубочковой фильтрации.

Важная роль отводится *фибронектину* – гликопротеиду, состоящему из двух цепей, соединенных дисульфидными связями. Вырабатывается он всеми клетками сосудистой стенки, тромбоцитами. Фибронектин является рецептором для фибринстабилизирующего фактора. Способствует адгезии тромбоцитов, участвуя в образовании белого тромба; связывает гепарин. Присоединяясь к фибрину, фибронектин уплотняет тромб. Под действием фибронектина клетки гладких мышц, эпителиоцитов, фибробластов повышают свою чувствительность к факторам роста, что может вызвать утолщение мышечной стенки сосудов и повышение общего периферического сопротивления сосудов.

Тромбоспондин – гликопротеид, который не только вырабатывается эндотелием сосудов, но находится и в тромбоцитах. Он образует комплексы с коллагеном, гепарином, являясь сильным агрегирующим фактором, опосредующим адгезию тромбоцитов к субэндотелию.

Фактор активации тромбоцитов (ФАТ) – образуется в различных клетках (лейкоциты, эндотелиальные клетки, тучные клетки, нейтрофилы, моноциты, макрофаги, эозинофилы и тромбоциты), относится к веществам с сильным биологическим действием.

ФАТ задействован в патогенезе аллергических реакций немедленного типа. Он стимулирует агрегацию тромбоцитов с последующей активацией фактора XII (фактора Хагемана). Активированный фактор XII, в свою очередь, активирует образование кининов, наибольшее значение из которых имеет брадикинин.

Группа антитромбогенных факторов представлена нижеперечисленными биологически активными веществами.

Тканевой активатор плазминогена (tPA, фактор III, тромбопластин, ТАП) – сериновая протеаза катализирует превращение неактивного профермента плазминогена в активный фермент плазмин и является важным компонентом системы фибринолиза. ТАП является одним из ферментов, наиболее часто вовлекаемых в процессы деструкции базальной мембраны, внеклеточного матрикса и инвазии клеток. Он продуцируется эндотелием и локализован в стенке сосудов. ТАП представляет собой фосфолипопротеин, эндотелиальный активатор, высвобождаемый в кровоток под действием разных стимулов.

Основные функции сводятся к инициации активации внешнего механизма свертывания крови. Он обладает высоким сродством к циркулирующему в крови ф.VII. В присутствии ионов Ca^{2+} ТАП образует комплекс с ф.VII, вызывая его конформационные изменения и превращая последний в сериновую протеиназу ф.VIIa. Возникающий комплекс (ф.VIIa-Т.ф.) превращает ф.X в сериновую протеиназу ф.Xa. Комплекс ТАП-фактор VII способен активировать как фактор X, так и фактор IX, что, в конечном итоге, способствует образованию тромбина.

Тромбомодулин – протеогликан, содержащийся в сосудах и являющийся рецептором для тромбина. Эквимолярный комплекс тромбин-тромбомодулин не вызывает превращения фибриногена в фибрин, ускоряет инактивацию тромбина антитромбином III и активирует протеин С, один из физиологических антикоагулянтов крови (ингибиторов свертывания крови). В комплексе с тромбином тромбомодулин функционирует в качестве кофактора. Связанный с тромбомодулином тромбин в результате изменения конформации активного центра приобретает повышенную чувствительность в отношении инактивации его антитромбином III и полностью теряет способность взаимодействовать с фибриногеном и активировать тромбоциты.

Жидкое состояние крови поддерживается благодаря ее движению, адсорбции факторов свертывания эндотелием и, наконец, благодаря естественным антикоагулянтам. Важнейшие из них – это антитромбин III, протеин С, протеин S и ингибитор внешнего механизма свертывания.

Антитромбин III (АТ III) – нейтрализует активность тромбина и других активированных факторов свертывания крови (фактора XIIa, фактора XIa, фактора Xa и фактора IXa). В отсутствие гепарина комплексирование АТ III с тромбином протекает медленно. При связывании остатков лизина АТ III с гепарином в ее молекуле

происходят конформационные сдвиги, способствующие быстрому взаимодействию реактивного места АТ III с активным центром тромбина. Это свойство гепарина лежит в основе его антикоагулянтного действия. АТ III образует комплексы с активированными факторами свертывания крови, блокируя их действие. Эта реакция в сосудистой стенке и на эндотелиальных клетках ускоряется гепариноподобными молекулами.

Протеин С – синтезируемый в печени витамин-К-зависимый белок, который связывается с тромбомодулином и превращается тромбином в активную протеазу. Взаимодействуя с протеином S, активированный протеин С разрушает фактор Va и фактор VIIIa, прекращая образование фибрина. Активированный протеин С может также стимулировать фибринолиз. Уровень протеина С не столь жестко связан с наклонностью к тромбозам, как уровень АТ III. Кроме того, протеин С стимулирует выделение тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками. Кофактором протеина С служит протеин S.

