ISSN 2227-1848





УЛЬЯНОВСКИЙ медико-биологический ЖУРНАЛ



Nº 2 2015



Учредитель

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) (Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-47790 от 14 декабря 2011 г.)

ISSN 2227-1848

Распространяется на территории Российской Федерации и в зарубежных странах

Цена - свободная

Основан в 2011 году Выходит 4 раза в год

Подписной индекс в каталоге «Роспечать»: 44070

Очередной номер журнала можно приобрести в редакции

Адрес редакции:

Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. Набережная реки Свияги, д. 40, корп. 3 Тел.: 8(8422)32-10-23 E-mail: ulsubook@yandex.ru

Редакционная группа:

Е.Г. Туженкова, Е.П. Мамаева, Н.В. Пенькова

Адрес Издательского центра:

432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42 Ульяновский государственный университет

Подписано в печать 11.06.2015. Формат 60×84 1/8. Усл. печ. л. 16,0. Тираж 500 экз. Заказ № 52 /

УЛЬЯНОВСКИЙ медико-биологический ЖУРНАЛ

№ 2 2015

Главный редактор – В.И. Мидленко
Зам. главного редактора – М.В. Балыкин, А.М. Шутов
Ответственный секретарь – И.В. Антипов

Редакционный совет

Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург)

В.И. Горбунов (Ульяновск)

А.Г. Зарифьян (Бишкек)

Л.В. Кактурский (Москва)

М.В. Кукош (Нижний Новгород)

В.З. Кучеренко (Москва)

Е.И. Маевский (Пущино)

А.Л. Максимов (Магадан)

О.П. Мелехова (Москва)

А.Б. Песков (Ульяновск)

С.И. Сороко (Санкт-Петербург)

М.М. Танашян (Москва)

Б.П. Чураков (Ульяновск)

А.С. Шаназаров (Бишкек)

Редакционная коллегия

И.В. Благовещенский (Ульяновск)

М.И. Бочаров (Ухта)

Ш.К. Батырханов (Алматы)

В.Х. Габитов (Бишкек)

Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург)

Т.П. Генинг (Ульяновск)

С.Г. Кривощеков (Новосибирск)

А.К. Курклинский (Джексонвиль, США)

А.И. Кусельман (Ульяновск)

В.Вл. Машин (Ульяновск)

А.И. Мидленко (Ульяновск)

В.К. Островский (Ульяновск)

В.Е. Радзинский (Москва)

Е.М. Романова (Ульяновск)

В.И. Рузов (Ульяновск)

В.И. Сергеев (Москва)

В.Г. Стороженко (Москва)

Л.И. Трубникова (Ульяновск)

М.М. Филиппов (Киев)

Р.М. Хайруллин (Ульяновск)

Е. Хусейн (Киршехир, Турция)

А.Л. Чарышкин (Ульяновск)

© Ульяновский государственный университет, 2015

* Воспроизведение всего или части данного издания недопустимо без письменного разрешения редакции.



Founder
ULYANOVSK
STATE
UNIVERSITY

The journal is registered in the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications.

Certificate of Registration of Media Outlet Π/Ι

ISSN 2227-1848

Circulates on the territory of the Russian Federation and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011 Issued 4 times a year

Index in Rospechat catalogue: 44070

The journal is available in the editor's office

Editor's office:

Russia, 432017, Ulyanovsk, Naberezhnaya Sviyaga River St., 40, building 3 Tel. 8(8422)32-10-23 E-mail: ulsubook@yandex.ru

Editorial team:

E.G. Tuzhenkova, E.P. Mamaeva, N.V. Penkova

Publishing Center:

432017, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42 Ulyanovsk State University

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL IOURNAL

Nº 2 2015

Editor-in-chief – V.I. Midlenko Vice editor-in-chief – M.V. Balykin, A.M. Shutov Executive Secretary – I.V. Antipov

Editorial Team

E.S. Belozerov (St. Petersburg)

V.I. Gorbunov (Ulyanovsk)

A.G. Zarifyan (Bishkek)

L.V. Kaktursky (Moscow)

M.V. Kukosh (Nizhny Novgorod)

V.Z. Kucherenko (Moscow)

E.I. Maevsky (Pushchino)

A.L. Maksimov (Magadan)

O.P. Melekhova (Moscow)

A.B. Peskov (Ulyanovsk)

S.I. Soroko (St. Petersburg)

M.M. Tanashyan (Moscow)

B.P. Churakov (Ulyanovsk)

A.S. Shanazarov (Bishkek)

Editorial Board

I.V. Blagoveshchencky (Ulyanovsk)

M.I. Bocharov (Ukhta)

Sh.K. Batyrkhanov (Almaty)

V.H. Gabitov (Bishkek)

Yu.P. Gerasimenko (St. Petersburg)

T.P. Gening (Ulyanovsk)

S.G. Krivoshchekov (Novosibirsk)

A.K. Kurklincky (Jacksonville, USA)

A.I. Kuselman (Ulyanovsk)

V.Vl. Mashin (Ulyanovsk)

A.I. Midlenko (Ulyanovsk)

V.K. Ostrovsky (Ulyanovsk)

V.E. Radzinsky (Moscow)

E.M. Romanova (Ulyanovsk)

V.I. Ruzov (Ulyanovsk)

V.I. Sergeev (Moscow)

V.G. Storozhenko (Moscow)

L.I. Trubnikova (Ulyanovsk)

M.M. Philipov (Kiev)

R.M. Khairullin (Ulyanovsk)

E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)

A.M. Charyshkin (Ulyanovsk)

© Ulyanovsk State University, 2015

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ	8
Ипастова И.Д. НОРМАЛЬНАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ КОЛИЧЕСТВЕННАЯ МОРФОЛОГИЯ МОЗЖЕЧКА БЕЛОЙ КРЫСЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	8
внутренние болезни	15
Гимаев Р.Х., Разин В.А., Рузов В.И., Шамеева О.В., Арутюнян Н.О., Макеев К.Ю. ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ МОНОТЕРАПИИ ЛОЗАРТАНОМ НА ПРОЦЕССЫ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ	15
Солдатова О.А. КОРРЕКЦИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ ВАЗОПАТИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ С ПОМОЩЬЮ ЛЕЧЕБНОГО КОМПЛЕКСА С ЛОЗАРТАНОМ	21
Арямкина О.Л., Демьяненко А.А., Климова Н.Н., Арутюнян Н.О. ХРОНИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА В СТРУКТУРЕ БОЛЕЗНЕЙ ОГРАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ В РЕГИОНЕ	25
Ряженов В.В., Варганова Д.Л. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ЭКЗОКРИННОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	32
ХИРУРГИЯ	39
Чарышкин А.Л., Фролов А.А. ПРОБЛЕМЫ ГЕРНИОПЛАСТИКИ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ	39
Чарышкин А.Л., Юдин А.Н. ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СРЕДИННОЙ СТЕРНОТОМИИ	
НЕВРОЛОГИЯ	56
Овсянникова А.Н., Машин В.В., Белова Л.А., Саенко Ю.В. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА	56
Молчанова Ж.И. ЧАСТОТА ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В ХМАО – ЮГРЕ	63
АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ	70
Трубникова Л.И., Тороповский А.Н., Жмырко Е.В.,	
Никитин А.Г., Бурганова Р.Ф., Лысова О.В. ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ МЕТОДИКИ НЕИНВАЗИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛА И РЕЗУС-ФАКТОРА ПЛОДА НА РАННЕМ СРОКЕ ПО КРОВИ БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ	70

индивидуальное и общественное здоровье78
Горбунов В.И., Возженникова Г.В., Верушкина А.С., Мардиханов А.Н., Рахимова Р.И. УЛЬЯНОВСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ 78
Мельникова Н.Г., Чынгышпаев Д.Ш. ДИНАМИКА СУБЪЕКТИВНЫХ ОЦЕНОК СТУДЕНТОВ ВУЗОВСКОЙ СРЕДЫ В КОНТЕКСТЕ ИХ АДАПТАЦИИ: ЛОНГИТЮДНЫЙ АСПЕКТ
Нестерова А.В., Нестеров А.С. ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИИ ЖИЛЫХ ПОМЕЩЕНИЙ ДЕТЕЙ С СОЧЕТАНИЕМ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА
ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА97
Слесарев С.М., Шестаков В.В., Хохлова А.В., Слесарева Е.В. ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА УРОВЕНЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ БЕЛЫХ КРЫС
Воронова О.С., Долгова Д.Р., Абакумова Т.В., Золотовский И.О., Антонеева И.И. СИСТЕМА «ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ – АНТИОКСИДАНТЫ» У МЫШЕЙ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВКР-ЛАЗЕРА
Потатуркина-Нестерова Н.И., Немова И.С., Нестеров А.С., Пантелеев С.В., Шроль О.Ю., Артамонова М.Н., Алексеева А.С. ВЫЯВЛЕНИЕ МИКРОМИЦЕТОВ ASPERGILLUS FLAVUS И ИХ ТОКСИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИТОВ
НОРМАЛЬНАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ115
Данилова Г.А., Александрова Н.П., Александров В.Г. ИЗМЕНЕНИЕ ВЕНТИЛЯТОРНОГО ОТВЕТА НА ГИПЕРКАПНИЮ ПРИ ЭКЗОГЕННОМ ПОВЫШЕНИИ УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1БЕТА В КРОВИ И ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ
ЭКОЛОГИЯ122
Никитина Е.Д., Хлебова Л.П. ОСОБЕННОСТИ МОРФОГЕНЕЗА ЯРОВОЙ МЯГКОЙ ПШЕНИЦЫ В КУЛЬТУРЕ IN VITRO В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСЛОВИЙ ПРОИЗРАСТАНИЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ ФЛЕБОЛОГИЯ128
Белова Л.А., Машин В.В. ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ВЕНОЗНОЙ СИСТЕМЫ
ЮБИЛЕИ132
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ138

CONTENTS

REVIEWS	8
Ipastova I.D. NORMAL AND PATHOLOGICAL QUANTITATIVE MORPHOLOGY	
OF THE CEREBELLUM OF THE WHITE RAT (SOFTWARE REVIEW)	8
INTERNAL MEDICINE	.15
Gimaev R.Kh., Razin V.A., Ruzov V.I., Shameeva O.V., Arutyunyan N.O., Makeev K.U. INFLUENCE LOSARTAN ANTIHYPERTENSIVE ALONE ON PROCESSES ELECTRICAL REMODELING OF THE HEART IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION	15
Soldatova O.A. CORRECTION OF DISPLAYS VAZOPATII IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME WITH MEDICAL COMPLEX LOSARTAN	21
Aryamkina O.L., Demyanenko A.A., Klimova N.N., Arutunyan N.O. CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN THE STRUCTURE OF DIGESTIVE DISEASES IN THE REGION	. 25
Ryazhenov V.V., Varganova D.L. PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF DIFFERENT MODES OF ENZYME SUBSTITUTION THERAPY IN RUSSIAN PATIENTS WITH EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY	
SURGERY	.39
Charyshkin A.L., Frolov A.A. GERNIOPLASTY PROBLEMS AT PATIENTS WITH POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS	39
Charyshkin A.L., Yudin A.N. SOLUTIONS OF A PROBLEM OF PYOINFLAMMATORY COMPLICATIONS OF A MEDIAN STERNOTOMY	47
NEUROLOGY	.56
Ovsyannikova A.N., Mashin V.V., Belova L.A., Saenko Y.V. GENETIC RISK FACTORS IN DEVELOPMENT OF ACUTE BRAIN ISCHEMIA IN YOUNG AND MIDDLE AGED PATIENTS	56
Molchanova Zh.I. THE FREQUENCY OF MAJOR RISK FACTORS FOR COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN KHMAO – YUGRA	63
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	.70
Trubnikov L.I., Toropovskiy A.N., Jmirko E.V., Nikitin A.G., Burganova R.F., Lisova O.V. EXPERIENCE OF INTRODUCTION IN CLINICAL PRACTICE OF NON-INVASIVE PRENATAL METHODS DIAGNOSTICS OF FETAL GENDER AND RHESUS FACTOR STATUS	
AT EARLY STAGES OF GESTATION ON MATERNAL PERIPHERAL BLOOD	. 70
INDIVIDUAL AND PUBLIC HEALTH	.78
Gorbunov V.I., Vozzhennikova G.V., Verushkina A.S., Mardihanov A.N., Rakhimova R.I. ULYANOVSK HEALTH IN DURING WORLD WAR II	78

Melnikova N.G., Chyngyshpaev D.Sh.	
DYNAMICS OF SUBJECTIVE APPRAISALS OF STUDENTS ABOUT UNIVERSITY ENVIRONMENT IN THE CONTEXT OF ADAPTATION: LONGITUDINAL ASPECT	83
	65
Nesterova A.V., Nesterov A.S. THE IMPACT OF LIVING ENVIRONMENT ON THE CELLULAR IMMUNITY	
OF CHILDREN WITH ALLERGIC RHINITIS	90
FUNDAMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE	97
Slesarev S.M., Shestakov V.V., Hohlova A.V., Slesareva E.V.	
EFFECT OF MELATONIN ON THE LEVEL OF DNA DAMAGE	0.7
IN THE SPERM CELLS OF WHITE RATS	97
Voronova O.S., Dolgova D.R., Abakumova T.V., Zolotovsky I.O., Antoneeva I.I. SYSTEM «LIPID PEROXIDATION-ANTIOXIDANT» MICE	
WITH EXPERIMENTAL CERVICAL CANCER ON EXPOSURE RAMAN LASER	104
Potaturkina-Nesterova N.I., Nemova I.S., Nesterov A.S.,	
Panteleev S.V., Shrol O.Y., Artamonova M.N., Alekseeva A.S.	
THE IDENTIFICATION OF MICROMYCETES ASPERGILLUS FLAVUS AND ITS TOXIC METABOLITES	100
AND ITS TOXIC METABOLITES	109
NORMAL AND PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY	115
Danilova G.A., Aleksandrova N.P., Aleksandrov V.G.	
THE CHANGE IN VENTILATORY RESPONSE ON THE HYPERCAPNIA	
DURING EXOGENOUS INCREASE IN THE CEREBRAL LEVEL OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKIN IL-1β	115
Of TRO-INTLAWINIATORY CITORIN IL-IP	115
ECOLOGY	122
Nikitina E.D., Khlebova L.P.	
MORPHOGENESIS FEATURES OF SPRING WHEAT IN VITRO CULTURE DEPENDING	
ON GROWING CONDITIONS	122
CLINICAL PHLEBOLOGY	128
Belova L.A., Mashin V.V.	
THE HISTORY OF STUDYING OF CEREBROSPINAL VENOUS SYSTEM	129
JUBILEES	132
INFORMATION ABOUT THE AUTHORS	138

ОБЗОРЫ

УДК 573.22+57.087.1

НОРМАЛЬНАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ КОЛИЧЕСТВЕННАЯ МОРФОЛОГИЯ МОЗЖЕЧКА БЕЛОЙ КРЫСЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.Д. Ипастова

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

В научном обзоре представлены особенности нормальной и патологической морфологии мозжечка белой крысы по данным морфометрических исследований. Установлены наиболее характерные морфологические изменения мозжечка крыс при воздействии различных факторов – от старения до фармакологических влияний – на всех уровнях организации мозжечка.

Ключевые слова: мозжечок, морфология, морфометрия, крыса, клетки Пуркинье.

Введение. Выявить патологические изменения в организме подопытного животного можно различными способами, например по показаниям различных приборов или по результатам специальных методов исследования. Одним из них выступает морфометрия, которая позволяет дать количественную характеристику состояния организма и диагностировать различные патологические изменения на высоком уровне точности [2]. На практике этот метод исследования позволяет, к примеру, выявить особенности реагирования нервной ткани на воздействие неблагоприятных факторов на организм, а также углубить представления собственно об организации ЦНС.

Цель исследования. Описание нормальной и патологической морфологии мозжечка классического лабораторного животного – белой крысы – в количественном выражении.

Для этого были решены следующие задачи: описано строение мозжечка крысы в норме и при воздействии неблагоприятных факторов на всех уровнях организации мозжечка с особым акцентом на его макро- и микроморфометрические показатели, установлены особенности структурных изменений. Материалы и методы. Проведен научный поиск в российской научной электронной библиотеке eLIBRARY, в англоязычной базе данных биологических и медицинских публикаций национальной библиотеки США Pubmed, а также в электронной библиотеке диссертаций Российской государственной библиотеки.

Результаты и обсуждение. Наиболее часто в экспериментальных исследованиях используют белых крыс — альбиносов черной крысы (Rattus rattus) рода крыс (Rattus) семейства мышиных (Muridae) отряда грызунов (Rodentia) класса млекопитающих (Mammalia) типа хордовых (Chordata) царства животных (Animalia) [23].

Макроморфология мозжечка в норме и при воздействии неблагоприятных факторов. Мозжечок (Cerebellum) крысы расположен в задней части черепа на дорсальной поверхности ствола мозга [3, 18, 27, 48, 50]. Его масса относительно головного мозга составляет 12 %, при том что последний у взрослых половозрелых крыс, по данным различных авторов, весит 1,9–2,8 г [12, 17, 22]. В медиально-латеральном направлении в мозжечке выделяют червь и два полушария, однако в

научной литературе сведений ни об их линейных размерах, ни о линейных размерах мозжечка мы не обнаружили. А между тем многие исследователи полагают, что они отличаются постоянством и их несоответствие установленным величинам может свидетельствовать о некоторых патологических состояниях.

Поверхность мозжечка разделяют борозды. Наиболее крупные и глубокие борозды I порядка обосабливают извилины I порядка, они же — первичные листья или дольки мозжечка, нумеруемые от I до X. Их объединяют в доли: переднюю (I–V), среднюю (VI–VIII), заднюю (IX–X), а также клочково-узелковую [32, 44]. Более мелкие борозды II порядка разделяют первичные листья на извилины II порядка [42, 49]. Таким образом, на поверхности мозжечка находится лишь небольшое количество коры, тогда как ее большая часть скрыта в складках, образуемых бороздами.

Извилины, хоть и отличаются по форме и размеру, имеют схожую цитоархитектоническую структуру: сердцевина каждой из них представлена белым и покрывающим его сверху серым веществом - корой мозжечка. Сведений о количественном соотношении белого и серого вещества в мозжечке крыс в научной литературе мы также не обнаружили, хотя для многих позвоночных и для человека этот показатель установлен и составляет для последнего 1:1,5-2 [33, 35]. Что касается толщины коры, известно, что она зависит от филогенетического отдела мозжечка: так, в его более старых отделах, как, например, в палеоцеребеллуме и особенно в архицеребеллуме, она толще. В среднем толщина коры мозжечка крысы варьирует от 357 до 397 мкм [22].

Различными факторами могут быть обусловлены макроструктурные изменения морфологически зрелого мозжечка, который становится таковым к 22 дню постнатальной жизни крысы. Один из таких факторов – старение, которое в т.ч. манифестирует уменьшением объема мозжечка (главным образом за счет белого вещества), его линейных размеров, в особенности длины и высоты. Впрочем, как оказывается, существует множество других экзогенных факторов, влияющих на морфологию мозжечка [36, 43, 51]. Так, у

крыс под воздействием солей метилазометанола (соединение растительного происхождения, нейротоксин) объём мозжечка уменьшается на 35 %, при этом именно этот отдел головного мозга по сравнению с другими оказывается наиболее чувствительным: объем обонятельных луковиц, к примеру, сокращается на 27 %, гиппокампа — только на 11 %. Отклонение макроморфометрических показателей мозжечка крыс от нормы также наблюдают у потомства стрессированных до и во время беременности самок крыс: снижается относительная масса мозжечка, толщина коры и ее слоев [22].

Микроморфология мозжечка в норме и при воздействии неблагоприятных факторов. Гистологическая структура мозжечка у крыс, как и у всех позвоночных, однотипная [3, 5, 6, 15, 24, 27, 31, 54, 56]. Кора мозжечка представлена тремя цитоархитектоническими слоями: наружным молекулярным, срединным ганглионарным и внутренним зернистым. У половозрелых крыс толщина молекулярного слоя составляет 156–168 мкм, зернистого и ганглионарного – 200–219 мкм [22].

Каждый из слоев коры мозжечка представлен строго определёнными нейронами. Так, в молекулярном слое расположены корзинчатые и звездчатые нейроны, при этом последние локализованы преимущественно в верхних двух третьих молекулярного слоя (ближе кнаружи – меньших размеров, вглубь – больших), оставшуюся треть заполняют корзинчатые нейроны [16, 20]. Корзинчатые и звездчатые нейроны - клетки от крупных до мелких размеров с перикарионами округлой или полигональной формы и округлыми ядрами с расположенным по центру ядрышком. Зернистый слой представлен клетками-зернами, которые в сравнении с другими нейронами расположены наиболее плотно. Они имеют округлые тела со слабо выраженной цитоплазмой и крупные ядра. Ганглионарный слой представлен расположенными в один ряд и равноудаленными друг от друга крупными клетками Пуркинье с большими округлыми ядрами и локализованным в центре ядрышком [12, 16, 20, 25].