Протеин S – фактор протромбинового комплекса, кофактор протеина С. Снижение уровня АТ III, протеина С и протеина S или их структурные аномалии ведут к повышению свертываемости крови. Протеин S – витамин К – зависимый одноцепочечный плазменный протеин, является кофактором активированного протеина С, вместе с которым регулирует скорость свертывания крови. Протеин S синтезируется в гепатоцитах, эндотелиальных клетках мегакариоцитах, клетках Лейдинга, а также в клетках мозга. Протеин S функционирует как неэнзиматический кофактор активированного белка С, сериновая протеаза, участвующая в протеолитической деградации факторов Va и VIIIa.

Все факторы, влияющие на рост сосудов и гладкомышечных клеток, делятся на стимуляторы и ингибиторы. Основные стимуляторы представлены ниже.

Ключевой активной формой кислорода является *супероксид анион-радикал ($\bar{O}_2$)*, образующийся при присоединении одного электрона к молекуле кислорода в основном состоянии. $\bar{O}_2$ представляет опасность тем, что способен повреждать белки, содержащие железо-серные кластеры, такие как аконитаза, сукцинатдегидрогеназа и НАДН-убихинон оксидоредуктаза. При кислых значениях pH $\bar{O}_2$ может протонироваться с образованием более реакционноспособного пероксидного радикала. Присоединение двух электронов к молекуле кислорода или одного электрона к $\bar{O}_2$ приводит к образованию H_2O_2, которая является окислителем умеренной силы.

Опасность любых реакционно-активных соединений в значительной степени зависит от их стабильности. Экзогенно возникшие $\bar{O}_2$ могут проникать в клетку и (наряду с эндогенными) участвовать в реакциях, приводящих к различным повреждениям: перекисном окислении ненасыщенных жирных кислот, окислении SH-групп белков, повреждении ДНК и др.

Фактор роста эндотелиальных клеток (beta-Endothelial Cell Growth Factor) – обладает свойствами ростового фактора эндотелиальных клеток. 50% аминокислотной последовательности молекулы ECGF соответствует структуре фактора роста фибробластов (FGF). Оба эти пептида также обнаруживают сходную аффинность к гепарину и ангиогенную активность in vivo. Основной фактор роста фибробластов (bFGF) считается одним из важных индукторов опухолевого ангиогенеза.

Главные ингибиторы роста сосудов и гладкомышечных клеток представлены следующими веществами.

Эндотелиальный натрийуретический пептид С – вырабатывается, главным образом, в эндотелии, но обнаруживается также в миокарде предсердий, желудочков и в почках. Вазоактивным действием обладает CNP, выделяющийся из эндотелиальных клеток и паракринно воздействующий на рецепторы гладкомышечных клеток, вызывая и вазодилятацию. Синтез CNP усиливается в условиях дефицита NO, что имеет компенсаторное значение при развитии артериальной гипертензии и атеросклерозе.

Макроглобулин α2 – это гликопротеин, который относится к α2-глобулинам и представляет собой одну полипептидную цепь с молекулярной массой 725000 кДа. Нейтрализует плазмин, оставшийся неинактивированным после взаимодействия с α2-антиплазмином. Угнетает активность тромбина.

Кофактор II гепарина – гликопротеин, одноцепочечный полипептид с молекулярной массой 65000 кДа. Его концентрация в крови равна 90 мкг/мл. Инактивирует тромбин, образуя с ним комплекс. Реакция значительно ускоряется в присутствии дерматансульфата.

Сосудистый эндотелий также вырабатывает факторы, влияющие на развитие и течение воспаления.

Они делятся на провоспалительные и противовоспалительные. Ниже представлены провоспалительные факторы.

Фактор некроза опухоли-α (ФНО-α, кахектин) – это пироген, во многом дублирует действие ИЛ-1, но кроме того, играет важную роль в патогенезе септического шока,

вызванного грамотрицательными бактериями. Под влиянием ФНО-α резко увеличивается образование макрофагами и нейтрофилами H_2O_2 и других свободных радикалов. При хроническом воспалении ФНО-α активирует катаболические процессы и тем самым способствует развитию кахексии.

Цитотоксическое действие ФНО-α на опухолевую клетку связано с деградацией ДНК и нарушением функционирования митохондрий.