По размеру эти клетки соотносятся следующим образом: площадь профильного тела

звездчатых клеток у крыс равна 41,8-43,5 мкм², клеток-зерен — 24,4-24,7 мкм², клеток Пуркинье — 269,1-277,1 мкм² [20]. Однако, по данным другого автора, также определившего площадь сечения тела клеток Пуркинье у взрослых крыс, она составляет 205 мкм² при площади ядра 105 мкм² и цитоплазмы — 100 мкм² [12]. Важно отметить, что размеры клеток Пуркинье и их ядер в разных областях мозжечка не различаются.

Что касается ядерно-цитоплазменного коэффициента, рассчитанного как отношение площади ядра к площади цитоплазмы, в нейронах молекулярного слоя, в клетках-зернах и в клетках Пуркинье он составляет 1,12, 1,03 и 0,88 соответственно [20]. Однако, по данным другого автора, ядерно-цитоплазменное отношение в нейронах Пуркинье составляет 1,37 [25].

Плотность распределения нейронов в коре мозжечка у крыс и у большинства позвоночных приблизительно одинакова: в молекулярном слое на единицу площади приходится несколько сотен клеток, в зернистом слое –десятки тысяч, в ганглионарном – десятки клеток [20]. В частности, у крыс количество нейронов на 1 мм² площади в молекулярном слое составляет 418–450 клеток, в зернистом – 32 507–34 104, в ганглионарном – 25–26. При этом установлено, что крысы и другие подвижные животные отличаются более высокой плотностью нейронов в коре мозжечка, тогда как лягушки, черепахи, гадюки, ужи – меньшей.

Важно заметить, что по морфологическим признакам при электронной микроскопии в зернистом слое можно дифференцировать лишь клетки-зерна и клетки Гольджи, в молекулярном — корзинчатые и звездчатые клетки, в ганглионарном — клетки Пуркинье [6]. Однако благодаря развитию гистохимических методов было установлено, что эти «классические» типы нейронов неоднородны и в самостоятельную группу нейронов зернистого слоя выделяют также клетки Лугаро, канделябровые клетки, униполярные кисточковые клетки и клетки Гольджи [16, 38, 45, 46].

Необходимо учитывать, что различные нейроны мозжечка крыс достигают своей мор-

фологической зрелости в разное время. Так, клетки Пуркинье образуются на 14–16-й день гестации, при этом у новорожденных они расположены в шесть рядов и лишь на 3-4-й день постнатальной жизни становятся в один ряд. Клетки-зерна созревают раньше ганглионарных нейронов – на 10–11-й день беременности, корзинчатые нейроны - на 6-7-е сут. При этом клетки-зерна занимают правильное расположение только после рождения, когда они мигрируют из наружного слоя (где они находились в пренатальный период) во внутренний зернистый слой [17, 28, 34, 37, 39]. У месячных крыс площадь профильного тела клеток Пуркинье составляет 212-241 мкм² при ядерно-цитоплазменном коэффициенте 0,6-0,8, тогда как у клетокзерен – всего 19,6-21,0 мкм² [22].

Микроморфологические метаморфозы мозжечка крысы могут происходить при воздействии различных факторов, один из которых – старение. С возрастом в мозжечке крысы существенно снижается плотность клетокзерен и клеток Пуркинье, уменьшаются размеры нейронов (в основном за счет цитоплазмы) и их дендритная крона [8, 9, 30]. Функции нейронов компенсируются за счет увеличения количества глиальных элементов, в связи с чем гиперплазия глиальных элементов является еще одним характерным признаком состаренной нервной ткани мозжечка.

Морфологические изменения в мозжечке на микроструктурном уровне могут быть также обусловлены воздействием других неблагоприятных факторов [19, 43, 47, 52, 53]. Например, самки крыс с индуцированным гипотиреозом во время беременности рождают потомство с морфологическими нарушениями в мозжечке, в частности со сниженным объемом зернистого и молекулярного слоев, уменьшенной плотностью клетокзерен и возросшим количеством глиальных элементов. Нейротоксическим действием на мозжечок крыс обладает бисфенол А (входит в состав пластмасс и попадает в организм при использовании пластиковой посуды), алкоголь, соли метилазоксиметанола, приводящие к неравномерному многорядному распределению клеток Пуркинье в пределах ганглионарного слоя с эктопией в зернистый слой,

уменьшению количества и размеров нейронов Пуркинье и клеток-зерен. Глубокие изменения в нейронах и клетках глии вызывают алкоголь и гипердинамия, гипоксия и гиподинамия, радиационное излучение [4, 7, 10, 13, 26]. Кроме этого, отчётливее проявляется взаимодействие нейронов с клетками глии, увеличивается объем нейронов за счет цитоплазмы, тогда как ядра, напротив, уменьшаются, деформируются и приобретают волнистые очертания. В ганглионарном слое мозжечка появляются гетеротопии, клетки Пуркинье меняют расположение из однорядного в многорядное. При этом тяжесть структурных изменений увеличивается с длительностью и интенсивностью воздействия: клетки зернистого слоя мигрируют в молекулярный слой, в связи с чем на микрофотографиях между ганглионарными нейронами можно наблюдать клетки-зерна; количество клеток Пуркинье уменьшается, и они меняют свои тинкториальные свойства: контур становится нечеткий, ядра и цитоплазма имеют трудноразличимые границы, вокруг нейронов видны участки просветления; в молекулярном слое заметны слабоокрашенные области.

К изменению тинкториальных свойств нейронов (слабо прокрашиваются цитоплазма и вещество Ниссля, что указывает на снижение метаболических процессов в клетках), уменьшению количества клеток Пуркинье и сморщиванию их перикарионов, образованию пузырьков с жидкостью между волокнами белого вещества приводит воздействие 3-нитропропионовой кислоты (содержится в некоторых грибах и растениях, ранее используемых в качестве кормовых культур для скота) и сахарозаменителя аспартама [29, 55].

С дегенерацией клеток-зерен в мозжечке крыс ассоциируют действие различных химических субстанций, например метилхлорида, метилбромида, 2-хлорпропионовой кислоты, тиофена, фосфорорганических соединений фосфомедона и трихлорфона [40, 41]. Фосфомедон в течение первых 30 сут вызывает искажение формы ядер нейронов до овальной или грушевидной; на 45-е сут его влияние усугубляется хроматолизом, пикнозом, на 60-е сут – отеком перикарионов, некрозом.

Многие авторы, наблюдавшие гистопатоморфологические изменения в мозжечке крысы, вызванные различными патологическими состояниями организма, например холестазом или алиментарным дефицитом магния, отмечают, что наиболее выраженные изменения претерпевают нейроны Пуркинье [11, 14, 21]. При этом любопытно, что глубина патологических изменений в нейронах Пуркинье различается в зависимости от пола. Оказывается, что у крыс-самцов после остановки системного кровообращения и реанимации уже в первые сутки после оживления выявляются дистрофические изменения нейронов, а к 4-м сут развивается процесс гибели клеток, тогда как у самок аналогичные процессы происходят значительно позже - на 14-е сут. Кроме того, у самцов дистрофические изменения происходят только в светлых нейронах, а у самок – и в светлых, и в темных [23]. Между тем светлые нейроны более ранимы, и именно они первыми подвергаются дистрофическим изменениям и гибели. Таким образом, нейронам коры мозжечка у крыс-самок свойственны большая чувствительность и более глубокие нарушения в ответ на неблагоприятные воздействия, чем у самцов.

Заключение. Завершая обзор, следует отметить, что данные макроморфометрических исследований мозжечка крысы в доступной научной литературе представлены достаточно скудно и порой расходятся, что затрудняет для исследователя проведение сравнительного анализа полученных им морфометрических показателей мозжечка с показателями нормы. Дальнейшие исследования в этой области необходимы и могут быть практически ценными.

На основании полученных данных также можно сделать вывод, что наиболее характерными морфологическими изменениями мозжечка крыс при воздействии различных факторов – от старения до фармакологических влияний – являются: на макроморфометрическом уровне – изменение массы и объема мозжечка, его линейных размеров; на микроморфометрическом – «набухание» клеток Пуркинье за счет повышения объема цитоплазмы и уменьшения ядер, многорядное

расположение ганглионарных нейронов и снижение их плотности, миграция клетокзерен из зернистого слоя в молекулярный, увеличение количества нейронов зернистого и молекулярного слоев.

- 1. Аврущенко М. Ш. Изменения популяции клеток Пуркинье мозжечка в динамике постреанимационного периода, после остановки системного кровообращения / М. Ш. Аврущенко, А. В. Афанасьева // Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии. 2009. С. 5—7.
- 2. *Автандилов Г. Г.* Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. М.: Медицина, 2002. 350 с.
- 3. Андреева Н. Γ . Эволюционная морфология нервной системы позвоночных / Н. Γ . Андреева, Д. К. Обухов. М. : Лань, 1999. 384 с.
- 4. *Байбаков С. Е.* Морфофункциональная характеристика клеток мозжечка при действии низкочастотного импульсного электромагнитного поля: дис. ... канд. биол. наук / С. Е. Байбаков. Воронеж, 2001. 244 с.
- 5. *Бархатова В. П.* Нейротрансмиттерная организация и функциональное значение мозжечка / В. П. Бархатова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. -2010. Т. 4, № 3. С. 44-49.
- 6. *Березюк М. В.* Макроморфология и цитоархитектоника мозжечка диких нелетающих и одомашненных птиц / М. В. Березюк // Sworld : сб. науч. тр. -2013. Т. 36, № 2. С. 44–47.
- 7. Влияние гипердинамии на ультраструктуру и метаболизм мозжечка у крыс / С. А. Лобанов [и др.] // Вестн. Челябинского гос. пед. ун-та. $2009. \mathbb{N} \cdot 4. C. 308-319.$
- 8. Возрастные особенности ангио- и цитоархитектоники коры полушарий большого мозга и мозжечка белой крысы / В. П. Вахов [и др.] // Развивающийся мозг. -1987. -№ 16. -C. 16–21.
- 9. Гундарова О. П. Возрастная структурнофункциональная перестройка коры мозжечка лабораторных крыс / О. П. Гундарева, Н. В. Маслов // Журн. анатомии и гистопатологии. 2013. Т. 2, № 3 (7). С. 32–36.
- 10. Данилов А. В. Структурно-функциональные особенности мозжечка крыс при действии алкоголя и физической нагрузки: дис. ... канд. биол. наук / А. В. Данилов. Уфа, 2009. 173 с.
- 11. Динамика изменения клеток Пуркинье мозжечка в постреанимационном переиоде: морфометрический и ультраструктурный анализ / И. В. Саморукова [и др.] // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. -2000. Т. 129, № 1. С. 103-108.
- 12. Евсюков О. Ю. Патоморфологические особенности головного мозга при моделировании алиментарного дефицита магния: дис. ... канд.

- мед. наук / О. Ю. Евсюков. Волгоград, 2013. 23 с.
- 13. Емелёва T. $\Phi.$ Структурно-функциональные особенности мозжечка крыс при стрессе : дис. ... канд. биол. наук / Т. $\Phi.$ Емелёва. Уфа, 2005. 151 с.
- 14. *Емельянчик С. В.* Структурные и гистохимические изменения в клетках Пуркинье мозжечка крыс при холестазе / С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин // Морфология. -2013. -T. 143, № 2. -C. 19-23.
- 15. *Казакова С. С.* Магнитно-резонансно-томографическая анатомия мозжечка / С. С. Казакова // Российский медико-биологический вестн. им. академика И. П. Павлова. -2009. -№ 2. -C. 33–37.
- $16. \, Kaлиниченко \, C. \, \Gamma. \,$ Нейроны коры мозжечка, нейрохимическая и пространственная организация : дис. . . . д-ра биол. наук / С. Г. Калиниченко. Владивосток, 2003. 558 с.
- 17. Лабораторные животные / И. П. Западнюк [и др.]. Киев : Вища школа, 1983. 383 с.
- 18. Маркевич Н. А. Сравнительно-анатомическое исследование морфометрических параметров черепа, головного мозга и мозжечка у беспородных белых крыс / Н. А. Маркевич, В. Ю. Калюжка, В. А. Плеханова // Science4health 2013. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы V Международной научной конференции (29 окт. 2 нояб. 2013). М.: РУДН, 2013. –199 с.
- 19. Николаева И. В. Влияние стресса в позднем пренатальном онтогенезе на морфометрические показатели развития головного мозга белых крыс / И. В. Николаева, Д. С. Белолюбская, Н. А. Варфоломеева // Международный журн. прикладных и фундаментальных исследований. $2011.-N \ge 8.-C.64$ —65.
- 20. *Орлянская Т. Я.* Пластичность нейронных популяций коры и подкорковых образований мозжечка в филогенезе позвоночных: дис. ... д-ра биол. наук / Т. Я. Орлянская. Омск, 2004. 174 с.
- 21. Особенности структурных изменений головного мозга при моделировании алиментарного дефицита магния / А. В. Смирнов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2013. N 4. С. 119—126.
- 22. Рыжавский Б. Я. Морфологические особенности мозжечка потомства крыс-самок, подвергнутых перед беременностью длительному эмоциональному стрессу / Б. Я. Рыжавский, Е. В. Васильева, Т. В. Соколова // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 2003. Т. 136, № 2. С. 235–238.
- $23.\, Cоколов\, B.\, E.\,$ Систематика млекопитающих. Отряды зайцеобразных, грызунов / В. Е. Соколов. М. : Высшая школа, 1977. 494 с.
- 24. Сусленко С. А. Сравнительная макромикроанатомия головного мозга и его кровоснабжение у домашних птиц: дис. ... канд. биол. наук / С. А. Сусленко. Троицк, 2009. 174 с.

- 25. *Терезанов О. Ю.* Морфофункциональная характеристика коры мозжечка в ранние и отдалённые сроки при действии ионизирующего излучения: дис. ... канд. мед. наук / О. Ю. Терезанов. М., 2006. 101 с.
- 26. Федоров В. П. Возрастная экологическая нейроморфология ЦНС при действии малых доз ионизирующего излучения / В. П. Федоров, А. В. Петров, В. Н. Ильичева // Морфология. 2008. T. 133, № 2. C. 142.
- $27.\,X$ ейнс Д. Нейроанатомия : атлас структур, срезов и систем : пер. с англ. / Д. Хейнс. М. : Логосфера, 2008.-344 с.
- 28. *Цехмистренко Т. А.* Сравнительная характеристика развития филогенетически отличающихся зон коры мозжечка человека в постнатальном онтогенезе / Т. А. Цехмистренко // Новые исследования. -2012. -№ 2 (31). C. 63-69.
- 29. A comparative study of the effect of diet and soda carbonated drinks on the histology of the cerebellum of adult female albino Wistar rats / M. A. Eluwa [et al.] // Afr. Health Sci. 2013. Vol. 13, N₂ 3. P. 541-545.
- 30. Age-related Purkinje cell death is steroid dependent: $ROR\alpha$ haplo-insufficiency impairs plasma and cerebellar steroids and Purkinje cell survival / Sonja Janmaat [et al.] // Age (Dordr). 2011. Vol. 33 (4). P. 565–578.
- 31. *Apps R*. Cerebellar cortical organization: a one-map hypothesis / R. Apps, R. Hawkes // Nat. Rev. Neurosci. 2009. Vol. 10 (9). P. 670–681.
- 32. Armstrong C. Pattern formation in the cerebellum: colloquium series on the developing brain, lecture 11 / C. Armstrong, R. Hawkes; series editor M. McCacthy // Morgan and Claypool Life Scien-
- ces. 2014. P. 85.
- 33. Avoxel-based morphometry comparison of regionalgray matter between fragile X syndrome and autism / L. B. Wilson [et al.] // Psychiatry Res. 2009. Vol. 174 (2). P. 138–145.
- 34. *Burgoyne R. D.* The cellular neurobiology of neuronal development: the cerebellar granule cell / R. D. Burgoyne, M. A. Cambray-Deakin // Brain Res. 1988. Vol. 472 (1). P. 77–101.
- 35. Cerebellar grey matter deficits in first-episode schizophrenia mapped using cortical pattern matching / P. E. Rasser [et al.] // Neuroimage. 2010. Vol. 53 (4). P. 1175–1180.
- 36. Chen S. Regulation of granule cell number by a predetermined number of Purkinje cells in development / S. Chen, D. E. Hillman // Brain Res. Dev. Brain Res. 1989. Vol. 45 (1). P. 137–147.
- 37. Development of Purkinje cells in the ovine brain / M. Salouci [et al.] // Anat. Histol. Embryol. 2012. Vol. 41 (3). P. 227–232.
- 38. Electrophysiological, morphological, and topological properties of two histochemically distinct subpopulations of cerebellar unipolar brush cells / J. Kim [et al.] // Cerebellum. 2012. Vol. 11 (4). –

- P. 1012-1025.
- 39. Fonnum F. Cerebellum as a target for toxic substances / F. Fonnum, E. A. Lock // Toxicol. Lett. 2000. Vol. 112–113. P. 9–16.
- 40. Fonnum F. The contributions of excitotoxicity, glutathione depletion and DNA repair in chemically induced injury to neurones: exemplified with toxic effects on cerebellar granule cells / F. Fonnum, E. A. Lock // J. Neurochem. 2004. Vol. 88 (3). P. 513–531.
- 41. *Hazarika R*. Neurotoxic impact of organophosphate pesticide phosphomedon on the albino rat / R. Hazarika // J. Environ. Biol. 2014. Vol. 35 (2). –
- P. 42424B@rsell O. The morphogenesis and adult pattern of the lobules and fissures of the cerebellum of the white rat / O. Larsell // J. Comp. Neurol. 1952. Vol. 97 (2). P. 281–356.
- 43. Lu M. H. Effects of single injection of methylazoxymethanol at postnatal day one on cell proliferation in different brain regions of male rats / M. H. Lu, N. Tang, S. F. Ali // Neurotoxicology. 2000. Vol. 21 (6). P. 1145–1151.
- 44. *Marzban H.* On the architecture of the posterior zone of the cerebellum / H. Marzban, R. Hawkes // Cerebellum. 2011. Vol. 10 (3). P. 422–434.
- 45. *Melik-Musyan A. B.* Morphological characteristics of lugaro cells in the cerebellar cortex / A. B. Melik-Musyan, V. V. Fanardzhyan // Neuroscience and behavioral physiology. 2004. Vol. 34 (6). P. 633–638.
- 46. Mugnaini E. The unipolar brush cell: a remarkable neuron finally receiving deserved attention
- / E. Mugnaini, G. Sekerkova, M. Martina // Brain Res. Rew. Martina // Brain Res. Rew. Martina // Bvok. 6 CereBellar P. parameters in developing 15 day old rat pups treated with propylthiouracil in comparison with 5 and 24 day old / D. K. Mwangi // East Afr. Med. J. 2001. Vol. 78 (6). P. 322–326.
- 48. *Paxinos G*. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. N.Y. : Elsevier acad. Press, 2004. 367 p.
- 49. *Pijpers A*. Functional anatomy of the intermediate cerebellum in the rat / A. Pijpers. Rotterdam: Voor tante Duul, 2007. 223 p.
- 50. *Pijpers A.* Topography of olivo-cortico-nuclear modules in the intermediate cerebellum of the rat / A. Pijpers, J. Voogd, T. J. Ruigrok // J. Comp. Neurol. 2005. Vol. 492 (2). P. 193–213.
- 51. Postnatal methylazoxymethanol: sensitive periods and regional selectivity of effects / P. Sullivan-Jones [et al.] // Neurotoxicol. Teratol. 1994. Vol. 16 (6). P. 631–637.
- 52. Prenatal exposure to bisphenol A interferes with the development of cerebellar granule neurons in mice and chicken / G. H. Mathisen [et al.] // Int. J. Dev. Neurosci. 2013. Vol. 31 (8) P. 762–769.
 - 53. Ramezani A. Tagh Role of Oxidative Stress

in Ethanol-induced Neurotoxicity in the Developing Cerebellum / A. Ramezani, I. Goudarzi // Iran J. Basic Med. Sci. – 2012. – Vol. 15 (4). – P. 965–974.

54. Sillitoe R. V. Morphology, molecular codes, and circuitry produce the three-dimensional complexity of the cerebellum / R. V. Sillitoe, A. L. Joy-

ner // Ann. Rev. Cell Dev. Biol. – 2007. – Vol. 23. – P. 549–577.

55. The microstructural effects of aqueous extract of Garcinia kola (Linn) on the hippocampus and cerebellum of malnourished mice / S. A. Ajayi [et al.] // Asian Pacific J. of Tropical Biomedicine. – 2011. – Vol. 1 (4). – P. 261–265.

56. *Voogd J.* A note on the definition and the development of cerebellar Purkinje cell zones / J. Voogd // Cerebellum. – 2012. – Vol. 11 (2). – P. 422–425.

NORMAL AND PATHOLOGICAL QUANTITATIVE MORPHOLOGY OF THE CEREBELLUM OF THE WHITE RAT (SOFTWARE REVIEW)

I.D. Ipastova

Ulyanovsk State Pedagogical University named by I.N. Ulyanov

In the scientific review presents characteristics of normal and pathological morphology of the cerebellum of the white rat according to morphometric studies. Identified the most characteristic morphological changes of the cerebellum of rats under the influence of various factors – from aging to the pharmacological effects – at all levels of its organization.

Keywords: cerebellum, morphology, morphometry, rat, Purkinje cells.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.12-008.1:616.08-085

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ МОНОТЕРАПИИ ЛОЗАРТАНОМ НА ПРОЦЕССЫ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Р.Х. Гимаев, В.А. Разин, В.И. Рузов, О.В. Шамеева, Н.О. Арутюнян, К.Ю. Макеев

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»

В ходе настоящей работы проведена оценка изменений электрических параметров сердца у пациентов с артериальной гипертонией на фоне 36-недельной антигипертензивной монотерапии блокатором рецепторов ангиотензина II – лозартаном. По результатам исследования нами установлено, что терапия лозартаном способствует улучшению электрических процессов в сердце, приводя к уменьшению негомогенности процессов реполяризации и деполяризации предсердий и желудочков. Это выразилось в достоверном уменьшении дисперсии волны деполяризации предсердий, а также дисперсии интервала QT. Монотерапия лозартаном способствует уменьшению потенциалов замедленной фрагментированной деполяризации в виде снижения частоты регистрации поздних потенциалов предсердий и желудочков, а также уменьшения числа локальных пиков на протяжении комплекса QRS. Улучшение электрических процессов в сердце на фоне терапии лозартаном ассоциируется с уменьшением частоты возникновения аритмий.

Ключевые слова: артериальная гипертония, электрическое ремоделирование.

Введение. Согласно современной модели аритмогенеза, развитие нарушений ритма сердца обусловлено наличием структурной патологии сердца, которая под воздействием преходящих функциональных факторов на фоне специфических электрофизиологических изменений (в рамках электрического ремоделирования) превращается в нестабильный аритмогенный субстрат [8]. Следует отметить, что в процессе формирования и прогрессирования артериальной гипертензии (АГ) участвует целый ряд механизмов, которые при определенных условиях могут лежать в основе развития нарушений сердечного ритма [9]. Пациентов с АГ характеризует широкий спектр наджелудочковых и желудочковых аритмий, являющихся клиническими эквивалентами процессов электрического ремоделирования миокарда [10, 11].

В связи с этим для максимального снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ необходимо не только достижение целевых значений АД, но и своевременное выявление пациентов с высоким риском жизнеугрожающих аритмий с целью дифференцированного подбора фармакологических препаратов, обладающих наряду с гипотензивным еще и антиаритмическим свойством.

Цель исследования. Комплексная оценка динамики электрических показателей сердца у больных АГ на фоне антигипертензивной монотерапии антагонистом рецепторов ангиотензина II (APA II) – лозартаном.

Материалы и методы. Динамический контроль за электрическими показателями сердца проведен у 72 больных АГ I–II степени (34 мужчины, 38 женщин, средний возраст — 48,5±7,4 года). Средняя терапевтиче-

ская доза лозартана составила 50 мг в сут. У больных, не достигших целевых значений АД, через 1 мес. дозу препарата увеличивали. Максимальная доза лозартана составляла 100 мг в сут. Повторное исследование проведено всем пациентам через 36 нед. монотерапии. Из исследования исключались пациенты, имеющие в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения, мерцательную аритмию, злокачественные и аутоиммунные заболевания, симптоматическую АГ, сердечную недостаточность III-IV ФК по NYHA, сахарный диабет. Измерения электрических свойств миокарда проводились по данным стандартной ЭКГ по 12 отведениям, ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) с анализом поздних потенциалов предсердий (ППП), желудочков (ППЖ) и спектрально-временным картированием (СВК) комплекса QRS.

Регистрацию ЭКГ проводили на аппарате «Поли-Спектр 8/EX.» («Нейрософт», Россия). Определяли следующие параметры: дисперсию волны зубца Р (dP), мс; продолжительность корригированного интервала QT (QTc), мс, а также его дисперсию (dQTc), мс. Дисперсию интервалов рассчитывали как разницу между максимальным и минимальным значениями показателя.

Регистрацию ЭКГ ВР осуществляли с помощью электрокардиографа «КARDi+ЭКГ ВР» («МКС», Россия). Выявление ППЖ проводилось на основании автоматического алгоритма вычисления значений трех показателей: продолжительности фильтрованного комплекса QRS (Total QRS) и низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов терминальной части комплекса QRS (Under 40uV), мс; среднеквадратичной амплитуды последних 40 мс комплекса QRS (Last 40ms), мкВ. Критериями патологической ЭКГ ВР считали: Total QRS>110 mc; Under 40uV>38 mc; Last 40ms<20 мкВ. Наличие по крайней мере двух из перечисленных критериев позволяло диагностировать ППЖ. При анализе ППП вычисляли: 1) продолжительность фильтрованной волны деполяризации предсердий Р (FiP) и сигналов ниже 5 мкВ предсердной волны Р (Under 5uV), мс; среднеквадратичные амплитуды волны Р (Total P), а также последних 20 мс зубца Р (Last 20ms), мкВ. При

увеличении продолжительности FiP более 125 мс диагностировали ППП.

Для СВК использован метод быстрого преобразования Фурье с применением множественных узкополосных фильтров. Оценка результатов СВК проводилась в трех ортогональных отведениях (Х, Y, Z). При анализе спектрально-временных карт комплекса QRS проводилась количественная оценка локальных пиков на всем частотном диапазоне, учитывался их характер по амплитуде и частоте. В зависимости от частоты все локальные пики делились на низкочастотные (менее 40 Гц), средней частоты (40-90 Гц) и высокочастотные (более 90 Гц), в зависимости от амплитуды – на низкоамплитудные (менее 40 мкВ) и высокоамплитудные (более 40 мкВ). Наличие низкоамплитудных (менее 40 мкВ) высокочастотных (90-150 Гц) колебаний свидетельствовало о существовании фрагментированной электрической активности.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного пакета Statistica 6.0. В обследованных группах больных количественные признаки представлялись в виде М±Sd. Достоверность различий количественных признаков оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента (при параметрическом распределении) для зависимых групп и критерия Вилкоксона (при непараметрическом распределении). Статистически значимые различия качественных признаков оценивались с помощью критерия χ^2 . Вероятность того, что статистические выборки достоверно различались друг от друга, существовала при р≤0,05.

Результаты и обсуждение. При анализе изменений показателей 12-канальной ЭКГ через 36 нед. терапии лозартаном было установлено статистически значимое уменьшение дисперсии зубца P с $46,75\pm9,19$ до $43,04\pm9,43$ мс (p=0,013).

При оценке показателей гетерогенности реполяризации на фоне терапии лозартаном были также установлены положительные изменения данных параметров в виде статистически значимого снижения дисперсий интервалов QTc (p=0,02). На фоне приема лозартана отмечалось недостоверное увеличение продолжительности корригированного интервала QT (табл. 1).

Таблица I Динамика показателей стандартной 12-канальной ЭКГ у больных АГ на фоне терапии лозартаном (M \pm Sd)

Показатели ЭКГ	До лечения	Через 36 нед.
ЧСС, уд./мин	72,65±13,08	69,8±12,3
dР, мс	46,75±9,19	43,04±9,43*
РО, мс	162,70±21,38	156,90±22,03
QТс, мс	407,60±24,75	412,40±34,54
dQTc, мс	52,83±22,78	44,20±22,33*

Примечание. * – статистически значимые различия (p<0,05).

При оценке динамики показателей ЭКГ ВГ у больных АГ на фоне терапии лозартаном были выявлены статистически значимые изменения в амплитудно-временных параметрах возбуждения предсердий. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, регулярный 36-недельный прием лозартана способствовал значимому улучшению показателей, характеризующих возбуждение предсердий, по данным ЭКГ высокого разрешения. Так, было отмечено статистически значимое уменьшение продолжительности фильтрованной волны Р (p=0,008), а также среднеквадратичной амплитуды последних 20 мс зубца Р (p=0,033). При этом достоверных различий в шуме найдено не было.

Таблица 2 Динамика амплитудно-временных параметров деполяризации предсердий у больных ${\bf A}\Gamma$ на фоне терапии лозартаном (M±Sd)

Показатели	До лечения	Через 36 нед.		
FiP, мс	115,09±13,32	108,59±11,10*		
Under 5uV, мс	22,30±14,51	19,90±12,25		
Total P, мкВ	5,11±1,37	4,80±1,71		
Last 20ms, мкВ	3,74±1,64	3,25±1,23*		
Шум, мкВ	0,48±0,25	0,51±0,23		

При оценке влияния гипотензивной терапии на параметры деполяризации желудочков по данным ЭКГ ВР были выявлены статистически значимые изменения лишь в продолжительности фильтрованного комплекса QRS: отмечено уменьшение с $102,2\pm13,8$ до $96,14\pm10,26$ мс (t=2,50; df=71; p=0,014). Показатель продолжительности низкоамплитудных сигналов конечной части QRS-комплекса недостоверно снизился с $37,26\pm14,08$ до $34,40\pm9,86$ мс (p=0,18), а амплитуда по-

следних 40 мс комплекса QRS статистически незначимо увеличилась с 32,26 \pm 22,60 до 34,60 \pm 19,25 мкВ (p=0,66).

При оценке частоты выявления потенциалов замедленной фрагментированной активации в предсердиях и желудочках на фоне терапии лозартаном выявлено статистически значимое снижение регистрации поздних потенциалов предсердий. Так, на фоне регулярной 36-недельной терапии лозартаном число больных АГ с выявленными ППП статистиче-

ски значимо уменьшилось с 33,3 % (24 чел.) до 18 % (13 чел.) (χ^2 =4,4; p=0,027). Поздние потенциалы желудочков до начала терапии лозартаном были выявлены у 20 пациентов (27,8 %), через 36 нед. терапии поздние потенциалы были отмечены у 11 пациентов (15,3 %) (χ^2 =3,33; p=0,06 (по точному критерию Фишера)).

При оценке динамики показателей СВК комплекса QRS отмечены статистически значимые изменения в общем количестве регистрируемых локальных пиков на протяжении желудочкового комплекса, а также в количестве локальных пиков с низкоамплитудными (менее 40 мкВ) и высокочастотными (более 90 Гц) характеристиками (см. табл. 3).

Таблица 3 Изменения параметров спектрально-временного картирования QRS-комплекса на фоне 36-недельной терапии лозартаном (M±Sd)

Отведения по Франку	До лечения	Через 36 нед.			
Общее количество локальных пиков в комплексе QRS по отведениям					
X	2,76±1,17	2,26±1,20*			
Y	2,84±1,20	2,37±1,25*			
Z	3,46±1,29	3,01±1,30*			
Количество низкоамплитудных (менее 40 мкВ) высокочастотных (бол	пее 90 Гц) пиков в комплексе QRS			
X	1,48±0,66	1,23±0,61*			
Y	1,53±0,69	1,30±0,68			
Z	1,62±0,70	1,31±0,70*			
Время возникновения низкоамплитудных высокочастотных локальных пиков в комплексе QRS, мс					
X	45,2±12,6	44,1±12,4			
Y	49,7±11,8	48,3±12,2			
Z	49,5±13,3	44,25±13,0			

Примечание. * – статистически значимые различия (p<0,05).

Как видно из представленных данных, на фоне терапии лозартаном отмечается уменьшение общего количества регистрируемых локальных возмущений (пиков, экстремумов) в желудочковом комплексе по всем ортогональным отведениям, что свидетельствует о значимом уменьшении гетерогенности электрофизиологических свойств миокарда желудочков. Локальные пики с низкоамплитудными и высокочастотными характеристиками, отражающие зоны с замедленной фрагментированной активацией желудочков, на фоне терапии APA II лозартаном достоверно уменьшились по отведениям Франка Х $(1,48\pm0,66$ и $1,23\pm0,61$; p=0,02) и Z $(1,62\pm0,70)$ и 1,31±0,70; p=0,012).

На фоне терапии лозартаном отмечены существенные изменения в структуре нарушений ритма сердца у больных АГ по данным суточного мониторирования ЭКГ. Так, на фоне 36-недельной терапии лозартаном общая частота выявления наджелудочковых нарушений ритма сердца уменьшилась с 71,3 % (51 чел.) до 63,8 % (46 чел.), что не было статистически значимым ($\chi^2=0.76$; р=0,37). Однако при оценке числа пациентов с частой наджелудочковой экстрасистолией (НЖЭ) до и после лечения лозартаном было выявлено их статистически значимое уменьшение. Так, до лечения частая НЖЭ наблюдалась у 31 пациента (43 %), тогда как через 36 нед. терапии лозартаном - у 19 чел.

(27,7%) (χ^2 =4,41; p=0,026 (по точному критерию Фишера)). Следует отметить, что на фоне терапии также статистически значимо уменьшилось количество сложных форм НЖЭ (парных, групповых): 33 % (24 чел.) до лечения и 15,3 % (11 чел.) через 36 нед. (χ^2 =6,38; p=0,01).

При оценке динамики желудочковых нарушений ритма (ЖНР) на фоне терапии лозартаном было отмечено статистически значимое снижение лишь частых форм желудочковой экстрасистолии: с 19,4 % (14 чел.) до 7 % (5 чел.) (р=0,04). Суммарное количество ЖНР, а также желудочковые аритмии высоких градаций на фоне терапии лозартаном достоверного изменения не имели.

В ходе настоящего исследования установлено, что антигипертензивная терапия лозартаном сопровождается улучшением электрических процессов как в предсердиях, так и в желудочках сердца. Так, применение лозартана у больных АГ способствует улучшению электрофизиологических параметров предсердий: уменьшению дисперсии предсердной волны Р на ЭКГ, снижению частоты регистрации поздних потенциалов предсердий и улучшению их амплитудно-временных характеристик по данным ЭКГ ВР. На фоне лечения лозартаном достоверно уменьшается частота выявления сложных (парных, групповых, устойчивых аллоритмий) форм наджелудочковых экстрасистол, включая пробежки наджелудочковых тахикардий.

Терапия лозартаном уменьшает негомогенность процессов реполяризации желудочков: достоверно уменьшаются дисперсии интервалов QT, JT и особенно Tpeak-end. На фоне длительной терапии отмечается уменьшение количества участков миокарда с замедленной фрагментированной активностью по данным спектрально-временного картирования желудочкового комплекса. Наблюдается улучшение амплитудно-временных характеристик ЭКГ ВР, характеризующих потенциалы замедленной активации (ППЖ). На фоне лечения лозартаном отмечается уменьшение частой желудочковой экстрасистолии без существенного влияния на общую частоту встречаемости и частоту регистраций ЖЭ высоких градаций.

Полученные результаты можно объяснить следующими причинами. В настоящее время известно, что APA II, как и большинство классов гипотензивных препаратов (за исключением периферических вазодилататоров), способствуют регрессу ГЛЖ, уменьшению процессов фиброза миокарда [1, 2, 4, 7]. Другим немаловажным механизмом положительного влияния APA II на электрические процессы в сердце является стимуляция ангиотензиновых рецепторов II типа неутилизированным АП. Активизация данных рецепторов вызывает эффекты, прямо противоположные эффектам ангиотензиновых рецепторов I типа [2]. Кроме того, стимуляция ангиотензиновых рецепторов II типа увеличивает опосредованно с помощью тирозинфосфатазы SHP-1 экспрессию PRCT, которая является плазменным активатором прекалликреина, что приводит к активации так называемого PRCT-зависимого прекалликреин-калликреин пути и, соответственно, деградации брадикинина, обеспечивая кардиопротективные эффекты, в т.ч. антиаритмические [2, 5]. Наконец, многоуровневое влияние APA II на электрическую гетерогенность миокарда реализуется в т.ч. и через предупреждение индуцируемого растяжением электрического ремоделирования сердца [3, 6].

Заключение. Таким образом, полученные результаты показывают, что использование APA II лозартана в терапии AГ наряду с основным антигипертензивным эффектом оказывает положительное влияние на параметры электрического ремоделирования.

^{1.} Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы / Ф. Т. Агеев [и др.] // Сердечная недостаточность. -2008. - Т. 9, № 1 (45). - С. 16–24.

^{2.} *Козиолова Н. А.* Антагонисты рецепторов к ангиотензину II: позиция «за» / Н. А. Козиолова // Сердце. -2012. -№ 5 (67). - C. 285–302.

^{3.} Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared with atenolol: the Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) Study / K. Wachtell [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 712–719.

^{4.} Effect of telmisartan on QT interval variability and autonomic control in hypertensive patients

with left ventricular hypertrophy / F. Galetta [et al.] // Biomed. Pharmacother. -2010. - Vol. 64, N_{2} 8. - P. 516–520.

- 5. *Iravanian S*. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) and Cardiac Arrhythmias / S. Iravanian, S. C. Dudley // Heart Rhythm. 2008. Vol. 5 (suppl. 1). P. 12–17.
- 6. Makkar K. M. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and aldosterone antagonists in the prevention of atrial and ventricular arrhythmias / K. M. Makkar,
- C. A. Sanoski, S. A. Spinler // Pharmacotherapy. 20097– Wads ♀ I.No F. P.H31–48 ngiotensin receptor blockers: baseline therapy in hipertension? / F. H.

- Messerli, S. Bangalore, F. Ruschitzka // Eur. Heart J. 2009. Vol. 30 (20). P. 2427–2430.
- 8. *Murgatroyd F. D.* Atrial arrhuthmias / F. D. Murgatroyd, A. J. Camm // Lancet. 1993. Vol. 341. P. 1317–1322.
- 9. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension / M. Galinier [et al.] // Eur. Heart J. 1997. Vol. 18. P. 1484–1491.
- 10. Vester E. G. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias / E. G. Vester // Dtsch. Med. Wochenschr. 2008. Vol. 133 (suppl. 8). P. 261–265. 11. Yildirir A. Hypertension and arrhythmia: blood pressure control and beyond / A. Yildirir, M. K. Batur, A. Oto // Europace. 2002. Vol. 4. P. 175–182.

INFLUENCE LOSARTAN ANTIHYPERTENSIVE ALONE ON PROCESSES ELECTRICAL REMODELING OF THE HEART IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

R.Kh. Gimaev, V.A. Razin, V.I. Ruzov, O.V. Shameeva, N.O. Arutyunyan, K.U. Makeev

Ulyanovsk State University

During the present study assessed changes' electrical parameters of the heart in patients with hypertension on the background of the 36-week monotherapy antihypertensive angiotensin 2 receptor blocker losartan. According to the study we found that treatment with losartan improves electrical processes in the heart as a reduction of inhomogeneity of repolarization and depolarization of the atria and ventricles. This was expressed in authentic reduction wave dispersion atrial depolarization and dispersion interval QT. Losartan monotherapy reduces the potential of delayed depolarization fragmented as a reduction of the frequency of late potentials of the atria and ventricles, as well as reducing the number of local peaks for complex QRS. Improving the electrical processes in the heart on the background of losartan is associated with a decrease in the incidence of arrhythmias.

Keywords: arterial hypertension, electrical remodeling.

УДК [616-005.1-08:616.12-008.331.1]:615.22

КОРРЕКЦИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ ВАЗОПАТИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ С ПОМОЩЬЮ ЛЕЧЕБНОГО КОМПЛЕКСА С ЛОЗАРТАНОМ

О.А. Солдатова

Курский институт социального образования (филиал) РГСУ

Цель работы – исследовать возможности коррекции нарушений антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме с помощью комплекса из лозартана, пиоглитазона и немедикаментозных средств лечения. Установлено, что исследуемый комплекс лечения в течение 4 мес. у данной категории больных улучшает, не нормализуя полностью, антиагрегационную активность сосудистой стенки. Достигнутые результаты нестабильны и имеют тенденцию к частичной утрате при нестрогом соблюдении немедикаментозной коррекции, несмотря на продолжение строгой лекарственной терапии.

Ключевые слова: сосудистая стенка, артериальная гипертония, метаболический синдром, лозартан, пиоглитазон, немедикаментозное лечение.

Введение. Сочетание наследственной предрасположенности [6] с нерациональным образом жизни [14] приводят в современном обществе к высокой частоте распространения среди населения артериальной гипертонии (АГ), нередко сочетающейся с метаболическим синдромом (МС), что способствует серьезному ослаблению гемостатической функции сосудистой стенки [12]. Депрессия контроля стенки сосудов над процессами гемостаза ведет у больных АГ при МС к нарастанию вероятности возникновения тромбозов различной локализации [3, 7]. Учитывая сложность обменных и гемодинамических нарушений, свойственных АГ при МС [13], становится ясно, что коррекция данного состояния должна быть комплексной [2, 8, 9] и включать современный гипотензивный препарат, в т.ч. блокатор рецепторов ангиотензина, метаболически активное средство и немедикаментозное воздействие, состоящее из диетотерапии и дозированных физических нагрузок.

Цель исследования. Оценить возможности коррекции нарушений антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных АГ при МС с помощью комплекса из лозартана, пиоглитазона и немедикаментозных средств лечения.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 23 больных АГ 1–2 степени, риск 4 [5], в т.ч. 11 мужчин и 12 женщин среднего возраста (48,5 \pm 1,8 года). У больных отмечалась АГ при МС, состоящем в нарушении толерантности к глюкозе (НТГ), гиперлипидемии Пб типа, абдоминальнм ожирении (АО) (индекс массы тела — более 30 кг/м², отношение объема талии к объему бедер — более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). Группу контроля составили 25 здоровых людей аналогичного возраста.