Индикатором *эндотелиальной дисфункции* может служить *С-реактивный белок (С-РБ)*. Накоплено достаточно сведений о взаимосвязи С-РБ с развитием поражений сосудистой стенки и его непосредственном участии в этом процессе. Ввиду этого уровень С-РБ рассматривается сегодня в качестве надежного предиктора осложнений сосудистых заболеваний мозга (инсульт), сердца (инфаркт), периферических сосудистых нарушений. С-РБ опосредует инициальные стадии повреждения сосудистой стенки: активацию эндотелиальных молекул адгезии (ICAM-l, VCAM-l), секрецию хемотаксических и провоспалительных факторов (МСР-1 – хемотаксический для макрофагов белок, ИЛ-6), способствуя привлечению и адгезии иммунных клеток к эндотелию. Об участии С-РБ в повреждении сосудистой стенки свидетельствуют, кроме того, и данные о депозитах С-РБ, обнаруженных в стенках пораженных сосудов при инфаркте миокарда, атеросклерозе, васкулитах.

Основной противовоспалительный фактор – *оксид азота* (его функции представлены выше).

Таким образом, сосудистый эндотелий, находясь на границе между кровью и другими тканями организма, полностью выполняет свои основные функции за счет биологически активных веществ: регуляция параметров гемодинамики, тромборезистентность и участие в процессах гемостаза, участие в воспалении и ангиогенезе.

При нарушении функции или структуры эндотелия резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы, причем часть из них (ренин-ангиотензиновая система) [10] оказывает влияние на всю сердечно-сосудистую систему. При неблагоприятных условиях (гипоксия, нарушения обмена веществ, атеросклероз и т. п.) эндотелий становится инициатором (или модулятором) многих патологических процессов в организме [6, 7, 8, 9].

Список литературы

1. Гомазков О.А. Эндотелий – эндокринное дерево // Nature. – 2000. – № 5.

2. Меньщикова Е.В., Зенков Н.К. Окислительный стресс при воспалении // Успехи соврем. биол. – 1997. – Т. 117. – С. 155–171.

3. Одыванова Л.Р., Сосунов А.А., Гатчев Я. Окись азота (NO) в нервной системе // Успехи соврем. биол. – 1997. – №3. – С. 374–389.

4. Реутов В.П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих // Успехи соврем. биол. – 1995. – № 35. – С. 189–228.

5. Cooke J.P. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? // Circulation. – 2004. – № 109. – P. 1813.

6. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis// Circulation. – 2004. – № 109. – P. 27.

7. De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease // Current Opinion in Lipidology. – 2000. Vol. 11, № 1. – P. 9–23.

8. Kawashima S. The two faces of endothelial nitric oxide synthase in the pathophysiology of atherosclerosis // Endothelium. – 2004. Vol. 11, № 2. – P. 99–107.

9. Libby P. Inflammation in atherosclerosis// Nature. – 2002. – Vol. 420, № 6917. – P. 868–874.

10. Tan K.C.B., Chow W.S., Ai V.H.G. Effects of angiotensin II receptor antagonist on endothelial vasomotor function and urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients with microalbuminuria// Diabetes Metabolism Research and Reviews. – 2002. – Vol. 18, № 1. – P. 71–76.

Рецензенты:

Бердичевская Е.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой физиологии ФГОУ ВПО «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма» г. Краснодар;

Быков И.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фундаментальной и клинической биохимии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 03.10.2011.

(http://www.rae.ru/fs/)

В связи с подготовкой к включению журнала в международную базу данных «SCOPUS» с 1 января 2012 года вступают в действие новые правила для авторов. Дополнительные требования отмечены красным цветом. С 1 января 2012 года работы, оформленные по старым правилам, приниматься к рассмотрению не будут. С 1 сентября 2011 года предпочтение будет отдаваться материалам, оформленным по новым требованиями.

В журнале «Фундаментальные исследования» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера **по медицинским, биологическим, техническим, педагогическим, химическим, экономическим и сельскохозяйственным наукам.**

По медицинским наукам принимаются статьи по следующим специальностям:

14.00.01 Акушерство и гинекология
14.00.02 Анатомия человека
14.00.03 Эндокринология
14.00.04 Болезни уха, горла и носа
14.00.05 Внутренние болезни
14.00.06 Кардиология
14.00.07 Гигиена
14.00.08 Глазные болезни
14.00.09 Педиатрия
14.00.10 Инфекционные болезни
14.00.11 Кожные и венерические болезни
14.00.13 Нервные болезни
14.00.14 Онкология
14.00.15 Патологическая анатомия
14.00.16 Патологическая физиология
14.00.18 Психиатрия
14.00.19 Лучевая диагностика, лучевая терапия
14.00.20 Токсикология
14.00.21 Стоматология
14.00.22 Травматология и ортопедия
14.00.24 Судебная медицина
14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология
14.00.26 Фтизиатрия
14.00.27 Хирургия
14.00.28 Нейрохирургия
14.00.29 Гематология и переливание крови
14.00.30 Эпидемиология
14.00.31 Химиотерапия и антибиотики
14.00.32 Авиационная, космическая и морская медицина
14.00.33 Общественное здоровье и здравоохранение
14.00.35 Детская хирургия
14.00.36 Аллергология и иммунология
14.00.37 Анестезиология и реаниматология
14.00.39 Ревматология
14.00.40 Урология
14.00.41 Трансплантология и искусственные органы
14.00.43 Пульмонология
14.00.44 Сердечно-сосудистая хирургия
14.00.45 Наркология
14.00.46 Клиническая лабораторная диагностика
14.00.47 Гастроэнтерология

14.00.48 Нефрология
14.00.50 Медицина труда
14.00.51 Восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия
14.00.52 Социология медицины
14.00.53 Геронтология и гериатрия

По техническим наукам принимаются статьи по следующим направлениям:

05.02.00 Машиностроение и машиноведение
05.03.00 Обработка конструкционных материалов в машиностроении
05.04.00 Энергетическое, металлургическое и химическое машиностроение
05.05.00 Транспортное, горное и строительное машиностроение
05.09.00 Электротехника
05.11.00 Приборостроение, метрология и информационно-измерительные приборы и системы
05.12.00 Радиотехника и связь
05.13.00 Информатика, вычислительная техника и управление
05.16.00 Металлургия
05.17.00 Химическая технология
05.18.00 Технология продовольственных продуктов
05.20.00 Процессы и машины агроинженерных систем
05.21.00 Технология, машины и оборудование лесозаготовок, лесного хозяйства, деревопереработки и химической переработки биомассы дерева
05.22.00 Транспорт
05.23.00 Строительство
05.26.00 Безопасность деятельности человека

По педагогическим наукам принимаются статьи по следующим направлениям:

13.00.01 Общая педагогика, история педагогики и образования
13.00.02 Теория и методика воспитания (по областям и уровням образования)
13.00.05 Теория, методика и организация социально-культурной деятельности
13.00.08 Теория и методика профессионального образования

При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.

1. Заглавие статей должны соответствовать следующим требованиям:

– заглавия научных статей должны быть информативными (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных);

– в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения;

– в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций с русского языка, кроме непереводимых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводимый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. Фамилии авторов. Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых международных систем транслитерации. Произвольный выбор транслитерации неизбежно приводит к многообразию вариантов представления фамилии одного автора и в результате затрудняет его идентификацию и объединение данных о его публикациях и цитировании под одним профилем (идентификатором – ID автора).

3. В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы.

4. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст после абзаца с первой ссылкой на нее.

5. Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Каждый рисунок должен иметь подпись (под рисунком), в которой дается объяснение всех его элементов. Для построения графиков и диаграмм следует использовать программу Microsoft Office Excel. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной статьи – не менее 5 и не более 15 источников. Для научного обзора – не более 50 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008. (Новые требования к оформлению библиографических ссылок на английском языке).

7. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы.

8. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

9. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском английском языках. (Новые требования к резюме).

Объем реферата должен включать минимум 100–250 слов (по ГОСТ 7.9-95 – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат объемом не менее 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты.

Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт – полужирный, размер шрифта – 10 пт.

Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовок (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.

10. Обязательное указание места работы всех авторов (Новые требования к англоязычному варианту), их должностей и контактной информации.

11. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

12. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

13. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

14. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

15. В редакцию направляются материалы статьи, сопроводительное письмо, 2 сканированные сторонние рецензии (докторов наук), экспертное заключение. Возможно представление электронных вариантов документов (в том числе сканированных копий сопроводительного письма, рецензии) по электронной почте edition@rae.ru. Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

16. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора.

17. В конце каждой статьи указываются сведения о рецензентах: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы.

18. Журнал издается на средства авторов и подписчиков. **Плата с аспирантов (единственный автор) за публикацию рукописей не взимается.** Обязательное представление справки об обучении в аспирантуре, заверенной руководителем учреждения. Оригинал справки с печатью учреждения высылается по почте по адресу: 105037, Москва, а/я 47, Академия естествознания. Сканированные копии справок не принимаются.

19. Рукописи статей, оформленные не по правилам не рассматриваются. Присланные рукописи обратно не возвращаются. Не допускается направление в редакцию работ, которые посланы в другие издания или напечатаны в них.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 616. 711- 002- 07

ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЗИТРОМИЦИНА В КАЧЕСТВЕ ДЕЙСТВУЮЩЕГО КОМПОНЕНТА В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Степанова Э.Ф., Гусов Р.М., Погребняк А.В.