Взятие крови производилось после 14-часового голодания. Определяли содержание общего холестерина (OXC), XC липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум», общих липидов (ОЛ) – набором фирмы «Эрба-Русс». XC ЛПНП рассчитывали по формуле W. Friedwald, XC липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) - как ТГ/2,2. Результаты оценивали по отечественным критериям [4]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы выявляли по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором «Агат-Мед» и ацилгидроперекисей (АГП) [1].

Определение числа тромбоцитов в капиллярной крови производили в камере Горяева. Агрегационную способность тромбоцитов (АТ) исследовали визуальным микрометодом [11] с использованием в качестве индукторов аденозиндифосфата (АДФ) $(0.5\cdot10^{-4} \text{ M})$, коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед./мл), ристомицина (0.8 мг/мл), адреналина (5.10^{-6} M) и перекиси водорода $(7,3\cdot10^{-3} \text{ M})$, а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Антиагрегационную активность стенки сосуда выявляли по торможению АТ со всеми использованными индукторами на фоне временной венозной окклюзии. С целью коррекции артериального давления (АД) больным назначался препарат лозартан в дозе 100 мг один раз в сутки, для оптимизации углеводного и липидного обмена – пиоглитазон в дозе 30 мг один раз в сутки. Немедикаментозное лечение включало в себя гипокалорийную диету и посильные регулярные физические тренировки [15]. Оценку клинических и лабораторных показателей проводили в начале лечения, через 2 и 4 мес. терапии и еще через 8 мес. при нестрогом соблюдении его немедикаментозной составляющей.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. При наблюдении за больными в течение 12 мес. побочных эффектов терапии выявлено не было. Через 2 нед. лечения артериальное давление стабилизировалось: систолическое — на уровне $130,2\pm1,4$ мм рт. ст., диастолическое — на уровне $87,4\pm1,2$ мм рт. ст., сохраняясь таковым до конца наблюдения.

У больных в исходе выявлена гиперлипидемия Пб типа с активацией ПОЛ плазмы (АГП $-3,26\pm0,02$ Д233/мл, ТБК-активные продукты $-5,49\pm0,04$ мкмоль/л). К 4 мес. лечения появилась положительная динамика всех показателей липидного спектра плазмы крови с их нормализацией к концу наблюдения. Содержание АГП в плазме через 4 мес. составляло $2,18\pm0,04$ Д233/мл, через год $-1,68\pm0,02$ Д233/мл, ТБК-активных продук-

тов — $4,12\pm0,02$ и $3,42\pm0,03$ мкмоль/л соответственно.

Агрегация тромбоцитов на фоне венозной окклюзии в исходном состоянии у лиц с АГ при МС оказалась ускоренной. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена $(28,2\pm0,1 \text{ c}, \text{ в контроле} - 48,90\pm0,09 \text{ c}),$ несколько медленнее – с АДФ (32,10 \pm 0,04 с, в контроле $-65,400\pm0,022$ с) и ристомицином $(31,9\pm0,1$ с, в контроле – $70,80\pm0,15$ с), еще позднее – с H_2O_2 (38,70±0,04 с, в контроле – $77,80\pm0,12$ с) и тромбином ($45,80\pm0,09$ с, в контроле $-84,20\pm0,12$ с). Позднее всего AT у больных наступала под влиянием адреналина $(88,40\pm0,12$ с, в контроле – $167,60\pm0,15$ с). Сочетание индукторов в условиях временной ишемии сосудистой стенки недостаточно способствовало их взаимопотенциированию и ускорению АТ, возникавшей почти вдвое быстрее, чем у здоровых людей.

Назначение больным лозартана, пиоглитазона и комплекса немедикаментозной терапии обусловило положительную динамику сосудистого гемостаза к 4 мес. лечения, однако нормализации исследуемых показателей не наступало. Дальнейшее наблюдение за пациентами на фоне лечения с нестрогим соблюдением немедикаментозной коррекции выявило отрицательную динамику достигнутых результатов. Так, наиболее ранняя АТ на фоне временной окклюзии стенки сосуда к 4 мес. найдена для коллагена $-41,40\pm0,04$ с, при исследовании через год – 37,70±0,04 с. Медленнее АТ развивалась под влиянием АДФ (к 4 мес. - 59,30 \pm 0,06 с, к году - $50,90\pm0,04$ с), ристомицина ($60,90\pm0,04$ и $56,20\pm0,04$ с), H_2O_2 (63,60 $\pm0,02$ и 48,80 \pm $\pm 0,06$ c). При этом на фоне искусственного венозного застоя тромбиновая и адреналиновая АТ также замедлились, но не достигали контрольных значений: тромбиновая -75,20±0,04 и 63,80±0,06 с, адреналиновая – 128,30±0,04 и 113,7±0,04 с к 4 и 12 мес. соответственно. При сочетании индукторов к 4 мес. лечения отмечалась достоверная положительная динамика времени АТ, но показатели по-прежнему заметно отличались от контрольных. При исследовании через год также наблюдалось снижение достигнутых результатов. АТ через 4 и 12 мес. составила

при сочетании: АДФ и адреналина — $42,20\pm0,01$ и $37,40\pm0,05$ с (в контроле — $51,90\pm0,31$ с), АДФ и коллагена — $33,30\pm0,04$ и $29,10\pm0,02$ с (в контроле — $38,40\pm0,12$ с), адреналина и коллагена — $32,80\pm0,04$ и $28,70\pm0,12$ с соответственно (в контроле — $44,90\pm0,09$ с).

В основе развивающихся нарушений функций сосудистой стенки у больных МС лежит сложный обменный дисбаланс, характерный для синдрома инсулинорезистентности, приводящий к формированию тромбофилии и возникновению тромбозов различной локализации [12]. Изменения липидного спектра крови и активация ПОЛ вызывают у лиц с АГ при МС ослабление антиагрегационной активности стенки сосудов, обусловливая рост АТ [10], что было показано при применении различных индукторов in vitro. При этом отмечается рост синтеза в стенке сосуда, участвующего в процессе адгезии, фактора Виллебранда, косвенно зарегистрированный по ускорению АТ с ристомицином. Временная венозная окклюзия позволила выявить ослабление обмена арахидоновой кислоты в стенке сосуда с сокращением образования в ней ведущего вазодилататора и антиагреганта простациклина. Это подтверждено высокой активностью АТ с изолированными индукторами агрегации, имеющими место в кровотоке на фоне временной венозной окклюзии. Слабая динамика АТ при сочетании индукторов у пациентов с АГ при МС на фоне временной ишемии сосудистой стенки указывает на достоверное ослабление ее антиагрегационной активности в условиях кровотока, свидетельствуя о высоком риске у них повторного тромбообразования [12, 13].

Применение у включённых в исследование больных оцениваемого комплекса лечения, состоящего из блокатора рецепторов ангиотензина лозартана, гипогликемического препарата пиоглитазона, гипокалорийной диеты и дозированных физических нагрузок, привело к нормализации АД и липидного обмена крови, что улучшило, но полностью не нормализовало функцию сосудистого эндотелия. Положительные изменения в стенке сосудов привели к уменьшению проагрегантных и усилению антиагрегантных влияний с её стороны на тромбоциты, не нормализуя

полностью их агрегационную активность. Замедление АТ без венозной окклюзии и на ее фоне во многом обусловливается ослаблением интенсивности ПОЛ жидкой части крови, облегчая функционирование рецепторных и пострецепторных механизмов в первичном гемостазе. Уменьшение адгезивной способности тромбоцитов во многом также связано с понижением синтеза фактора Виллебранда в стенке сосуда на фоне проведённого лечения. Повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода в результате лечения, зарегистрированное как удлинение АТ с Н₂О₂, указывает на возрастание активности системы антиокисления в первичном гемостазе [9, 14].

Выводы. Назначение больным АГ при МС лечебного комплекса, включающего лозартан, пиоглитазон, гипокалорийную диету и дозированные физические нагрузки, уже через 4 мес. в значительной степени улучшает антиагрегационную активность сосудистой стенки.

Полученные к 4 мес. лечения у наблюдаемых больных результаты нестабильны и частично утрачиваются при последующем нестрогом соблюдении немедикаментозной составляющей комплексной терапии.

- 1. *Гаврилов В. Б.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторное дело. 1983. № 3. С. 33—36.
- 2. *Громнацкий Н. И*. Коррекция нарушений тромбоцитарного гемостаза немедикаментозными средствами у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом / Н. И. Громнацкий, И. Н. Медведев // Клиническая медицина. 2003. Т. 81, N 4. С. 31–34.
- 3. *Громнацкий Н. И*. Повышение внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом и ее коррекция симвастатином / Н. И. Громнацкий, И. Н. Медведев, Б. М. Голиков // Российский кардиологический журн. 2004. № 6. С. 33–36.
- 4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации (V пересмотр) // Российский кардиологический журн. 2012. № 4 (прил. 1). 32 с.
- 5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Национальные клинические реко-

- мендации. 3-е изд. М. : Силицея-Полиграф, 2010. С. 463—500.
- 6. *Медведев И. Н.* Ад-полиморфизм как цитогенетический маркер риска развития артериальной гипертонии / И. Н. Медведев, И. В. Амелина // Российский кардиологический журн. 2009. № 2. С. 70–72.
- 7. Медведев И. Н. Влияние эпросартана на агрегацию и внутрисосудистую активность тромбоцитов больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме / И. Н. Медведев, Т. А. Кумова // Фундаментальные исследования. 2007. N 9. C. 72-73.
- 8. *Медведев И. Н.* Роль гипокалорийной диеты и дозированных физических нагрузок в лечении больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом / И. Н. Медведев, Н. И. Громнацкий // Medline. 2003. Т. IV. С. 437.
- 9. *Медведев И. Н.* Снижение внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом с помощью небиволола / И. Н. Медведев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. Т. 5, № 3. С. 75–78.
- 10. Медведев И. Н. Сравнительная оценка квадроприла и эналаприла на внутрисосудистую активность тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом

- / И. Н. Медведев, Н. И. Громнацкий, Аль-Зурайки Эссам Мохамед // Кардиология. 2004. № 12. С. 13.
- 11. Методические вопросы исследования функциональной активности тромбоцитов при различных состояниях / С. Ю. Завалишина [и др.] // В мире научных открытий. -2012. -№ 2. -C. 145-147.
- 12. Симоненко В. Б. Артериальная гипертония и сосудистые дисфункции / В. Б. Симоненко, И. Н. Медведев, А. Г. Брюховецкий. М. : Эко-Пресс, 2012. 288 с.
- 13. Симоненко В. Б. Воздействие эпросартана на агрегационную способность тромбоцитов у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме / В. Б. Симоненко, И. Н. Медведев, Т. А. Кумова // Клиническая медицина. 2008. Т. 86, № 4. С. 19—21.
- 14. Симоненко В. Б. Патогенетические аспекты артериальной гипертонии при метаболическом синдроме / В. Б. Симоненко, И. Н. Медведев, В. В. Толмачев // Клиническая медицина. 2011. Т. 89, № 1. С. 49–51.
- 15. Способ нормализации внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом : пат. RUS 2329802 / Медведев И. Н., Беспарточный Б. Д. Приоритет 18.09.2006.

CORRECTION OF DISPLAYS VAZOPATII IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME WITH MEDICAL COMPLEX LOSARTAN

O.A. Soldatova

Kursk Institute of Social Education (branch of) Russian State Social University

Purpose – to explore the possibilities of correcting violations antiplatelet activity of the vascular wall in hypertensive patients with metabolic syndrome using a set of losartan, pioglitazone and non-drug treatments. It was found that the investigated complex treatment in these patients within 4 months of treatment improves not fully normalizing antiaggregatory activity of the vascular wall. The achieved results are unstable and tend to a partial loss at non-strict observance of non-pharmacological correction, despite continued strong medication.

Keywords: vascular wall, arterial hypertension, metabolic syndrome, losartan, pioglitazone, non-pharmacological treatment.

УДК 616.34-036.2

ХРОНИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА В СТРУКТУРЕ БОЛЕЗНЕЙ ОГРАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ В РЕГИОНЕ

О.Л. Арямкина, А.А. Демьяненко, Н.Н. Климова, Н.О. Арутюнян

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»

В работе представлены сведения об уровнях и динамике официально регистрируемых показателей болезненности и заболеваемости гастроэнтерологической патологией, неинфекционным энтеритом и колитом среди населения региона, а также частоте и структуре хронических воспалительных заболеваний кишечника - язвенного колита и болезни Крона - среди госпитального гастроэнтерологического контингента.

Ключевые слова: болезни органов пищеварения, неинфекционный энтерит и колит, язвенный колит, болезнь Крона, заболеваемость, болезненность.

Введение. Распространенность болезней органов пищеварения на современном этапе чрезвычайно широка, а их повсеместная все частота увеличивающаяся встречаемости оценивается как эпидемия. И в мире, и в России показатели заболеваемости болезнями органов пищеварения прогрессивно возрастают, удваиваясь каждое десятилетие [3, 4]. Регистрируется и увеличение количества больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, характеризующимися как системными проявлениями, так и полиморбидным течением [1, 2, 6–9]. Хронические воспалительные заболевания кишечника – язвенный колит и болезнь Крона – наиболее часто встречаются в экономически развитых странах; заболеваемость ими варьирует от 0,5 до 24,5 в пересчете на 100 тыс. населения различных стран мира [1, 5, 15]. Эти заболевания характеризуются прогрессивными темпами роста показателей заболеваемости и болезненности, высоким уровнем инвалидизации больных и неблагоприятным прогнозом [2, 5–7, 11–14].

Неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по гастроэнтерологической патологии, в частности по хроническим воспалительным заболеваниям кишечника (ХВЗК), определила актуальность выбранного направления работы. Особая значимость изучения данного направления объясняется отсутствием повсеместных национальных полно-

масштабных эпидемиологических исследований по XB3K, ограниченных лишь тремя странами: Японией в 1991 г., Югославией в 1992 г. и Словакией в 1994 г. [1, 15]. В России же только создаются регистры больных язвенным колитом и болезнью Крона.

Цель исследования. Изучение заболеваемости болезнями кишечника в структуре болезней органов пищеварения, в частности хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, в регионе.

Материалы и методы. Дизайн исследования - одномоментное исследование, проведенное методом сплошной выборки. Эпидемиологическая ситуация по неинфекционному энтериту и колиту оценена по официальным отчетным данным, представляемым в Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Ульяновской области» (ФГУЗ «ЦГиЭ в Ульяновской области»). Проанализированы данные форм № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обследования лечебного учреждения» за 2005–2012 гг. и № 14 «Сведения о деятельности стационара», а также медицинские карты 367 стационарных больных, пролеченных за период 2009-2013 гг. Настоящее исследование проведено в соответствии с требованиями биомедицинских исследований в рамках НИР кафедры факультетской терапии.

Результаты и обсуждение. Нами изучены эпидемиологические показатели болезненности и заболеваемости патологией органов пищеварения и неинфекционным энтеритом и колитом в Ульяновской области в сравнении с данными по России и Приволжскому федеральному округу (ПФО) за 2005—2012 гг. Показатели заболеваемости и распространенности болезней органов пищева-

рения за 8-летний период демонстрируют следующее. Число вновь регистрируемых случаев гастроэнтерологической патологии в стране, ПФО и регионе составляет 3450,7; 3554,1; 3377,1 соответственно, а число зарегистрированных больных — 11318,3; 12735,6; 11777 соответственно в пересчете на 100 тыс. населения (рис. 1, 2).

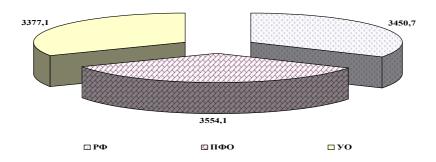


Рис. 1. Показатели среднемноголетней заболеваемости болезнями органов пищеварения за 2005–2012 гг., на 100 тыс. населения

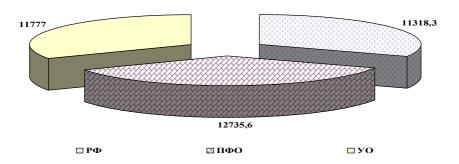


Рис. 2. Показатели средневзвешенной распространенности болезней органов пищеварения за 2005–2012 гг., на 100 тыс. населения

Показатели заболеваемости и болезненности патологией органов пищеварения несколько преобладают на территории ПФО над общероссийскими и региональными показателями. Эпидемиологическая ситуация по болезням органов пищеварения неблагоприятна: при том, что у населения России и территорий, входящих в ее состав, заболевания органов пищеварения встречаются в диапазоне 11500—12500 случаев, ежегодно ими заболевают до 3500 и более человек в пересчете на 100 тыс. населения.

Зарегистрировано увеличение показателей заболеваемости и болезненности в Ульяновской области с 2005 к 2012 г. на 21 и 19 % соответственно, тогда как число вновь диагностируемых случаев болезней органов пищеварения и распространенность гастроэнтерологической патологии на территории России и Приволжского федерального округа от года к году не изменяются (рис. 3, 4). Установлено, что в 2012 г. оба показателя среди населения Ульяновской области были выше, чем среди населения России и ПФО.

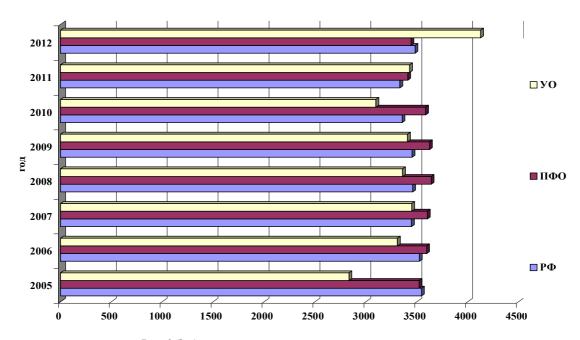


Рис. 3. Заболеваемость патологией органов пищеварения (по данным ФГУ «ЦНИИОИЗ Минздравсоцразвития России» (www.mednet.ru)), на 100 тыс. населения

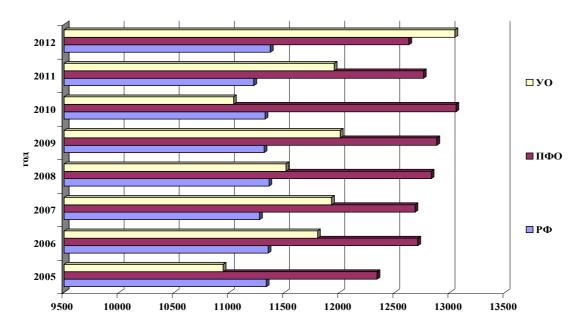


Рис. 4. Распространенность болезней органов пищеварения (по данным ФГУ «ЦНИИОИЗ Минздравсоцразвития России» (www.mednet.ru)), на 100 тыс. населения

Показатель заболеваемости патологией органов пищеварения среди населения России и Приволжского федерального округа за 8-летний период изменяется мало. А вот число больных с патологией органов пищеварения на территориях Приволжского федерального округа и Ульяновской области значительно превышает таковой показатель среди населения России в целом.

Все хронические заболевания кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона,

официально регистрируются как неинфекционный энтерит и колит. Установлено, что заболеваемость неинфекционным энтеритом и колитом у населения России, Приволжского федерального округа и Ульяновской области в структуре гастроэнтерологической заболеваемости составляет 3,16, 3,03 и 1,92 %, а болезненность — почти половину — 2,65, 2,21 и 2,09 % случаев в структуре всей гастроэнтерологической патологии соответственно (рис. 5).

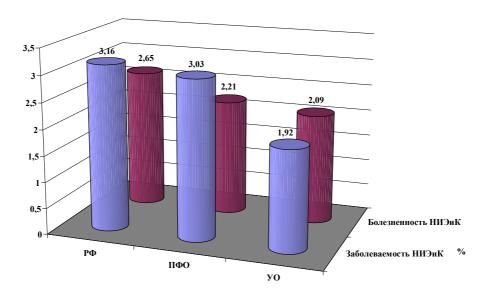


Рис. 5. Неинфекционный энтерит и колит в структуре заболеваемости и распространенности болезней органов пищеварения за период 2005–2012 гг.

Вместе с тем среднемноголетние показатели заболеваемости неинфекционным энтеритом и колитом среди населения Ульяновской области оказались на 41 и 40 % меньше, а показатели болезненности — на 18 и 12 % меньше, чем среди населения страны и ПФО. Средневзвешенные показатели заболеваемости и болезненности неинфекционным энтеритом и колитом за 2005–2012 гг. составили 109,2, 107,7, 64,9 и 300,4, 281,2, 246,7 в пересчете на 100 тыс. населения России, ПФО и Ульяновской области соответственно.

Заболеваемость хроническими болезнями кишечника была наивысшей в 2011 г., однако с 2005 до 2012 г. она возросла на 20 % лишь у населения ПФО, тогда как среди населения России и Ульяновской области – лишь на 7 % (рис. 6). Показатели болезненности, напротив, на всех сравниваемых территориях изменялись мало и увеличились лишь среди населения ПФО и Ульяновской области на 6 и 9 % соответственно (рис. 6).

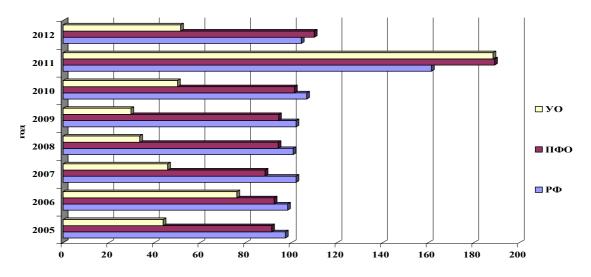


Рис. 6. Заболеваемость неинфекционным энтеритом и колитом (по данным ФГУ «ЦНИИОИЗ Минздравсоцразвития России» (www.mednet.ru)), на 100 тыс. населения

Новые случаи неинфекционного энтерита и колита среди населения России и Приволжского федерального округа соответствуют 100, а среди населения Ульяновской области — в среднем 30–50 в пересчете на

100 тыс. населения. С данными диагнозами на всех сравниваемых территориях наблюдаются в среднем от 250 до 310 чел. из 100 тыс. больных (рис. 7).

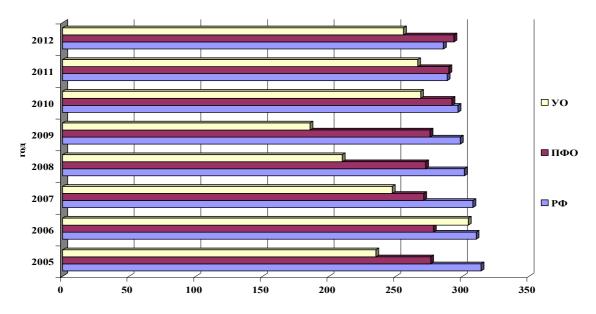


Рис. 7. Распространенность неинфекционного энтерита и колита (по данным ФГУ «ЦНИИОИЗ Минздравсоцразвития России» (www.mednet.ru)), на 100 тыс. населения

Таким образом, хронические заболевания кишечника — неинфекционный энтерит и колит — составляют треть и более заболеваемости и распространенности патологии органов пищеварения с наибольшей их долей среди населения Ульяновской области, в которой регистрируются прогрессивные темпы роста показателей.

Язвенный колит и болезнь Крона официально не учитываются. В связи с отсутствием их официальной регистрации частота встречаемости язвенного колита и болезни Крона нами изучена среди контингента больных госпитального гастроэнтерологического профиля. Методом сплошной выборки среди всех 4806 больных, пролеченных в гастроэнтерологическом отделении Ульяновской областной больницы за пятилетний период (2009–2013 гг.), мы изучили частоту встречаемости как всех случаев неинфекционного энтерита и колита, так и хронических воспалительных заболеваний кишечника. За пятилетний период в гастроэнтерологическом отделении с хроническими заболеваниями кишечника неинфекционной природы получал

лечение каждый десятый (10,5 %) больной (505 чел.). Хронические воспалительные за-болевания кишечника встретились у 7,64 % (367 чел.) пролеченных пациентов гастроэнтерологического профиля (рис. 8).Как видно из представленных данных, хронические воспалительные заболевания кишечника составляют 2/3 (72,7 %) случаев неинфекционного энтерита и колита среди пролеченных больных.

Анализируя нозологические формы хронических воспалительных заболеваний кишечника, мы установили преобладание язвенного колита над болезнью Крона с соотношением 8,65 : 1. Язвенный колит диагностировали в 329 (6,85 %), а болезнь Крона – лишь в 38 (0,79 %) случаях.

Продолжительность по анамнезу язвенного колита и болезни Крона составила 8,23±2,19 года (95 % ДИ (3,3; 9,67)), варьируя от 2 мес. до 42 лет. Преобладали больные со среднетяжелым течением заболеваний. Легкое, среднетяжелое и тяжелое течение язвенного колита и болезни Крона встречалось в 7,1, 80,6 и 12,3 % случаев соответственно.

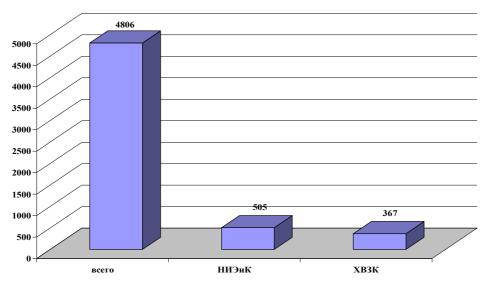


Рис. 8. Хронические болезни кишечника в структуре заболеваемости пациентов гастроэнтерологического отделения, абсолютные числа

Заключение. Таким образом, проанализировав эпидемиологическую ситуацию по болезням органов пищеварения и неинфекционному энтериту и колиту, можно отметить следующее.

- 1. На территории России и Приволжского федерального округа показатели заболеваемости и болезненности гастроэнтерологической патологией не меняются и составляют за 8-летний период 3450,7, 3554,1 и 11318,3, 12735,6 соответственно, тогда как среди населения Ульяновской области 3377,1 и 11777 соответственно и имеют прогрессивные темпы роста.
- 2. Заболеваемость и болезненность неинфекционным энтеритом и колитом на всех сравниваемых территориях возрастают на 7— 9 %, при этом среди населения Ульяновской области они оказались на 40 и 18—12 % ниже, чем в России и Приволжском федеральном округе.
- 3. Хронический неинфекционный энтерит и колит в структуре заболеваемости и болезненности у населения Ульяновской области составляет 1,92 и 2,09 % соответственно от всей патологии органов пищеварения.
- 4. В структуре госпитальной гастроэнтерологической патологии неинфекционный энтерит и колит составляют 10,5 %, и в 2/3 случаев это хронические воспалительные заболевания кишечника.

5. Хронические воспалительные заболевания кишечника – язвенный колит и болезнь Крона – среди другой госпитальной гастроэнтерологической патологии за пятилетний период составляют 7,64 % с преобладанием язвенного колита над болезнью Крона при их соотношении 8,65:1; продолжительность аннамнеза хронических воспалительных заболеваний кишечника отмечена в среднем в пределах 8 лет. Преобладает среднетяжелое течение (80,6 %).

- 1. Белоусова Е. А. Эпидемиология неспецифических воспалительных заболеваний кишечника / Е. А. Белоусова // Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / под ред. акад. РАМН, проф. Г. И. Воробьева, проф. И. Л. Халифа. М.: Миклош, 2008. С. 8–25.
- 2. *Буторина Л. И.* Воспалительные заболевания кишечника / Л. И. Буторина, А. В. Калинин // Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение / под ред. А. В. Калинина, А. Ф. Логинова, А. И. Хазанова 2-е изд., доп. и перераб. М.: МУДпресс-информ, 2011. С. 327—358.
- 3. *Ивашкин В. Т.* Гастроэнтерология. Национальное руководство / В. Т. Ивашкин ; под ред. акад. РАМН В. Т. Ивашкина, к.м.н. Т. Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 704 с.
- 4. *Калинин А. В.* Гастроэнтерология и гепатология / А. В. Калинин, А. И. Хазанов. М. : Миклош, 2007.-602 с.
- 5. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / под ред. Г. И. Воробьева, И. Л. Халифа. М. : Миклош, 2008. 400 с.

- 6. *Шулутко Б. И.* Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней / Б. И. Шулутко, С. В. Макаренко. 4-е изд., доп. и перераб. СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2007. 704 с.
- 7. Парфенов А. И. Энтерология / А. И. Парфенов. 2-е изд., доп. и перераб. М. : МИА, $2009.-880~\mathrm{c}.$
- 8. Парфенов А.И. Бронхолегочные поражения при хронических воспалительных заболеваниях кишечника / А. И. Парфенов, Б. Л. Лазебник, 3. Ф. Михайлова // Терапевтический архив. 2010.-N 3. C.61—64.
- 9. *Рогозина В. А.* Функция внешнего дыхания у пожилых больных язвенным колитом / В. А. Рогозина, З. Ф. Михайлова // Клиническая геронтология. -2011.- № 1.- C. 28–31.
- 10. Сайт ФГУ «ЦНИИОИЗ Минздравсоцразвития России». URL: www.mednet.ru.
- 11. Irvine E. J. A critica review of epidemiological studies in inflammatory bovel

- disease / E. J. Irvine, F. Farrokhyar, E. T. Swarbrick // Scand. J. Gastroenterology. 2001. Vol. 36. P. 2–15.
- 12. Langholz E. Epidemiology of IBD and colorectal cancer in IBD / E. Langholz // International meeting «Prevention of colorectal cancer with 5-ASA». Copenhagen, May 2000.
- 13. Loftus E. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota 1940–1993: incidence, prevalence, survival / E. Loftus // Gastroenterology. 1998.
- Vol. 144 (M) urs/Rul 1.166 mVh(M) ment and epidemiology of inflammatory bovel disease / J. Marshal, R. Hilsden // Inflammatory bovel disease / ed. J. Satsangi,
- L. Suttberåndendenburchill-IElvingsiden; 2003 y-df. dfir 208ic inflammatory bovel disease / A. L. Mendelot // Inflammatory Bovel Disease / ed. G. Jarnerot. 1992. P. 15–34.

CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN THE STRUCTURE OF DIGESTIVE DISEASES IN THE REGION

O.L. Aryamkina, A.A. Demyanenko, N.N. Klimova, N.O. Arutunyan

Ulyanovsk State University

The paper presents information on the levels and dynamics of officially recorded characteristics of morbidity and soreness of gastroenterological pathology, non-infectious enteritis and colitis among the population of the region, and on the frequency and structure of chronic inflammatory bowel diseases – ulcerative colitis and Crohn's disease – among the gastroenterological contingent in a hospital.

Keywords: diseases of the digestive organs, non-infectious enteritis and colitis, ulcerative colitis, Crohn's disease, morbidness.

УДК 616.37

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ЭКЗОКРИННОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В.В. Ряженов¹, Д.Л. Варганова²

 1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», 2 ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»

В работе проводится клинико-экономический анализ терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы разнодозированными препаратами: Мезим форте, Мезим форте 10 000 и Мезим 20 00 - с использованием фармакоэкономической модели оценки затрат на фармакотерапию при различных стратегиях ферментозаместительной терапии с целью оценки целесообразности затрат бюджетов здравоохранения на различных уровнях.

Ключевые слова: фармакоэкономика, хронический панкреатит, экзокринная недостаточность, заместительная ферментотерапия.

Введение. В настоящее время проблема хронического панкреатита остается крайне актуальной в связи с высокой распространенностью, ростом заболеваемости, осложнений, количества случаев временной нетрудоспособности и инвалидизации, что определяет огромное социально-экономическое значение этой проблемы в современной медицине. Причиной инвалидизации в большинстве случаев является стойкое нарушение функции поджелудочной железы, что связано в первую очередь с нарушением экзокринной составляющей, которое влечет за собой трофологическую недостаточность. В связи с этим крайне важной является эффективная коррекция внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы с использованием ферментных препаратов, доступных на отечественном рынке, с учетом фармакоэкономических аспектов.

Хронический панкреатит (ХП) – воспалительное, непрерывно персистирующее заболевание поджелудочной железы (ПЖ), часто ассоциированное с болевым синдромом, характеризующееся развитием необратимых морфологических изменений в паренхиме и протоковой системе ПЖ и прогрессирующим разрушением тканей органа, приводящим к

нарушению внешнесекреторной и эндокринной функций [9, 10].

В России, согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность заболеваний поджелудочной железы среди взрослого населения за последние 10 лет увеличилась в 3 раза и составляет 27,4-50,0 случая на 100 тыс. населения, а среди подростков – более чем в 4 раза. При этом среди заболевших доля женщин возросла на 30 % [7]. ХП диагностируется преимущественно в работоспособном возрасте - от 35 до 50 лет, при этом частота первичной инвалидизации может достигать 15 % [1]. Летальность после первичного установления диагноза ХП достигает 20 % в течение первых 10 лет и более 50 % – через 20 лет. Следует отметить, что 15-20 % больных погибают от осложнений, возникающих во время обострений панкреатита, другие - вследствие вторичных нарушений пищеварения и инфекционных осложнений [12, 13].

Исходя из этого, огромное значение придается своевременной диагностике и адекватной терапии, направленной на основные звенья патоненеза. Целью терапии хронического панкреатита является купирование симптомов и предотвращение осложнений, в

первую очередь – купирование болевого синдрома, коррекция внешнесекреторной недостаточности, нутритивная поддержка, выявление и коррекция эндокринных нарушений. Применение ферментных препаратов при обострении XII обеспечивает функциональный покой органа по механизму обратной связи и купирование болей, а также является коррекцией экзокринной недостаточности поджелудочной железы [4]. В публикациях большинства российских и зарубежных гастроэнтерологов рекомендуется с целью купирования обострения XII назначение полиферментных препаратов в сроки от 4 нед. до 4 мес. [2, 8].

В настоящее время в распоряжении практикующего гастроэнтеролога имеется большой арсенал ферментных препаратов, отличающихся по энзимной активности, количеству входящих в них активных компонентов, форме выпуска и т.д. Большинство ферментных препаратов выпускается в виде микротаблеток и мини-микросфер, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, а также в виде драже или таблеток диаметром 5 мм и более в кишечнорастворимых оболочках, что защищает ферменты от высвобождения в желудке и разрушения соляной кислотой желудочного сока. Это препараты Эрмиталь, Креон, Микразим, Пангрол, Панцитрат, Мезим форте 10 000 и Мезим 20 000 [3]. Широко применяемый в России препарат Мезим форте чаще назначается для коррекции кратковременных и незначительных дисфункций поджелудочной железы, возникших из-за погрешностей в диете, что связано с его невысокой липолитической активностью (3500 ЕД). В то же время указанный препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), утверждаемый Правительством Российской Федерации в целях государственного регулирования цен на лекарственные средства, предоставляемые гражданам Российской Федерации в рамках государственных гарантий. Целесообразность нахождения данного препарата в указанном ограничительном списке вызывает сомнение как с точки зрения клинических особенностей его применения, так и с точки зрения целесообразности затрат бюджетов здравоохранения на различных уровнях.

Цель исследования. Проведение фармакоэкономической оценки целесообразности исключения препарата Мезим форте из перечня ЖНВЛП.

Материалы и методы. Первоначально нами был проведен информационный поиск в базах данных PubMed (Medline), clinicaltrials.gov, Cochrane, healtheconomics.ru, htarus.ru и сети Internet с целью выявления клинических исследований, в которых изучалась сравнительная эффективность и безопасность применения препарата Мезим форте и конкурирующих медицинских технологий, используемых при ХП. Исследований с прямым сопоставлением препаратов Мезим форте и иных полиферментных препаратов у пациентов с ХП с экзокринной панкреатической недостаточностью обнаружено не было. Учитывая это, нами было выбрано исследование, проведенное на базе клинического центра НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД», а также Кокрейновский обзор клинической эффективности и безопасности различных лекарственных форм панкреатина у пациентов с ХП.

В первой отобранной нами работе анализировались архивные истории болезни больных, прошедших лечение в гастроэнтерологическом отделении НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД» и выписанных из стационара с основным диагнозом «хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью» за период с 2007 по 2010 г. [6]. Оценивалась эффективность лечения различными препаратами панкреатина в дозах не менее 100 тыс. ЕД липолитической активности в сутки. Допускалось варьирование дозы от 10 до 40 тыс. ЕД во время еды в зависимости от объема принимаемой пищи (больше - в основные приемы пищи, меньше - в промежуточные). Эффективность проводимой терапии оценивалась по показателям снижения клинических признаков ХП (купирование боли и купирование диареи). Так, клиническая эффективность Мезим форте 10 000 по показателю «купирование боли» составила 71 %,

по показателю «купирование диареи» – 65 %. Средняя продолжительность госпитализации при использовании Мезим форте 10 000 была 23 дня.

Вторая отобранная нами работа представляла собой Кокрейновский обзор, результатом которого авторы назвали отсутствие достоверных данных о различии эффективности ферментозаместительной терапии у пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью в зависимости от наличия и отсутствия кишечнорастворимой оболочки [11].

На основании данных, полученных в результате информационного поиска, нами было принято решение о сравнении фармако-экономических характеристик препарата Мезим форте и препаратов Мезим форте 10 000 и Мезим 20 000, производимых компанией Berlin-Chemie/Menarini Pharma GmbH. Предположением модели являлась равная эффективность препаратов группы Мезим, основанная как на данных Кокрейновского обзора, так и на идентичности фармацевтической субстанции, из которой производятся указанные лекарственные средства.

Клинико-экономический анализ применения препаратов Мезим форте и Мезим форте 10 000 у российских больных с ХП с экзокринной панкреатической недостаточностью выполняли методом моделирования с определением показателя минимизации затрат, также определяли затратную эффективность рассматриваемых медицинских технологий.

Кроме того, в рамках данной работы нами проводилось анкетирование врачей общей практики и гастроэнтерологов с целью выявления комплаентности при использовании препарата Мезим форте у пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью. Разработанная анкета содержала следующие вопросы:

• Назначаете ли Вы препарат Мезим форте пациентам с хроническим панкреати-

том и экзокринной панкреатической недостаточностью?

- Поясните первый ответ.
- Каков, по Вашему мнению, уровень комплаентности у рассматриваемых пациентов при приеме 30 таблеток препарата Мезим форте в сутки?

В соответствии с поставленной целью нами была построена фармакоэкономическая модель оценки затрат на фармакотерапию при различных стратегиях ферментозаместительной терапии (препараты Мезим форте, Мезим форте 10 000 и Мезим 20 000) у взрослых пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью на госпитальном этапе.

Рассматривали стратегии заместительной терапии у российских пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью в двух равных по числу (100 чел. в каждой) и сопоставимых по клиническим, демографическим и иным характеристикам группах пациентов, находящихся в стационаре и получающих препарат группы Мезим: 1-я группа – в виде таблеток, покрытых оболочкой; 2-я группа – в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Режим дозирования препаратов соответствовал данным исследования, положенного в основу фармакоэкономической модели, и составил не менее 100 000 ЕД липолитической активности в сутки на пациента. Временной горизонт нашего исследования рассчитывали, исходя из продолжительности госпитализации при приеме таблетированного панкреатина, которая, в соответствии с дизайном нашей фармакоэкономической модели, составила 23 дня [5].

Анализ затрат. В условиях модели при различных стратегиях лечения пациентов с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы панкреатинсодержащими препаратами учитывали средние оптовые цены на лекарственные препараты группы Мезим в соответствии с данными «Фарм-индекс» на 20 марта 2015 г. (табл. 1).

Таблица 1 Стоимость анализируемых лекарственных препаратов и затраты на 1 прием в условиях построенной модели

Лекарственный препарат	Цена упаковки, руб.	Цена одной таблетки, руб.	Количество таблеток в сут, шт.	Стоимость препарата на 1 сут, руб.
Мезим 20 000 (панкреатин) — таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 20 000 ЕД, 10 шт., упаковки контурные ячейковые (2 шт.), пачки картонные	256,00	12,80	5	64,00
Мезим форте 10 000 (панкреатин) — таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 7,5+10+0,375 тыс. Ед. Евр. Ф., 10 шт., упаковки ячейковые контурные (2 шт.), пачки картонные	196,74	9,837	10	98,37
Мезим форте (панкреатин) – таблетки, покрытые оболочкой, 4,2+3,5+0,25 тыс. Ед. Евр. Ф., 20 шт., упаковки ячейковые контурные, пачки картонные	119,59	5,9795	29	173,4055
Мезим форте (панкреатин) – таблетки, покрытые оболочкой, 4,2+3,5+0,25 тыс. Ед. Евр. Ф., 80 шт., упаковки ячейковые контурные, пачки картонные	303,34	3,79175	29	109,9608

Рассматривали затраты на курс терапии с учетом всех имеющихся дозировок препаратов, представленных на российском фармацевтическом рынке. Затраты на госпитализацию, а также другие виды затрат не рассматривали, предполагая их равными в сравниваемых группах.

Определение показателя минимизации затрат (cost-minimization analysis, CMA) проводили с расчетом разницы в затратах по формуле

CMA = DC1 - DC2

где DC – стоимость фармакотерапии всех пациентов в группе, руб.

Анализ чувствительности. В рамках анализа чувствительности результатов исследования моделировали изменение цены рассматриваемых в модели медицинских технологий в диапазоне от -30 до +30 %.

Результаты и обсуждение. Проведенные расчеты затрат в модели, разработанной для группы препаратов Мезим, обнаруживают существенные (табл. 2, 3).

Таблица 2 Затраты на фармакотерапию рассматриваемыми лекарственными препаратами на 1 пациента в условиях построенной модели

Лекарственный препарат	Затраты, руб.
Мезим 20 000	1472,00
Мезим форте 10 000	2262,51
Мезим форте № 20	3988,327
Мезим форте № 80	2529,097

145 922,90

Мезим форте № 80

на 100 пациентов в условиях построенной модели, руб.					
Лекарственный	Затраты на курс	Минимизация затрат по отношению к			
препарат	фармакотерапии	Мезим форте № 20	Мезим форте № 80		
Мезим 20 000	147 200,00	251 632,70	105 709,70		
Мезим форте 10 000	226 251,00	172 581,70	26 658,72		
Мезим форте № 20	398 832,70				

252 909,70

Таблица 3 Затраты на фармакотерапию рассматриваемыми лекарственными препаратами на 100 пациентов в условиях построенной модели, руб.