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск
Пятигорск, Россия (357500, г. Пятигорск, пр. Кирова, 33) elf@megalog.ru

Проведен анализ результатов микробиологических исследований в отношении посевов контаминированного материала, взятого из глаз пациентов, страдающих инфекционными поражениями глаз. С использованием методов квантовой химии и молекулярной механики проведены расчеты по оптимизации геометрии молекулы азитромицина и рассчитаны значения некоторых физико-химических дескрипторов, характеризующих параметры его молекулы и прогнозирующих биофармацевтические особенности объекта.

Ключевые слова: азитромицин, лекарственные формы

SUBSTANTIATION OF POSSIBILITY OF USE AZITHROMYCIN AS THE OPERATING COMPONENT IN OPHTHALMOLOGIC MEDICINAL FORMS

Stepanova E.F., Gusov R.M., Pogrebnjak A.V.

Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk
Pyatigorsk, Russia (357500, Pyatigorsk, avenue of Kirov, 33) elf@megalog.ru

The analysis of results microbiological research concerning crops of the contaminated material taken of eyes of the patients, eyes suffering by infectious defeats is carried out. With use of methods of quantum chemistry and the molecular mechanics calculations on optimisation of geometry of a molecule azithromycin are carried out and values of some physical and chemical descriptors characterising its parametres molecule and predicting biopharmaceutics features of object are calculated.

Key words: azithromycin, medicinal forms

Наиболее распространенными среди заболеваний органов зрения являются воспалительные поражения глаз инфекционной природы. Проблема оптимизации …

Список литературы

Единый формат оформления пристатейных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»

(Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы)

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т.В. К логике социальных наук // Вопр. философии. – 1992. – № 10. – С. 76–86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T. P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // Теплофизика и аэромеханика. – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369–385.

Кузнецов А. Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке. – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340–342.

Монографии:

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305–412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Сарат. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Сарат. ун-та, 1999. – 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.UJ. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. –18 с.

Диссертации

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит, наук. – М., 2002. – С. 54–55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион, конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьинских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

Интернет-документы:

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 20052007. URL:

http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

http://www.oim.ru/reader.asp7nomers 366 (дата обращения: 17.04.07).

http://www.nlr.ru/index.html (дата обращения: 20.02.2007).

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121 .html (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е.У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А.В. Колчака: сайт. – URL: http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm (дата обращения 23.08.2007).

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Проблема (раздел журнала) Общественное здоровье и здравоохранение. Охрана материнства и детства, Питание и здоровье населения. Гигиена окружающей и производственной среды. Эпидемиология, микробиология, инфекционные и паразитарные заболевания, Социально значимые болезни и состояния, Восстановительная медицина, Медицинская психология, Подготовка кадров.

Класс статьи: 1) Оригинальное научное исследование, Новые технологии, методы диагностики, лечения, профилактики, Фундаментальные исследования, Клинические и экспериментальные исследования Научный обзор. Дискуссия, История медицины, Обмен опытом, Наблюдения из практики, Практические рекомендации, Рецензия, Лекция Краткое сообщения, Юбилей, Информационные сообщения, решения съездов, конференций, пленумов.

Научная новизна: 1) Постановка новой проблемы, обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности 2) Фактическое подтверждение собственной концепции, теории 3) Подтверждение новой оригинальной заимствованной концепции 4) Решение частной научной задачи 5) Констатация известных фактов

Оценка достоверности представленных результатов

Практическая значимость. Предложены: 1) Новые методы диагностики, лечения, профилактики 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые лекарственные препараты, результаты их апробации 4) Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации 5) Практических целей не ставится

Формальная характеристика статьи

Стиль изложения - хороший, (не) требует правки, сокращения.

Таблицы - (не) информативны, избыточны.

Рисунки - приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статья актуальна, обладает научной и практической новизной, рекомендуется для печати.

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и звание, должность, сведения об учреждении (название с указанием ведомственной принадлежности), адрес, с почтовым индексом, номер, телефона и факса с кодом города)

Дата Подпись

Подлинность подписи рецензента подтверждаю: Секретарь

Печать учреждения

НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ

Использование общепринятого переводного варианта названия организации является наиболее предпочтительным. Употребление в статье официального, без сокращений, названия организации на английском языке позволит наиболее точно идентифицировать принадлежность авторов, предотвратит потери статей в системе анализа организаций и авторов. Прежде всего, это касается названий университетов и других учебных заведений, академических и отраслевых институтов. Это позволит также избежать расхождений между вариантами названий организаций в переводных, зарубежных и русскоязычных журналах. Исключение составляют не переводимые на английский язык наименований фирм. Такие названия, безусловно, даются в транслитерированном варианте.

Употребление сокращений или аббревиатур способствует потере статей при учете публикаций организации, особенно если аббревиатуры не относятся к общепринятым.