Как видно из табл. 2 и 3, стоимость проводимой терапии в группе из 100 пациентов, получающих таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, из расчета суточной дозы 100 000 ЕД, гораздо ниже таковой для группы Мезим форте. Показатель минимизации затрат оказался наибольшим для Мезим 20 000 по отношению к Мезим форте № 20. Наибольшее влияние на результаты расчетов оказали используемые дозировки рассматриваемых препаратов. Так, наиболее предпочтительной с фармакоэкономической точки зре-

ния представляется дозировка Мезим 20 000, несколько уступает Мезим форте 10 000, в то время как обе дозировки таблеток Мезим форте, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, являются наиболее затратными.

Анализ чувствительности результатов, предусматривавший изменение стоимости рассматриваемых в модели препаратов, продемонстрировал схожие результаты. Применение кишечнорастворимых таблеток из группы Мезим всегда остается более предпочтительным (табл. 4).

Таблица 4 Анализ чувствительности результатов при изменении стоимости рассматриваемых в модели медицинских технологий

	Изменение стоимости препаратов, руб.						
	-30 %	-20 %	-10 %	Базовый вариант	+10 %	+20 %	+30 %
Мезим 20 000	103040,00	117760,00	132480	147200,00	161920,00	176640,00	191360,00
Мезим форте 10 000	158375,70	181000,80	203625,9	226251,00	248876,10	271501,20	294126,30
Мезим форте № 20	279182,90	319066,10	358949,4	398832,70	438715,90	478599,20	518482,40
Мезим форте № 80	177036,80	202327,80	227618,8	252909,70	278200,70	303491,70	328782,60

На заключительном этапе нами проводился опрос врачей общей практики и гастроэнтерологов о комплаентности при использовании таблеток Мезим форте, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Это связано с особенностями реальной клинической

практики заместительной ферментной терапии у больных с хроническим панкреатитом и экзокринной панкреатической недостаточностью. В рассматриваемой популяции пациентов рекомендованная дозировка панкреатина составляет не менее 100 000 МЕ по липазе

в сутки. Липолитическая активность одной таблетки Мезим форте составляет 3500 МЕ, т.е. суточная потребность в указанном препарате — в среднем 30 таблеток. Нами было опрошено 117 респондентов в поликлиниках и стационарах г. Москвы и г. Ульяновска.

Результаты опроса продемонстрировали, что никто из респондентов не назначает Мезим форте пациентам с хроническим панкреатитом и экзокринной панкреатической недостаточностью, предпочитая препараты панкреатина с более высоким содержанием липазы. Практикующие врачи видят место Мезим форте в качестве лекарственного препарата, применяемого при нарушениях пищеварения, связанных с погрешностями в диете, у здоровых лиц в режиме «по требованию». Все респонденты ответили, что не будут назначать своим пациентам препарат панкреатина, суточная потребность в котором составляет 20—30 таблеток.

Заключение. Таким образом, в результате проведения сравнительной фармакоэкономической оценки терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы разнодозированными препаратами: Мезим форте, Мезим форте 10 000 и Мезим 20 000 было установлено, что применение высокодозированного кишечнорастворимого таблетированного Мезим 20 000 характеризуется лучшей затратной эффективностью, позволяя повысить комплаентность терапии. Мезим форте не показан в терапии хронического панкреатита в связи с высокой затратностью, низкой комплаентностью и может быть исключен из перечня ЖНВЛП, уменьшив экономические потери государства.

- 1. *Маев И. В.* Хронический панкреатит: мифы и реалии / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, А. Б. Москалева // Фарматека. 2010. № 12. С. 24—31.
- 2. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению

- хронического панкреатита (проект) / В. Т. Ивашкин [и др.] // РЖГГК. 2013. Т. 23, № 1. С. 66–87.
- 3. Свойства различных препаратов панкреатина, используемых при экзокринной недостаточности поджелудочной железы / J. M. Löhr [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 21 (9). P. 1024—1031.
- 4. Симаненков В. И. Дифференцированное применение в клинической практике таблетированных и микронизированных ферментных препаратов / В. И. Симаненков, Е. Г. Порошина // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2011. N 1. С. 83–88.
- 5. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью / И. В. Маев [и др.] // Фарматека. 2010. N 15. C. 98 -104.
- 6. Фармакоэкономические показатели заместительной ферментной терапии экзокринной панкреатической недостаточности / И. В. Маев [и др.] // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. -2011. № 4. -C. 18–25.
- 7. Ферментные препараты как основа лечения хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью: возможности применения и выбор в практике гастроэнтеролога / И. В. Маев [и др.] // Consilium medicum. Гастроэнтерология. -2013. N 1 (прил.). -C. 14–17.
- 8. Chronic pancreatitis: definition, etiology, investigation and treatment / J. Mayerle [et al.] // Dtsch. Arztebl. Int. 2013. Vol. 110, № 22. P. 387–393.
- 9. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis / P. C. Bornman [et al.] // S. Afr. Med. J. 2010. Vol. 100, № 12 (pt. 2). P. 845–860.
- 10. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni [et al.] // Dig. Liver Dis. 2010. Vol. 42 (6). P. 381–406.
- 11. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis / N. Shafiq [et al.] // Cochrane Database Syst.
- Rev. 1-2200**S**him@at K. Chronic pancreatitis. Its epidemiology and symptoms / K. Shimizu, K. Shiratori // Nihon Naika Gakkai Zasshi. 2010. Vol. 99, № 1. P. 36–40.
- 13. *Spanier B. W.* Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: an update / B. W. Spanier, M. G. Dijkgraaf, M. J. Bruno // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. − 2008. − Vol. 22, № 1. − P. 45–63.

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF DIFFERENT MODES OF ENZYME SUBSTITUTION THERAPY IN RUSSIAN PATIENTS WITH EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY

V.V. Ryazhenov¹, D.L. Varganova²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, ²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital

The abstract is a clinical and economic analysis of the treatment of exocrine pancreatic insufficiency ratedetermining drugs: Mezim Forte, Mezim Forte 10 000 and Mezim 20 00 using pharmacoeconomic models for estimating the costs of drug therapy in different strategies of enzyme replacement therapies assess whether the costs of health budgets at different levels.

Keywords: pharmacoeconomics, chronic pancreatitis, exocrine insufficiency, replacement enzyme therapy.

ХИРУРГИЯ

УДК 617.55-089.844

ПРОБЛЕМЫ ГЕРНИОПЛАСТИКИ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ

А.Л. Чарышкин, А.А. Фролов

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»

Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по проблеме послеоперационных вентральных грыж. По данным отечественных и зарубежных авторов, в настоящее время послеоперационные вентральные грыжи (ПОВГ) составляют до 20–26 % всех наружных грыж живота, занимая второе место по частоте встречаемости после паховых грыж. Частота рецидивов ПОВГ остается высокой, достигая 4,5–60 % после применения методик аутопластики и 3–19,5 % – методик аулопластики.

Неудовлетворенность результатами лечения послеоперационных вентральных грыж мотивировала хирургов разрабатывать более совершенные методы оперативного вмешательства с применением различных протезирующих материалов, позволяющие улучшить результаты лечения и минимизировать процент осложнений.

Высокое внутрибрюшное давление является ведущей причиной гнойно-воспалительных осложнений, рецидива, летальности у больных с большими послеоперационными вентральными грыжами.

Приоритетными направлениями научных исследований в герниологии являются совершенствование протезирующих пластик и разработка методов профилактики воспалительных раневых осложнений.

Ключевые слова: послеоперационная вентральная грыжа, способ герниопластики, лапаротомия, гнойные осложнения.

В современной хирургии количество хирургических вмешательств на органах брюшной полости увеличилось, вследствие этого возросло и количество больных с большими послеоперационными вентральными грыжами (ПОВГ), достигнув 38 % от общего количества грыж [2, 9, 35]. ПОВГ страдают от 2,5 до 7 % людей [3, 13, 18]. Анализ такой патологии говорит о том, что каждый 3–5-й житель планеты является потенциальным грыженосителем [4, 30, 31].

Летальность при плановом хирургическом лечении послеоперационных вентральных грыжах составляет 3 %, она резко возрастает до 26 % у пациентов с ущемленными ПОВГ [11, 19, 36]. Несмотря на то что использование пластики без натяжения с применением биологических и синтетических материалов значительно улучшило результаты лечения ПОВГ, сохраняются пробле-

мы, связанные с выбором способа операции [5, 16, 29].

Оперативное лечение ПОВГ является одной из самых распространенных операций в современной абдоминальной хирургии, составляя примерно 10–25 % всех операций [6, 7, 27].

Расположение синтетических эндопротезов on lay, sub lay, in lay, их вид, тип и качество влияют на течение раневого процесса и продолжительность раннего послеоперационного периода [8, 9, 40].

Неудовлетворенность результатами лечения послеоперационных вентральных грыж мотивирует хирургов-исследователей детально изучать вопросы патогенеза, пути профилактики формирования грыж, а также разрабатывать более совершенные методы оперативного вмешательства с применением различных протезирующих материалов, позволяю-

щие улучшить результаты лечения и минимизировать процент осложнений [10, 27, 26].

Основной патогенеза послеоперационных вентральных грыж является невозможность послеоперационного рубца противостоять внутрибрюшному давлению (ВБД) [8, 9, 12]. Физические свойства рубца, такие как прочность и эластичность, зависят от типа входящих в него коллагеновых волокон [6, 8, 9, 16].

Изменение гистологической структуры послеоперационного рубца, которое часто является пусковым патогенетическим механизмом образования ПОВГ, возникает вследствие гнойно-воспалительных раневых осложнений [7, 13, 17].

Отечественными исследователями выявлено, что сопутствующими заболеваниями грыж нередко являются варикозная болезнь, дивертикулез толстой кишки, кистозные образования различной локализации, которые определяют другой патогенетический механизм ПОВГ - патологию соединительной ткани [14, 15, 27]. В зарубежной литературе представлены убедительные доказательства взаимосвязи грыж живота с патологией коллагена [34-36]. В современной герниологии активно исследуется взаимовлияние патологии соединительной ткани, образования грыж хирургических вмешательств исходов [7, 13, 17].

Ведущими причинами возникновения послеоперационных вентральных грыж являются срединная лапаротомия (78–80 %), длинный разрез, наличие диабета, инфицирование и нагноение раны, анемия, ожирение, гипопротеинемия, высокое внутрибрюшное давление, хроническая обструктивная болезнь лёгких (кашель), аденома предстательной железы (натуживание), технические погрешности при ушивании передней брюшной стенки [18, 39]. При этом наличие нескольких факторов риска и сопутствующей патологии значительно повышает риск развития осложнений вентральных грыж [2, 7, 8].

Высокое ВБД является ведущей причиной гнойно-воспалительных осложнений, рецидива и летальности у больных с большими послеоперационными вентральными грыжами [2, 26, 30]. Синонимы ВБД – синдром ин-

траабдоминальной гипертензии (СИАГ), абдоминальный компартмент-синдром.

Абдоминальный компартмент-синдром вызывает сердечно-сосудистую, дыхательную недостаточность, тромбоэмболические осложнения, а также местно воздействует на рану, ухудшает процесс заживления вплоть до эвентрации [1, 17, 20].

Экспериментальные и клинические исследования последних десятилетий убедительно свидетельствуют о неуклонном росте интереса к патологическому повышению ВБД и синдрому интраабдоминальной гипертензии у больных с ПОВГ [2, 21, 22]. Многочисленными исследованиями доказано, что прогрессирующее повышение ВБД значительно увеличивает летальность при критических состояниях. В настоящее время среди исследователей активно дискутируется вопрос о точной величине ВБД, при которой развивается дисфункция жизненно важных органов и систем.

Первая рабочая классификация СИАГ была предложена в 1996 г. J. Burch [2, 13, 17, 23]. С учетом существующих разногласий в определении понятия «СИАГ» и ведении больных с СИАГ в 2004 г. была организована первая согласительная конференция, посвященная данному синдрому [2, 24, 27]. В соответствии с решением согласительной комиссии по проблеме СИАГ (WSACS, 2004) и рекомендациями Всемирного общества синдрома абдоминальной компрессии в настоящее время выделяют 4 степени СИАГ: I степень характеризуется внутрипузырным (в мочевом пузыре) давлением от 12 до 15 мм рт. ст., II степень – 16–20 мм рт. ст., III степень – 21–25 мм рт. ст., IV степень – более 25 мм рт. ст. Согласно классификации D. Meldrum и соавт. (2006), величина ВБД при I степени СИАГ составляет 10–15 мм рт. ст., при II степени – 16-25 мм рт. ст., при III степени – 26-35 мм рт. ст., при IV степени – более 35 мм рт. ст. Однако, по мнению многих хирургов, выделять лишь цифровые пределы ВБД как единственный критерий, характеризующий СИАГ, не совсем правильно [2, 4, 28, 291.

Для измерения ВБД у больных с СИАГ используются два метода: прямой и непря-

мой. Прямой метод считается наиболее точным и подразумевает измерение ВБД при лапароскопии, брюшном диализе либо при наличии лапаростомы. Однако высокая стоимость метода ограничивает его применение. Непрямые методы измерения ВБД основаны на измерении давления в просвете соседних полых органов (мочевого пузыря, желудка, матки, прямой кишки, нижней полой вены) [2, 4, 30]. Непрямой метод измерения ВБД с определением давления в мочевом пузыре, предложенный І. Kron и соавт. [2, 4] в 1984 г., в настоящее время признан «золотым стандартом». Для измерения внутрипузырного давления авторы предложили использовать катетер Фоллея, через который в мочевой пузырь вводится 50-100 мл стерильного изотонического раствора и к которому присоединяется прозрачный капилляр; измеряется давление в полости мочевого пузыря, при этом за ноль принимается уровень лонного сочленения.

Одним из проблемных вопросов данной методики стало определение точного количества вводимой в мочевой пузырь жидкости. В настоящее время пороговые количества вводимой жидкости варьируют от 10 до 200 мл. Решением согласительной комиссии по проблеме СИАГ оптимальным количеством жидкости, вводимой в мочевой пузырь, считается 25 мл, что не приводит к искажению истинного уровня ВБД. Сконструированы специальные закрытые системы для измерения внутрипузырного давления [2, 4, 32].

Несмотря на достижения хирургии, интенсивной терапии и реаниматологии, при СИАГ отмечается высокая летальность, уровень которой, по данным литературы, колеблется от 10,6 до 68 % [2, 4, 33].

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о наличии нерешенных вопросов лечения больных с большими послеоперационными вентральными грыжами, сопутствующими заболеваниями и высоким ВБД, что диктует необходимость дальнейшего изучения ключевых аспектов патофизиологических нарушений, развивающихся вследствие патологического повышения внутрибрюшного давления у больных с сопутствующими заболеваниями.

В современной хирургии насчитывается более 200 видов герниопластик при послеоперационных вентральных грыжах, что указывает на неудовлетворенность хирургов ближайшими и отдаленными результатами послеоперационного периода.

В герниологии на данный момент применяются два вида доступа для грыжесечения и пластики: герниолапаротомия и малоинвазивные вмешательства путем видеолапароскопии [4, 34, 35].

Первые лапароскопические операции по поводу послеоперационных грыж были проведены в 1991 г. При лапароскопической герниопластике сохраняются основные преимущества лапароскопических операций: более легкое течение послеоперационного периода, ранняя реабилитация больных. Важным доводом в пользу применения лапароскопии является возможность выполнить одномоментно грыжесечение и какую-либо другую операцию [4, 13, 14, 17, 37]. Кроме того, данный метод оперативного вмешательства имеет преимущества при грыжесечении нескольких грыж [4, 13, 38]. Менее предпочтительна пластика in lay полипропиленовым эндопротезом ввиду высокой опасности развития кишечных свищей и спаечной болезни брюшной полости [4, 14, 39].

Несмотря на значительные преимущества, при лапароскопических методах пластики возникают специфические осложнения, такие как перфорация и отрыв брыжейки кишечника, разрушение сосудов в результате электротравмы. Для проведения малоинвазивных оперативных вмешательств требуется дорогостоящее высокотехнологичное оборудование и расходные материалы, выполнение вмешательств в условиях пневмоперитонеума, что не способствует широкому внедрению данного метода [4, 40].

В.В. Жебровский, Ф.Н. Ильченко (2004) разработали классификацию лапаротомной герниопластики:

- I. Аутопластика, пластика собственными тканями, которая подразделяется на:
- а) фасциально-апоневротическую,
- б) мышечно-апоневротическую,
- в) мышечную.

II. Пластика с помощью дополнительных биологических или синтетических материалов (аллопластика, ксенопластика, эксплантация).

III. Комбинированная герниопластика [4, 8, 9].

Комбинированная герниопластика включает в себя применение собственных тканей пациента (рубцовые ткани, грыжевой мешок, большой сальник, широкая фасция бедра, дерма) в комбинации с эндопротезами.

Герниопластика подразделяется на натяжную и ненатяжную. Натяжная герниопластика считается радикальной, так как восстанавливается нормальное топографо-анатомическое строение передней брюшной стенки. Ненатяжная герниопластика выполняется без соединения краев грыжевых ворот из-за технической невозможности или большого риска возникновения осложнений [4, 8, 9].

Герниопластики по Мартынову, Напалкову, Сапежко, Мейо, Сабанееву–Монакову относят к аутопластическим, фасциально-апоневротическим и мышечно-апоневротическим. Данные виды пластик необходимо выполнять строго индивидуально, так как высок риск развития рецидива заболевания [4, 8, 9].

Многие авторы не рекомендуют применять аутопластические способы герниопластики у больных пожилого и старческого возраста в связи с дегенеративными изменениями тканей и слабостью мышц передней брюшной стенки [4, 13, 17, 36].

Методом выбора в современной герниологии является пластика эндопротезом [4, 13, 17, 26–28]. Варианты расположения: над апоневрозом on lay, под апоневрозом (предбрюшинная или ретромускулярная) sub lay, пластика дефекта брюшной стенки эндопротезом без его закрытия тканью апоневроза in lay, внутрибрюшная фиксация эндопротеза (intraabdominal) [4, 17, 28].

Отрицательным свойством пластики on lay считается травматичная мобилизация подкожно-жировой клетчатки, которая сопровождается повреждением лимфатических и кровеносных капилляров. Подкожно-жировая ткань тесно контактирует с эндопротезом, вследствие чего повышается риск возникновения сером, гематом, инфильтратов, абсцессов и свищей [4, 27, 30].

Внедрение эндопротеза под апоневроз носит название способа sub lay. В современной герниологии пластику sub lay выполняют большинство хирургов. Данный метод предпочтительнее герниопластики on lay, так как он является более физиологичным. Кроме того, при герниопластике sub lay эндопротез находится в предбрюшинном пространстве и благодаря внутрибрюшному давлению тесно фиксируется к брюшной стенке, в результате чего возникает меньшее количество гнойно-воспалительных осложнений [4, 13, 17, 26–28].

При герниопластике sub lay эндопротез располагают либо в предбрюшинном пространстве, либо ретромускулярно (фиксируют к задней стенке влагалища прямых мышц живота) [4, 13, 17, 26–28].

Герниопластика sub lay при расположении эндопротеза предбрюшинно подразумевает формирование ложа в предбрюшинной клетчатке для эндопротеза, его подшивание к заднему листку влагалища прямой мышцы без натяжения, а затем сшивание апоневроза край в край [4, 17, 27, 28, 36, 40].

Недостатками герниопластики sub lay являются нередкое повреждение брюшины, фасции, образование гематомы в сформированном предбрюшинном пространстве, а также возникновение дефицита тканей, необходимых для изоляции внутренних органов. Кроме того, для создания предбрюшинного пространства и устранения дефектов брюшины и фасции необходимо дополнительное время, что увеличивает время операции и нежелательно у тяжелобольных. Таким образом, метод герниопластики sub lay нуждается в совершенствовании [4, 13, 17, 26–28].

Самым современным и, по мнению многих авторов, наиболее перспективным вариантом герниопластики sub lay является тот, при котором эндопротез располагается ретромускулярно. Метод заключается в следующем: вначале выполняют грыжесечение, затем путем рассечения вскрывают влагалища прямых мышц, ушивают брюшину и задние листки влагалищ, располагают эндопротез над или под мышцами и в последнюю очередь закрывают передние листки влагалищ прямых мышц [4, 8, 9, 26].

Главным недостатком данной пластики является сложность исполнения. Однако преимуществ методики значительно больше: нет необходимости отсепаровывать подкожножировую клетчатку, не травмируются многочисленные кровеносные и лимфатические сосуды, развивается меньшее количество воспалительных осложнений и рецидивов [4, 13, 17, 26–28].

Герниопластика путем внедрения эндопротеза между мышцами передней брюшной стенки по методу Rives—Stoppa используется и в наше время [4, 17]. Комитет герниологов США провозгласил межмышечное расположение эндопротеза по способу Rives—Stoppa «золотым стандартом» герниопластики [4, 13, 17].

V. Rives предложил свой способ герниопластики в 1977 г., R. Stoppa – в 1990 г. Показаниями для данных герниопластик являются большие и гигантские послеоперационные вентральные грыжи. Пластика Rives выполняется при локализации грыж в верхнем этаже передней брюшной стенки, а Stoppa – в нижнем этаже. Эндопротезы располагают onlay-inlay [4].

Главным недостатком герниопластики Rives—Stoppa является значительная травма тканей во время операции [4]. Кроме того, в отдаленном послеоперационном периоде в результате формирования выраженного фиброза возникают значительные трудности для выполнения хирургических вмешательств на органах брюшной полости.

Одним из направлений в современной герниологии является герниопластика по Трабукко без шовной фиксации эндопротеза.

Для выполнения герниопластики без шовной фиксации эндопротеза необходимо соблюдать следующие правила:

- 1. Эндопротез не должен контактировать с подкожной жировой клетчаткой во избежание образования воспалительного экссудата.
- 2. При повышенном ВБД с целью предупреждения смещения имплантата его необходимо располагать под или между мышечно-апоневротическими слоями.
- 3. Эндопротез должен быть адекватного размера.

- 4. С целью предупреждения непроходимости кишечника, спаечной болезни и кишечных свищей имплантат не должен контактировать с брюшиной.
- 5. Обязательна антибиотикопрофилактика.
- 6. Необходимо производить активную аспирацию путем дренирования пространства расположения эндопротеза [4].

Некоторые герниологи советуют при выполнении ретромускулярной пластики Трабукко после закрытия влагалища прямой мышцы живота производить послабляющие разрезы [4, 13, 17, 36].

Традиционная техника при аллотрансплантации послеоперационных грыж подразумевает фиксацию эндопротеза узловым или непрерывным швом. Фиксация имплантата не позволяет ему смещаться, сокращаться, но увеличивает время операции и вызывает специфические осложнения [4, 13, 17, 26–28].

Сторонники безшовной пластики убедительно доказывают ее преимущества, заключающиеся в отсутствии боли после операции, снижении риска возникновения осложнений [4, 13, 17, 26–28].

Суть герниопластики in lay заключается в закрытии грыжевых ворот эндопротезом. Апоневроз над ним не ушивается, в результате чего не изменяется размер брюшной полости [4, 13, 17, 26, 27, 36]. Данная герниопластика является ненатяжной.

Все ненатяжные герниопластики имеют общие отрицательные стороны: у больных в послеоперационном периоде в результате снижения ВБД происходит перерастяжение связок желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и паренхиматозных органов, что нарушает моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ и приводит к рецидиву заболевания [4, 13, 17, 26–28]. Ненатяжная герниопластика in lay не является радикальной, включает все недостатки способов sub lay и on lay.

Многие авторы основным недостатком метода in lay в техническом исполнении считают невозможность исключить контакт петель кишечника с имплантатом, следствием чего нередко является развитие спаечной болезни и кишечного свища [4, 8, 10, 14, 27, 28]. Данный метод не изолирует полностью им-

плантат от подкожно-жировой клетчатки, что приводит к возникновению воспалительной реакции и развитию осложнений [4, 17].

Способ герниопластики in lay рекомендуется применять у больных с гигантскими грыжевыми воротами, при разрушенной передней брюшной стенке, чтобы не допустить значительного уменьшения объема брюшной полости и избежать осложнений [4].

Герниопластика путем расположения эндопротеза на брюшине без изоляции его от внутренних органов называется внутрибрюшной (intraabdominal) [4]. Данный вид пластики также имеет недостатки, ведущим из которых является возникновение кишечных свищей в результате соприкосновения эндопротеза с кишечником [4]. Кроме того, нередко регистрируется выраженная спаечная болезнь брюшной полости. Исходом воспалительных процессов вокруг эндопротеза часто является возникновение псевдокист [4, 8, 9, 13, 17].

Несмотря на наличие широко распространенных и общепринятых методов аллопластики и их многочисленных модификаций, хирурги продолжают разрабатывать новые методы герниопластики, что указывает на наличие в герниологии нерешенных вопросов, особенно в хирургии больших послеоперационных грыж [4, 13, 17, 26–28].

Широкое внедрение эндопротезов при герниопластике у больных с большими послеоперационными вентральными грыжами значительно снизило количество рецидивов заболевания. Главным недостатком применения биосовместимых сетчатых полимерных протезов при герниопластике у больных с большими послеоперационными вентральными грыжами являются воспалительные осложнения [4, 13, 17, 26–28].

Как и при других заболеваниях, осложнения герниопластики приводят к увеличению продолжительности послеоперационного периода, резкому возрастанию материальных затрат на лечение [4, 13, 17, 26].

Гнойно-воспалительные осложнения после герниопластики больших послеоперационных вентральных грыж наиболее часто обусловлены микроорганизмами, вегетирующими на коже передней брюшной стенки [2, 17, 27, 28, 31]. Многие хирурги рекомендуют учитывать у больных с большими послеоперационными вентральными грыжами наличие скрытой инфекции в дегенеративных тканях и остаточном шовном материале [4, 13, 17, 26–28].

Обширная травматизация тканей при грыжесечении приводит к возникновению сером, гематом с последующим развитием гнойно-воспалительных осложнений [4, 13, 17, 26–28].

В резолюции, принятой на VII научной конференции герниологов (г. Москва, 2010), четко указывается, что одним из приоритетных направлений научных исследований в герниологии является совершенствование протезирующих пластик и разработка методов профилактики сером.

Таким образом, значительное количество больных с большими ПОВГ, увеличение частоты гнойно-воспалительных осложнений и рецидивов заболевания диктуют необходимость разработки более совершенного способа герниопластики при больших ПОВГ с применением синтетических материалов без натяжения и дифференцированного подхода к выбору способа пластики брюшной стенки при ПОВГ.

- 1. Абдоминальный компартмент-синдром в экстренной хирургии / В. М. Тимербулатов [и др.] // Хирургия. -2008. -№ 7. -C. 33–35.
- 2. *Алиев С. А.* Синдром интраабдоминальной гипертензии / С. А. Алиев // Хирургия. 20013. № 5. С. 63–67.
- 3. Биомеханическая концепция патогенеза послеоперационных вентральных грыж / В. И. Белоконев [и др.] // Вестн. хирургии. 2004. N_2 5. С. 23—27.
- 4. Васильев М. Н. Выбор метода герниопластики у больных с послеоперационными срединными вентральными грыжами : дис. ... канд. мед. наук / М. Н. Васильев. Ульяновск, 2011. 116 с.
- 5. Головин Р. В. Прогнозирование развития раневых осложнений после комбинированной аллогерниопластики при послеоперационых вентральных грыжах срединной локализации / Р. В. Головин, Н. А. Никитин, Е. С. Прокопьев // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2. URL: www.science-education/ru/116-12914.
- 6. *Егиев В. Н.* Взаимодействие полипропиленовых эндопротезов с тканями передней брюш-

- ной стенки / В. Н. Егиев, Д. В. Чижов, Н. В. Филаткина // Герниология. -2005. № 2 (6). С. 41–49.
- 7. *Ермолов А. С.* О современной классификации послеоперационных грыж живота / А. С. Ермолов, А. В. Упырев, В. А. Ильичев // Герниология. -2006. № 3 (11). С. 16–17.
- 8. Жебровский В. В. Атлас операций при грыжах живота / В. В. Жебровский, Ф. Н. Ильченко. Симферополь : Бизнес-информ, 2004. С. 315.
- 9. Жебровский В. В. Хирургия грыж живота и эвентраций / В. В. Жебровский. М. : МИА, $2009.-440~\mathrm{c}.$
- 10. Зимин Ю. И. Хирургическая реабилитация больных злокачественными заболеваниями с послеоперационными вентральными грыжами : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю. И. Зимин. Пенза, 2011. 41 с.
- 11. Лапароскопическая герниопластика в лечении больных с послеоперационными вентральными грыжами / Ю. С. Винник [и др.] // Материалы X конференции «Актуальные вопросы герниологии». М.: РНИМИ им. Н. И. Пирогова, 2013. С. 34–36.
- 13. Морфологические особенности течения репаративного процесса после бесшовной пластики брюшной стенки сеткой / В. В. Паршиков [и др.] // Вестн. экспериментальной и клинической хирургии. -2013.-N 3. -C. 324-329.
- 14. Никитин Н. А. Выбор способа комбинированной аллогерниопластики при послеоперационных вентральных грыжах срединной локализации / Н. А. Никитин, А. А. Головизнин, Р. В. Головин // Фундаментальные исследования. 2014. \mathbb{N} 4 (ч. 3). С. 572—577.
- 15. Никитин Н. А. Новый способ комбинированной герниопластики при ПОВГ срединной локализации / Н. А. Никитин, Р. Б. Головин // VII конференция «Актуальные вопросы герниологии». М.: ИКАР, 2010. С. 153–155.
- 16. Новые возможности профилактики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии / В. К. Гостищев [и др.] // Хирургия. 2011.-N 5. C.56—60.
- 17. Ретромускулярная пластика брюшной стенки сеткой / В. В. Паршиков [и др.] // Фундаментальные исследования. 2012. № 7 (ч. 1). С. 159—163.
- 18. *Саенко В. Ф.* Актуальные проблемы современной герниологии / В. Ф. Саенко, Л. С. Белянский // Клиническая хирургия. 2003. № 11. С. 3–5.
- 19. Синдром интраабдоминальной гипертензии у хирургических больных: состояние пробле-

- мы в 2007 г. / Б. Р. Гельфанд [и др.] // Инфекции в хирургии. 2007. № 3. С. 20–29.
- 20. *Тимошин А. Д.* Терминология в современной герниологии / А. Д. Тимошин, А. Л. Шестаков, В. В. Титов // Хирургия. -2009. -№ 1. C. 79.
- 21. *Тимошин А. Д.* Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки / А. Д. Тимошин, А. В. Юрасов, А. Л. Шестаков. М.: Триада-Х, 2003. 144 с.
- 22. *Тоскин К. Д.* Грыжи брюшной стенки / К. Д. Тоскин, В. В. Жебровский. М. : Медицина, 1990.-270 с.
- 23. Усов С. А. Проблема инфекционных осложнений аллопластики инцизионных грыж брюшной стенки: обзор зарубежной литературы последнего десятилетия / С. А. Усов, В. Г. Носов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. -2006. -№ 6 (52). С. 221–225.
- 24. Φ едоров И. В. Протезы в хирургии грыж: столетняя эволюция / И. В. Φ едоров, А. Н. Чугунов // Герниология. 2004. № 2. С. 45–53.
- 25. Хирургическое лечение рецидивных послеоперационных вентральных грыж / В. Г. Лубянский [и др.] // Хирургия. 2004. № 11. С. 22–26.
- 26. Чарышкин А. Л. Метод герниопластики послеоперационных срединных вентральных грыж / А. Л. Чарышкин, М. Н. Васильев // Хирург. − 2011. № 9. C. 15-18.
- 27. Чарышкин А. Л. Оценка качества жизни у пациентов после герниопластики больших и гигантских послеоперационных вентральных грыж / А. Л. Чарышкин, А. А. Фролов // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 5. URL: www.science-education.ru/111-10622.
- 28. Чарышкин А. Л. Причины холестаза у пациентов после герниопластики с большими и гигантскими послеоперационными вентральными грыжами / А. Л. Чарышкин, А. А. Фролов // Фундаментальные исследования. 2013. № 9 (6). С. 1156—1158.
- 29. Чарышкин А. Л. Способ герниопластики больших и гигантских послеоперационных вентральных грыж / А. Л. Чарышкин, А. А. Фролов // Фундаментальные исследования 2013. N 11 (1). С. 100—103.
- 30. *Чарышкин А. Л.* Сравнительные результаты герниопластики у больных с большими послеоперационными вентральными грыжами / А. Л. Чарышкин, А. А. Фролов // Ульяновский медико-биологический журн. 2014. № 1. С. 55–63.
- 31. Эффективность внутрипортальных инфузий мексидола при лечении механической желтухи / А. Н. Беляев [и др.] // Хирургия им. Н. И. Пирогова. $-2009.-N \!\!\!\! \ \, 9.-C.$ 66–69.
- 32. Янов В. Н. Аутодермальная пластика и транспозиция прямых мышц живота при гигантских послеоперационных грыжах / В. Н. Янов // Хирургия. -2000. N 6. C. 23–36.

- 33. Abdominal compartment syndrome: World Congress Abstract Book. Noosa-Quennsland, 2004. 520 p.
- 34. *Crovella F.* Incisional hernia / F. Crovella, G. Bartone, L. Fei // Springer. 2007. 261 p.
- 35. Incisional ventral hernias: review of the literature and recommendations regarding the grading and technique of repair / K. Breuing [et al.] // Surgery. -2010. Vol. 148, No. 3. -P. 544-558.
- 36. Infection in hernia surgery / M. Zuvela [et al.] // Acta Chir. Jugosl. 2005. Vol. 52, N 1. P. 9–26.
- 37. *Kubalak G*. Mesh repair for midline ventral hernia without lateral fixation of the mesh / G. Kubalak // Am. Surg. -2011. Vol. 77, N_2 6. P. 743–746.
- 38. Open mesh repair of incisional hernia using a sublay technique: long-term follow-up / M. Kurzer [et al.] // World. J. Surg. 2008. Vol. 32, № 1. P. 31–36.
- 39. *Paajanen H.* Operative treatment of massive ventral hernia using polypropylene mesh: a challenge for surgeon and anesthesiologist / H. Paajanen, H. Laine // Hernia. 2005. Vol. 9, № 1. P. 62–67.
- 40. *Velmabos G. C.* et al. // Arch Surg. 2002. Vol. 137, № 5. P. 537–411.

GERNIOPLASTY PROBLEMS AT PATIENTS WITH POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS

A.L. Charyshkin, A.A. Frolov

Ulyanovsk State University

The review of domestic and foreign literature on a problem postoperative the ventral of hernias is carried out. According to domestic and foreign authors now postoperative ventral hernias make to 20--26~% of all external hernias of a stomach, taking the second place on frequency after inguinal hernias. Frequency of recurrence of postoperative ventral hernias remains high, reaching 4,5--60~% after application of techniques of an autoplasty, and at alloplasty techniques

The dissatisfaction with results of treatment postoperative the ventral of hernias motivated surgeons to develop more perfect methods of surgery with use of various fitting a prosthesis materials allowing to improve results of treatment and to minimize percent of complications. High intra belly pressure is the leading reason of pyoinflammatory complications, recurrence, a lethality at patients with big postoperative ventral hernias.

The priority directions of scientific researches in a gerniology is improvement of the fitting a prosthesis plasticity and development of methods of prevention of inflammatory wound complications.

Keywords: postoperative ventral hernia, way of a gernioplasty, laparotomy, purulent complications.

УДК 616.12-089:616.27-002-089.48

ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СРЕДИННОЙ СТЕРНОТОМИИ

А.Л. Чарышкин, А.Н. Юдин

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»

Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по проблеме срединной стернотомии. Согласно исследованиям отечественных и зарубежных авторов, посвященным результатам применения стернотомии, у 6 % больных в послеоперационном периоде возникают гнойно-воспалительные осложнения, наиболее грозными из которых являются медиастинит и остеомиелит грудины и ребер. Летальность в группе больных с медиастинитом достигает 47 %.

В современной торакальной хирургии и кардиохирургии создаются, внедряются новые, более совершенные материалы и методы остеосинтеза грудины после срединной стернотомии, применяются малоинвазивные вмешательства с целью снижения послеоперационных осложнений, летальности и повышения качества жизни у пациентов с хирургической патологией органов грудной клетки.

Приоритетными направлениями научных исследований в торакальной хирургии, кардиохирургии являются совершенствование оперативных доступов и разработка новых методов профилактики воспалительных раневых осложнений.

Ключевые слова: срединная стернотомия, профилактика осложнений, обезболивание.

По данным литературных источников, патология сердечно-сосудистой системы (ССС) лидирует в структуре заболеваемости и причин летальности в Российской Федерации [1, 7–9, 52].

Наиболее часто используемым открытым доступом к сердцу является срединная стернотомия, посредством которой в год выполняется больше 60 тыс. операций [2–4, 9–11].

В Российской Федерации ежегодно выявляют более 60 тыс. больных со злокачественными заболеваниями легких [5, 36, 56]. С целью повышения радикальности оперативного вмешательства у данных пациентов онкологи применяют продольную стернотомию [6, 12, 13, 50].

Анализ литературных данных, посвященных результатам применения стернотомии, говорит о значительном количестве больных с гнойно-воспалительными осложнениями в послеоперационном периоде (до 6%), наиболее грозными из которых являются медиастинит и остеомиелит грудины и ребер [1, 14, 15]. Летальность в группе больных с медиастинитом достигает 47% [1–4, 47].

В настоящее время разрабатываются более совершенные материалы и методы остеосинтеза грудины после срединной стернотомии [1, 11, 16, 17, 21], а также применяются малоинвазивные вмешательства с целью снижения послеоперационных осложнений, летальности и повышения качества жизни у пациентов с хирургической патологией органов грудной клетки [18, 19, 51, 53].

В отечественной и зарубежной литературе достаточно много публикаций о применении мини-стернотомии в кардиохирургии, торакальной хирургии [2–4, 22, 36, 41].

Первые мини-стернотомии выполнил Lawrence Cohn (1996) для протезирования митрального и аортального клапанов [1, 2, 23–25].

Малоинвазивную Т-образную верхнюю стернотомию разработали Ј. G. Вугпе и соавт. с целью протезирования аортального клапана. Летальность составила 5,9 %. Гнойновоспалительные раневые осложнения были обнаружены у 6 % больных. Средняя продолжительность стационарного лечения составила 7 сут. Авторы рекомендуют приме-

нять данный доступ для замены аортального клапана как безопасный и эффективный [70].

В настоящее время отечественные и зарубежные хирурги считают, что малоинвазивная стернотомия применима у больных с клапанной патологией сердца, а противопоказанием к ней является сочетание клапанной патологии и ИБС [1, 11, 26, 28, 40].

В литературных источниках указывается, что после стернотомии и операций на сердце медиастинит осложняет послеоперационный период у 3 % больных [1, 11, 27, 29, 31]. Факторы риска развития медиастинита: повторные операции, женский пол, ожирение, сахарный диабет, мультифокальный атеросклероз, шунтирование коронарных артерий, инфекционный эндокардит, послеоперационная пневмония, инфекции мочевых путей [10, 11, 29, 30, 35].

В современной торакальной хирургии малоинвазивные хирургические способы лечения используются чаще [1, 4, 9, 11, 36, 56, 60]. Применяются следующие методы: видеоторакоскопия, торакотомия из минидоступа, мини-торакотомия с применением видеоторакоскопии [9, 11, 33, 36, 56]. Многие хирурги преимущества малоинвазивных вмешательств видят в минимальной травматичности, быстрой реабилитации пациентов, снижении сроков послеоперационного лечения, значительном косметическом эффекте [9, 11, 34, 36, 37].

Торакотомия из мини-доступа, в отличие от видеоторакоскопии, не требует специализированной дорогостоящей техники, предоставляет возможность проведения тактильных манипуляций, но ее недостатком является ограниченность операционного поля [11, 14, 16, 38, 39].

Наиболее грозным осложнением после операции на сердце является кровотечение, при котором для ревизии и гемостаза необходима рестернотомия [18, 43, 44, 52, 53]. Повторные вмешательства резко увеличивают риск гнойно-воспалительных осложнений, длительность стационарного лечения, а летальность возрастает в 3 раза [1, 9, 11, 45, 52].

Гнойно-воспалительные осложнения после срединной стернотомии и аортокоронарного шунтирования возникают у 1–4 % больных, летальность при этом достигает 25 % [1–4, 48, 52, 67]. Ведущими факторами возникновения инфекционных осложнений являются ожирение, количество использованных артерий, длительность операции, сахарный диабет [1–3, 48, 49, 52, 67].

С целью профилактики спаечной болезни при операциях на сердце были разработаны и предложены способы, направленные на изоляцию сердца и крупных сосудов синтетическими заплатами, но они, наоборот, как инородные тела в средостении способствовали развитию спаечного процесса. Более эффективными в плане профилактики спаечной болезни являются специальные растворы, такие как Sepracoat Genzyme, для орошения полости перикарда [1–4, 42, 53, 67].

Активное внедрение малоинвазивных доступов способствовало развитию альтернативных источников для формирования проксимальных анастомозов, таких как нисходящий отдел аорты, левой подмышечной артерии [1, 2, 20, 46]. Успех в разработке высокотехнологичного медицинского оборудования привел к широкому использованию торакоскопической техники с целью дополнительного снижения риска осложнений при выполнении повторной стернотомии [9, 11, 54, 55].

Медиастинит после срединной стернотомии возникает у 0,15–8,0 % больных [1, 11, 57, 58], и летальность достигает 40,0 % [1, 2, 32, 59]. Ведущими причинами указанного осложнения, по данным многих авторов, являются: сахарный диабет, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, прием стероидных гормонов, остеопороз. Интраоперационные причины: длительность операции, билатеральное использование внутренней грудной артерии, длительная искусственная вентиляция легких, рестернотомия [2, 3, 61, 63].

А.А. Вишневский и соавт. (2012) изучали асимметричную стернотомию как дополнительный фактор, влияющий на возникновение осложнений. Авторы указывают на то, что проблема асимметричной стернотомии как дополнительного фактора риска ранее нигде не описана.