Излишним является использование перед основным названием принятых в последние годы составных частей названий организаций, обозначающих принадлежность ведомству, форму собственности, статус организации («Учреждение Российской академии наук…», «Федеральное государственное унитарное предприятие…», «ФГОУ ВПО…», «Национальный исследовательский…» и т.п.), что затрудняет идентификацию организации.

В свете постоянных изменений статусов, форм собственности и названий российских организаций (в т.ч. с образованием федеральных и национальных университетов, в которые в настоящее время вливаются большое количество активно публикующихся государственных университетов и институтов) существуют определенные опасения, что еще более усложнится идентификация и установление связей между авторами и организациями. **В этой ситуации желательно в статьях указывать полное название организации**, включенной, например, в федеральный университет, **если она сохранила свое прежнее название.** В таком случае она будет учтена и в своем профиле, и в профиле федерального университета:

> Например, варианты Таганрогский технологический институт Южного федерального университета:
> Taganrogskij Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal'nogo Universiteta;
> Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

(В соотвествии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором, запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100–250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

– информативными (не содержать общих слов);

– оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);

– содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);

– структурированными (следовать логике описания результатов в статье);

– «англоязычными» (написаны качественным английским языком);

– компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, изобилуют общими ничего не значащими словами, увеличивающими объем, но не способствующими раскрытию содержания и сути статьи. А еще чаще объем аннотации составляет всего несколько строк (3–5). При переводе аннотаций не используется англоязычная специальная терминология, что затрудняет понимание текста зарубежными специалистами. В зарубежной БД такое представление содержания статьи совершенно неприемлемо.

Опыт показывает, что самое сложное для российского автора при подготовке аннотации – представить кратко результаты своей работы. Поэтому одним из проверенных вариантов аннотации является краткое повторение в ней структуры статьи, включающей введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение. Такой способ составления аннотаций получил распространение и в зарубежных журналах.

В качестве помощи для написания аннотаций (рефератов) можно рекомендовать, по крайней мере, два варианта правил. Один из вариантов – российский ГОСТ 7.9–95 «Реферат и аннотация. Общие требования», разработанные специалистами ВИНИТИ.

Второй – рекомендации к написанию аннотаций для англоязычных статей, подаваемых в журналы издательства Emerald (Великобритания). При рассмотрении первого варианта необходимо учитывать, что он был разработан, в основном, как руководство для референтов, готовящих рефераты для информационных изданий. Второй вариант – требования к аннотациям англоязычных статей. Поэтому требуемый объем в 100 слов в нашем случае, скорее всего, нельзя назвать достаточным. Ниже приводятся выдержки из указанных двух вариантов. Они в значительной степени повторяют друг друга, что еще раз подчеркивает важность предлагаемых в них положений. Текст ГОСТа незначительно изменен с учетом специфики рефератов на английском языке.

КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ АВТОРСКИХ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИЙ, РЕФЕРАТОВ К СТАТЬЯМ)
(подготовлены на основе ГОСТ 7.9-95)

Авторское резюме ближе по своему содержанию, структуре, целям и задачам к реферату. Это – краткое точное изложение содержания документа, включающее основные фактические сведения и выводы описываемой работы.

Текст авторского резюме (в дальнейшем – реферата) должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, отличаться убедительностью формулировок.

Объем реферата должен включать минимум 100–250 слов (по ГОСТу – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат включает следующие аспекты содержания статьи:

– предмет, тему, цель работы;

– метод или методологию проведения работы;

– результаты работы;

– область применения результатов;

– выводы.

Последовательность изложения содержания статьи можно изменить, начав с изложения результатов работы и выводов.

Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи.

Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке).

В тексте реферата на английском языке следует применять терминологию, характерную для иностранных специальных текстов. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата.

В тексте реферата следует применять значимые слова из текста статьи.

Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных (в том числе в англоязычных специальных текстах), применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе СИ.

Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию, причем нумерация формул в реферате может не совпадать с нумерацией формул в оригинале.

В реферате не делаются ссылки на номер публикации в списке литературы к статье.

Объем текста реферата в рамках общего положения определяется содержанием документа (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением).

ВЫДЕРЖКА ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ АВТОРАМ ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА EMERALD
(http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm)

Авторское резюме (реферат, abstract) является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер, которое публикуется в отрыве от основного текста и, следовательно, само по себе должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Оно должно излагать существенные факты работы, и не должно преувеличивать или содержать материал, который отсутствует в основной части публикации.

Авторское резюме выполняет функцию справочного инструмента (для библиотеки, реферативной службы), позволяющего читателю понять, следует ли ему читать или не читать полный текст.

Авторское резюме включает:

1. Цель работы в сжатой форме. Предыстория (история вопроса) может быть приведена только в том случае, если она связана контекстом с целью.

2. Кратко излагая основные факты работы, необходимо помнить следующие моменты:

– необходимо следовать хронологии статьи и использовать ее заголовки в качестве руководства;

– не включать несущественные детали (см. пример «Как не надо писать реферат»);

– вы пишете для компетентной аудитории, поэтому вы можете использовать техническую (специальную) терминологию вашей дисциплины, четко излагая свое мнение и имея также в виду, что вы пишете для международной аудитории;

– текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example»,» the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать один из другого;

– необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т.е. «The study tested», но не «It was tested in this study» (частая ошибка российских аннотаций);

– стиль письма должен быть компактным (плотным), поэтому предложения, вероятнее всего, будут длиннее, чем обычно.

П р и м е р ы , как не надо писать реферат, приведены на сайте издательства (**http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=3&**). Как видно из примеров, не всегда большой объем означает хороший реферат.

На сайте издательства также приведены примеры хороших рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи) **http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESSID=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1.**

(В соотвествии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками)
2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, следовательно (по цепочке) – организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д. Из чего следует, что наиболее значимыми составляющими в библиографических ссылках являются фамилии авторов и названия журналов. Причем для того, чтобы все авторы публикации были учтены в системе, необходимо в описание статьи вносить всех авторов, не сокращая их тремя, четырьмя и т.п. Заглавия статей в этом случае дают дополнительную информацию об их содержании и в аналитической системе не используются, поэтому они могут опускаться.

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry,* 2008, №11, P. 54–57.

Такая ссылка позволяет проводить анализ по авторам и названию журнала, что и является ее главной целью.

Ни в одном из зарубежных стандартов на библиографические записи не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «–»).

В Интернете существует достаточно много бесплатных программ для создания общепринятых в мировой практике библиографических описаний на латинице.

Ниже приведены несколько ссылок на такие сайты:

http://www.easybib.com/
http://www.bibme.org/
http://www.sourceaid.com/

При составлении списков литературы для зарубежных БД важно понимать, что чем больше будут ссылки на российские источники соответствовать требованиям, предъявляемым к иностранным источникам, тем легче они будут восприниматься системой. И чем лучше в ссылках будут представлены авторы и названия журналов (и других источников), тем точнее будут статистические и аналитические данные о них в системе SCOPUS.

Ниже приведены примеры ссылок на российские публикации в соответствии с вариантами описанными выше.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry,* 2008, №11, P. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1996, №9, P. 1243.

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

П р и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., J*ournal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, №2, available at: www. ascusc.org/ jcmc/vol5/ issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi*» (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, P. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [*Ot katastrofy k vozrozhdeniju: prichiny i posledstvija razrushenija SSSR*]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N. *Tribologiya rezaniya*. Kn. 1: *Friktsionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: http://www.scribd.com/doc/1034528/ (accessed 7 February 2011)

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация – перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего выше сказанного можно сформулировать следующее краткое резюме в качестве рекомендаций по составлению ссылок в романском алфавите в англоязычной части статьи и пристатейной библиографии, предназначенной для зарубежных БД:

1. Отказаться от использования ГОСТ 5.0.7. Библиографическая ссылка;

2. Следовать правилам, позволяющим легко идентифицировать 2 основных элемента описаний –авторов и источник.

3. Не перегружать ссылки транслитерацией заглавий статей, либо давать их совместно с переводом.

4. Придерживаться одной из распространенных систем транслитерации фамилий авторов, заглавий статей (если их включать) и названий источников.

5. При ссылке на статьи из российских журналов, имеющих переводную версию, лучше давать ссылку на переводную версию статьи.

(В соотвествии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРАВИЛА ТРАНСЛИТЕРАЦИИ

Как уже было сказано выше, представление русскоязычного текста (кириллицы) по различным правилам транслитерации (или вообще без правил) ведет к потере необходимой информации в аналитической системе SCOPUS. В таблице приводятся варианты транслитерации.

Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит
А	A	**З**	Z	**П**	P	**Ч**	CH
Б	B	**И**	I	**Р**	R	**Ш**	SH
В	V	**й**	Y	**С**	S	**Щ**	SCH
Г	G	**К**	K	**Т**	T	**Ъ, Ь**	опускается
Д	D	**Л**	L	**У**	U	**Ы**	Y
Е	E	**М**	M	**Ф**	F	**Э**	E
Ё	E	**Н**	N	**Х**	KH	**Ю**	YU
Ж	ZH	**О**	O	**Ц**	TS	**Я**	YA

На сайте **http://www.translit.ru**/ можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

Оплата издательских расходов составляет:

2500 руб. – для физических лиц;
3200 руб. – для юридических лиц.

Для оформления финансовых документов на юридические лица просим предоставлять ФИО директора или иного лица, уполномоченного подписывать договор, телефон (обязательно), реквизиты организации.

Банковские реквизиты:

Получатель: ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания»

ИНН 6453117343

КПП 645301001

р/с 40702810300540002324

Банк получателя: Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»

к/сч № 30101810300000000836

БИК 046311836

Назначение платежа: Издательские услуги (ФИО). НДС не облагается*

*В случае иной формулировки назначения платежа будет осуществлен возврат денежных средств!

Копия платежного поручения высылается по e-mail: edition@rae.ru или по факсу +7 (8412) 56-17-69.

Библиотеки, научные и информационные организации, получающие обязательный бесплатный экземпляр печатных изданий

№	Наименование получателя	Адрес получателя
1.	Российская книжная палата	121019, г. Москва, Кремлевская наб., 1/9
2.	Российская государственная библиотека	101000, г.Москва, ул.Воздвиженка, 3/5
3.	Российская национальная библиотека	191069, г.Санкт-Петербург, ул.Садовая, 18
4.	Государственная публичная научно-техническая библиотека Сибирского отделения Российской академии наук	630200, г.Новосибирск, ул. Восход, 15
5.	Дальневосточная государственная научная библиотека	680000, г.Хабаровск, ул.Муравьева-Амурского, 1/72
6.	Библиотека Российской академии наук	199034, г.Санкт-Петербург, Биржевая линия, 1
7.	Парламентская библиотека аппарата Государственной Думы и Федерального собрания	103009, г.Москва, ул.Охотный ряд, 1
8.	Администрация Президента Российской Федерации. Библиотека	103132, г.Москва, Старая пл., 8/5
9.	Библиотека Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова	119899, г.Москва, Воробьевы горы
10.	Государственная публичная научно-техническая библиотека России	103919, г.Москва, ул.Кузнецкий мост, 12
11.	Всероссийская государственная библиотека иностранной литературы	109189, г.Москва, ул. Николоямская, 1
12.	Институт научной информации по общественным наукам Российской академии наук	117418, г.Москва, Нахимовский пр-т, 51/21
13.	Библиотека по естественным наукам Российской академии наук	119890, г.Москва, ул.Знаменка 11/11
14.	Государственная публичная историческая библиотека Российской Федерации	101000, г.Москва, Центр, Старосадский пер., 9
15.	Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук	125315, г.Москва, ул.Усиевича, 20
16.	Государственная общественно-политическая библиотека	129256, г.Москва, ул.Вильгельма Пика, 4, корп. 2
17.	Центральная научная сельскохозяйственная библиотека	107139, г.Москва, Орликов пер., 3, корп. В
18.	Политехнический музей. Центральная политехническая библиотека	101000, г.Москва, Политехнический пр-д, 2, п.10
19.	Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Центральная научная медицинская библиотека	117418, г.Москва, Нахимовский пр-кт, 49
20.	ВИНИТИ РАН (отдел комплектования)	125190, г.Москва, ул. Усиевича,20, комн.401.

ОБРАЗЕЦ КВИТАНЦИИ

<table>
<tr><td>Извещение</td><td>СБЕРБАНК РОССИИ Форма № ПД-4
ООО «Издательский Дом «Академия Естествознания»
(наименование получателя платежа)
ИНН 5836621480 | 40702810500001022115
(ИНН получателя платежа) | (номер счёта получателя платежа)
в Московский филиал ЗАО «Райффайзенбанк» г. Москва
(наименование банка получателя платежа)
БИК 044552603 | 30101810400000000603
(№ кор./сч. банка получателя платежа)
Ф.И.О. плательщика _____
Адрес плательщика _____
Подписка на журнал «_____»
(наименование платежа)
Сумма платежа _____ руб. ____ коп. Сумма оплаты за услуги _____ руб. ____ коп.
Итого _____ руб. ____ коп. «____»_____ 201_ г.</td></tr>
<tr><td>Кассир</td><td>С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен
Подпись плательщика _____</td></tr>
<tr><td>Квитанция</td><td>СБЕРБАНК РОССИИ Форма № ПД-4
ООО «Издательский Дом «Академия Естествознания»
(наименование получателя платежа)
ИНН 5836621480 | 40702810500001022115
(ИНН получателя платежа) | (номер счёта получателя платежа)
в Московский филиал ЗАО «Райффайзенбанк» г. Москва
(наименование банка получателя платежа)
БИК 044552603 | 30101810400000000603
(№ кор./сч. банка получателя платежа)
Ф.И.О. плательщика _____
Адрес плательщика _____
Подписка на журнал «_____»
(наименование платежа)
Сумма платежа _____ руб. ____ коп. Сумма оплаты за услуги _____ руб. ____ коп.
Итого _____ руб. ____ коп. «____»_____ 201_ г.</td></tr>
<tr><td>Кассир</td><td>С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен
Подпись плательщика _____</td></tr>
</table>