Из 69 исследованных больных с хроническим послеоперационным стерномедиасти-

нитом у 23 (33,3 %) авторы обнаружили асимметричный ход распила кости при срединной стернотомии. Гнойно-воспалительные осложнения грудной стенки выявлены при остеосинтезе грудины стальной проволокой у 52,2 % [12].

А.А. Вишневский и соавт. пластику выполняли большими грудными мышцами и местными кожно-фасциальными лоскутами. Полное заживление раны передней грудной стенки произошло у 20 (86,5 %) пациентов с медиастинитом и асимметричной стернотомией. В раннем послеоперационном периоде от прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности на фоне двусторонней пневмонии и сепсиса умер 1 пациент [12].

Основными причинами асимметричной стернотомии указанные авторы считают недостаточный опыт хирурга, проведение стернотомии на фоне врожденных деформаций грудино-реберного комплекса (узкая грудина, фронтальная деформация грудины, воронкообразная и килевидная деформация грудной клетки).

В торакальной хирургии в настоящее время разработано и предложено достаточное количество способов и материалов с целью восстановления целостности грудины после срединной стернотомии [1, 2, 37, 64, 67].

Большинство хирургов предпочитает соединять грудину стальной проволокой, полиэфирным материалом [1–4, 11, 29, 37, 67].

Основными факторами, способствующими развитию медиастинита, являются приобретенные пороки митрального и трикуспидального клапанов в сочетании с флебогипертензией и признаками печеночной недостаточности. У таких больных в результате нарушения микроциркуляции увеличивается количество экссудата в послеоперационной ране [1, 11, 65, 66]. При его скоплении усиливается отек окружающих тканей, нарушение микроциркуляции крови и лимфы, что способствует дальнейшему развитию воспаления [9, 52, 53, 62].

Летальность у больных с медиастинитом при консервативной терапии составляет 75 % [1–4, 52, 71]. Данное осложнение приводит к повышению длительности стационарного лечения, большим расходам, часто возникает

диастаз грудины, остеомиелит, сепсис, летальный исход [1, 11, 29, 70].

Р.К. Джорджикия и соавт. (2005) провели оценку результатов длительного микродренирования в профилактике переднего медиастинита после открытых операций на сердце [19].

Авторы изучили две группы больных разного пола в возрасте от 18 до 66 лет, оперированных в условиях ИК по поводу врожденных и приобретенных пороков сердца, ИБС с использованием срединной стернотомии. Первая группа - 330 больных, оперированных со стандартным дренированием перикарда и переднего средостения. Вторая группа - 480 больных, у которых наряду со стандартным дренированием для профилактики послеоперационного переднего медиастинита использовалось длительное (до 5-8 дней) пассивное микродренирование. Микродренаж авторы устанавливали параллельно основным дренажным трубкам, которые размещали в переднем средостении и в полости перикарда с активной аспирацией содержимого.

Р.К. Джорджикия и соавт. считают, что основной положительный момент длительного микродренирования после срединной стернотомии — это ранняя диагностика гнойного медиастинита, а наблюдение за характером экссудата позволяет при необходимости начать дополнительное введение антибактериальных, иммунокорригирующих и противоотечных средств.

В настоящее время в связи с высоким уровнем развития анестезиологии, реаниматологии и хирургии достаточно успешно выполняются объемные оперативные вмешательства при таких тяжелых сопутствующих заболеваниях, как сахарный диабет, ожирение, хроническая обструктивная болезнь лёгких, остеопороз, что нередко приводит к возникновению гнойно-воспалительных осложнений со стороны послеоперационной раны [24, 25, 44, 45, 68, 69].

В Российской Федерации на данный момент хирурги в лечении послеоперационного переднего медиастинита перешли от открытого метода ведения раны к методу проточно-промывного дренирования, что в сочетании с новыми поколениями антибактериаль-

ных препаратов дало положительные результаты [12, 47, 52, 53]. Однако в течение последнего десятилетия для лечения раневых осложнений в клиническую практику активно внедряется как более перспективный метод вакуум-дренирование ран с использованием синтетических пористых материалов VAC (vacuum-assisted closure) и NPWT (negative-pressure wound therapy) [12, 47].

В результате проведенной оценки эффективности лечения послеоперационного медиастинита методом проточно-промывного и вакуумного дренирования В.А. Горбунов и соавт. (2013) пришли к выводу, что применение вакуум-дренирования позволяет сократить сроки очищения раны, развития грануляционной ткани и длительность госпитализации по сравнению с методом проточно-промывного дренирования [47].

По данным С.А. Плаксина и соавт. (2014), торакотомия является самым распространенным вмешательством в торакальной хирургии. Анализ литературных данных о результатах торакотомии и малоинвазивных вмешательств показывает, что риск послеоперационных осложнений, выраженность болевого синдрома, сроки госпитализации и реабилитации возрастают у больных после широкой торакотомии. Нередко малый объем вмешательства основного этапа операции не соответствует травматичности торакотомии [38, 39].

В современной торакальной и абдоминальной хирургии вопросы послеоперационной боли и обезболивания являются актуальными как в нашей стране, так и за рубежом. Эти проблемы не только значимы для медицины, но имеют значительные отрицательные социально-экономические последствия. Данные многих авторов показывают наличие выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде у 30–75 % больных [24, 25, 44, 45, 68, 69].

В результате обследования более 20 тыс. больных после хирургических вмешательств английские ученые выявили боль средней интенсивности у 29,7 %, высокой интенсивности – у 10,9 % больных [24, 25, 44, 45, 51, 53]. В Российской Федерации в похожем исследовании выявлен 41 % больных, которые

не были удовлетворены качеством послеоперационного обезболивания [24, 25, 44, 45].

В 2003 г. на IV Европейском конгрессе, посвященном исследованиям боли, были представлены данные о том, что не менее 35 % больных страдает от послеоперационной боли, 45–50 % пациентов испытывает боль средней и высокой интенсивности [24, 25, 44, 45].

Послеоперационная боль — это комплекс неприятных сенсорных ощущений, эмоциональных и психических переживаний, ассоциированных с нейроэндокринными, метаболическими и иммунными расстройствами, которые являются результатом повреждения ткани, действия анестезии и психологического стресса [24, 25, 44, 45, 68, 69].

Ведущая цель анестезии после операции — это купирование боли. Кроме этого, анестезия приводит к уменьшению вызванных болью психологических и метаболических нарушений. Качественная анестезия способствует благоприятному исходу операции, уменьшению осложнений со стороны сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем [24, 25, 44, 45, 68, 69].

Купирование болевых ощущений после операции способствует возможному изменению операционного стресса, что уменьшает выброс катаболических гормонов, гиперметаболизм и иммуносупрессию [24, 25, 44, 45].

Общепризнано то, что стрессовый ответ является нормальной реакцией гомеостаза для адаптации организма к повреждению. Но анестезиологи-реаниматологи в настоящее время оспаривают положительное значение стрессового ответа [68, 69]. Некоторые ученые полагают, что уменьшение операционного стрессового ответа благоприятствует исходу хирургического лечения.

Применение разных способов анестезии различно влияет на исход хирургического лечения из-за разности действия на уменьшение операционного стрессового ответа. Нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы ЦОГ-2 и парацетамол на эндокринно-метаболический и воспалительный ответ воздействуют незначительно [24, 25, 44, 45].

Некоторые из наркотических анальгетиков не воздействуют на операционный стрес-

совый ответ, другие действуют незначительно [24, 25, 33, 44, 45].

Применение центральной нейрональной блокады с местными анестетиками вызывает значительный ингибиторный эффект в течение 2 сут после операции. Но данный метод из-за недостаточной блокады афферентной импульсации неэффективен при оперативных вмешательствах на органах грудной полости [24, 25, 33, 34, 44, 45].

Профилактика и терапия послеоперационных болевых ощущений — это ведущая задача современной хирургии. В экономически развитых странах данную задачу решают согласно национальным и международным стандартам, неправильную анестезию определяют как нарушение прав человека [24, 25, 44, 45, 68, 69].

Наиболее распространенным методом послеоперационной анестезии в экономически развитых странах является использование нестероидных противовоспалительных средств: в ведущих клиниках использование этого метода как базисной анестезии достигает 99 %. Наркотические анальгетики из-за побочных действий и малой эффективности используются в меньшем объеме [24, 25, 44, 45, 52, 53].

Многие анестезиологи указывают на значительную эффективность длительной эпидуральной анестезии путем введения локальных анестетиков [24, 25, 44, 45].

Наиболее эффективным признан мультимодальный способ анестезии, когда совместно осуществляют введение двух и более препаратов (причем в минимальных дозах, что уменьшает частоту побочных эффектов) или использование нескольких способов анальгезии, которые обладают разными механизмами воздействия, что обеспечивает лучшую анестезию и снижает побочные осложнения [24, 25, 44, 45].

Общепризнанным является то, что болевые ощущения после открытых доступов стернотомии и торакотомии самые интенсивные и труднопереносимые [24, 25, 44, 45]. Причиной такой боли служит серьезная операционная травма грудной клетки [24, 25, 44, 45].

По мнению некоторых хирургов, после открытых оперативных вмешательств на грудной клетке необходимо обращать самое

пристальное внимание на анестезию для снижения бронхолегочных осложнений и профилактики хронической постторакотомной боли, длительно наблюдающейся в послеоперационном периоде [24, 25, 44, 45, 52]. Болевые ощущения, которые возникают в раннем послеоперационном периоде у больных после стернотомии, вызывают адренергическую стимуляцию, что приводит к ишемии миокарда [24, 25, 44, 45, 52]. У данных пациентов в первые двое суток после стернотомии возрастает риск инфаркта миокарда, поэтому важно обеспечить адекватную анестезию [24, 25, 44, 45, 52].

По данным зарубежных хирургов, болевые ощущения у больных после стернотомии и аортокоронарного шунтирования уменьшаются со 2-х на 3-и сут [24, 25, 44, 45, 52]. На 2-е сут больные характеризуют боль как острую, глубокую, ноющую.

По визуальной аналоговой шкале интенсивность боли у больных после стернотомии и аортокоронарного шунтирования в среднем составляет 1,08 балла на 2-е сут после операции и 0,67 балла – на 3-и сут [24, 25, 44, 45, 52].

Авторы указывают на то, что, оценивая боль после стернотомии и аортокоронарного шунтирования, необходимо сопоставлять эти данные: отклонение от представленных значений болевых ощущений говорит о наличии возможных осложнений [24, 25, 44, 45, 52].

Достаточную послеоперационную анестезию можно выполнить не только подбором комплекса обезболивающих препаратов, но и адекватным путем их введения. Выбирают такой путь введения анестетика, который обеспечивает продолжительное воздействие препарата при его однократном введении в минимальной дозе [24, 25, 44, 45, 52].

Для этой цели Ю.Е. Выренковым (1989, 1995, 1997, 2003) и И.В. Яремой (1991, 1996, 1999, 2002) были разработаны методы эндолимфатической и лимфотропной терапии [13, 14, 32].

Успехи вышеуказанных авторов стали возможными благодаря исследованиям Р.Т. Панченкова и соавт. (1977–1986), показавших возможность антеградного лимфотропного введения лекарственных препаратов [13, 14, 32].

Лимфотропная обезболивающая терапия является ведущим методом в клинической лимфологии [13, 14, 32]. Первыми разработчиками лимфотропного введения обезболивающих препаратов были И.В. Ярема и Ю.Е. Выренков, которые доказали возможность и превосходство наполнения лимфатической системы наркотическими и ненаркотическими анальгетиками перед традиционными методами [13, 14, 32].

Лимфотропное введение обезболивающих препаратов воздействует на купирование операционного стресса, который в свою очередь вызывает лейкоцитоз, лимфопению, угнетает ретикулоэндотелиальную систему [13, 14, 32].

По данным литературы, некачественное послеоперационное обезболивание приводит к угнетению иммунитета, увеличению частоты гнойно-септических осложнений [13, 14, 32, 44, 52].

Таким образом, учитывая вышеперечисленное, важной задачей современной торакальной хирургии является разработка и внедрение адекватного метода обезболивания и профилактики гнойно-воспалительных осложнений у больных после срединной стернотомии.

- 1. Абакумов М. М. Гнойный медиастинит / М. М. Абакумов // Хирургия им. Н. И. Пирогова. 2004. № 5. С. 82–85.
- 2. Абакумов М. М. Инфекции в торакальной хирургии. Хирургические инфекции: руководство для врачей / М. М. Абакумов; под ред. И. А. Ерюхина [и др.]. СПб.: Питер, 2003. С. 509–560.
- 3. *Абрамзон О. М.* Роль мини-торакотомных доступов в грудной хирургии / О. М. Абрамзон, И. И. Каган, А. В. Залошков // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2012. № 1. С. 46–50.
- 4. Агишев А. С. Пути улучшения хирургической диагностики интерстициальных заболеваний легких и новообразований средостения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. С. Агишев. М., 2009. 24 с.
- 5. *Белов В. А.* Оптимизация лечения больных с послеоперационным передним медиастинитом / В. А. Белов // Вестн. ОКБ-1. -2002. № 4. C. 16-18.
- 6. *Блатун Л. А.* Реостеосинтез грудины с применением фиксаторов с эффектом памяти формы после срединной стернотомии в условиях хронического стерномедиастинита / Л. А. Блатун,

- А. А. Вишневский, А. А. Звягин // Инфекции в хирургии. -2009. -№ 2. С. 5-9.
- 7. *Бокерия Л. А.* Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце / Л. А. Бокерия, В. М. Авалиани, В. Ю. Мерзляков. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2008. 490 с.
- 8. Бокерия Л. А. Варианты хирургического доступа при повторных операциях прямой реваскуляризации миокарда / Л. А. Бокерия, Б. Д. Морчадзе, И. Ю. Сигаев // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистая хирургия». 2007. T. 8, N 2. C. 36.
- 9. Бокерия Л. А. Итоги научно-исследовательских работ по проблеме сердечно-сосудистой хирургии в 2013 г. / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2014. № 3. С. 28—36.
- 10. Бокерия Л. А. Современные подходы к хирургическому лечению больных с осложненными и сочетанными формами ишемической болезни сердца / Л. А. Бокерия, И. Ю. Сигаев, М. М. Алшибая // Вестн. Российской академии медицинских наук. -2009. № 12. С. 39-42.
- 11. *Бокерия Л. А.* Успехи и проблемы российской кардиохирургии / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, Р. Г. Гудкова // Здравоохранение. 2012. No. 4. С. 24—33.
- 12. Вишневский А. А. Асимметричная стернотомия как фактор риска в развитии послеоперационного стерномедиастинита / А. А. Вишневский, А. А. Печетов, Д. В. Даньков // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2012. № 2. С. 19–23.
- 13. Выренков Ю. Е. Лимфатические методы обезболивания и иммунокоррекции у хирургических больных / Ю. Е. Выренков, В. В. Москаленко, В. К. Шишло // Хирург. -2009. -№ 2. С. 16–23.
- 14. *Выренков Ю. Е.* Лимфогенные методы в анестезиологии / Ю. Е. Выренков, В. В. Москаленко // Вестн. лимфологии. -2010. -№ 3. С. 52–56.
- 15. Гельфанд Б. Р. Сравнительная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для послеоперационного обезболивания / Б. Р. Гельфанд, П. А. Кириенко // Вестн. интенсивной терапии. 2002. N = 4. С. 1–5.
- 16. Давоян Т. А. Оценка возможностей и эффективности применения высокой грудной эпидуральной анестезии при мини-инвазивной реваскуляризации миокарда у больных с критической степенью операционного риска: дис. ... канд. мед. наук / Т. А. Давоян. М., 2008. 119 с.
- 17. Данилов А. Б. Биологические и патологические аспекты боли. Ноцицептивные системы. Методы исследования боли / А. Б. Данилов // Боль и обезболивание / под ред. А. М. Вейна, М. Я. Авруцкого. М. : Медицина, 1997. С. 11–46.
- 18. Денисюк Д. О. Выбор хирургической тактики при повторном коронарном шунтировании : дис. ... канд. мед. наук / Д. О. Денисюк. СПб., 2014. С. 147.

- 19. Джорджикия Р. К. Пролонгированное микродренирование в профилактике медиастинита после срединной стернотомии у кардиохирургических больных / Р. К. Джорджикия, И. В. Билалов, Г. И. Харитонов // Казанский медицинский журн. 2005. Т. 86, № 3. С. 205–207.
- 20. Диагностика и лечение опухолей средостения / Ю. В. Чикинев [и др.] // Бюл. СО РАМН. 2014. Т. 34, № 4 С. 109–114.
- 21. Диагностика и хирургическое лечение посттравматического гнойного медиастинита / Ш. Н. Даниелян [и др.] // Хирургия им. Н. И. Пирогова. -2011. № 12. С. 47—54.
- 22. Додонкин С. В. Оптимизация мини-торакотомных доступов при видеоассистированных операциях в лечении неспецифического спонтанного пневмоторакса: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. В. Додонкин. – М., 2008. – 24 с.
- 23. Дюжиков А. А. Сравнительная эффективность различных методов остеосинтеза грудины после аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца на фоне избыточной массы тела / А. А. Дюжиков, А. А. Карташов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. -2013. № 5. -C. 38–41.
- 24. Еременко А. А. Комбинация кетопрофена и нефопама обеспечивает послеоперационное обезболивание с минимальным потреблением наркотических анальгетиков у кардиохирургических больных / А. А. Еременко, Л. С. Сорокина, М. В. Павлов // Анестезиология и реаниматология. -2013. -№ 5. -C. 11–15.
- 25. Еременко А. А. Применение анальгетика центрального действия нефопама для послеоперационного обезболивания у кардиохирургических больных / А. А. Еременко, Л. С. Сорокина, М. В. Павлов // Анестезиология и реаниматология. -2013. № 2. C. 78-81.
- 26. Касатов Л. В. Одноэтапные радикальные операции при остеомиелите рукоятки грудины с поражением грудино-ключичного сочленения / Л. В. Касатов, С. Г. Суханов // Анналы хирургии. 2008. N 2. C. 55–57.
- 27. Кохан Е. П. Варианты хирургического лечения медиастинита после кардиохирургических операций (обзор литературы) / Е. П. Кохан, А. С. Александров // Кардиология и сердечнососудистая хирургия. -2012. № 4. С. 97–102.
- 28. Кохан Е. П. Послеоперационные медиастиниты. Диагностика и лечение / Е. П. Кохан, А. С. Александров // Хирургия им. Н. И. Пирогова. 2011. N = 9. C. 22 26.
- 29. Лоскутная поперечная стернотомия при операциях на сосудах и органах верхнего средостения и I зоны шеи / В. Л. Леменев [и др.] // Хирургия им. Н. И. Пирогова. 2005. № 10. С. 19—23.
- 30. Малоинвазивные оперативные доступы в хирургии легких, средостения и плевры / И. Я. Мотус [и др.] // Хирургия минидоступа : матер.

- Уральской межрегион. науч.-практ. конф. Екатеринбург, 2005. С. 106–107.
- 31. Маячкин Р. Б. Неопиоидные анальгетики в терапии боли после обширных хирургических вмешательств : дис. ... канд. мед. наук / Р. Б. Маячкин. М., 2006. С. 91.
- 32. Метод лекарственного насыщения лимфатической системы / И. В. Ярема [и др.] // Хирургия. -1999. -№ 1. C. 14–16.
- 33. Овечкин А. М. Обезболивание и седация в послеоперационном периоде: реалии и возможности / А. М. Овечкин, Д. В. Морозов, И. П. Жарков // Вестн. интенсивной терапии. -2001. -№ 4. C. 47–60.
- 34. *Овечкин А. М.* Послеоперационный болевой синдром: клинико-патофизиологическое значение и перспективные направления терапии / А. М. Овечкин // Consilium-medicum. Хирургия. -2005. -N 6. -C. 7.
- 35. Ожирение и патология клапанов сердца мини-стернотомия как способ снижения частоты ранних послеоперационных осложнений / Р. М. Муратов [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2011. № 4. С. 32—33.
- 36. Оценка травматичности видеоассистированных доступов при хирургическом лечении неспецифического спонтанного пневмоторакса / А. С. Аллахвердян [и др.] // Грудная и сердечнососудистая хирургия. 2005. № 6. С.43–45.
- 37. Печетов А. А. Методы соединения грудины различными материалами после срединной стернотомии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Печетов. М., 2010. С. 28.
- 38. Плаксин С. А. Варианты хирургической тактики при медиастинитах различной этиологии / С. А. Плаксин // Науч.-мед. вестн. Центр. Черноземья. -2007. -№ 30. C. 35–37.
- 39. Плаксин С. А. Острый болевой синдром и уровень сатурации периферической крови после различных торакальных хирургических доступов / С. А. Плаксин, М. Е. Петров, Л. П. Котельникова // Вестн. хирургии. 2014. Т. 173, № 1. С. 18—21.
- 40. Проблемы диагностики и лечения острого гнойного медиастинита / А. С. Ермолов [и др.] // Материалы III конгресса Ассоциации хирургов им. Н. И. Пирогова. М., 1999. С. 47–50.
- 41. Прогноз первичной несостоятельности культи главного бронха после пневмонэктомии / Е. А. Дуглав [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. 2010. № 1. С. 106–108.
- 42. Прогнозирование гнойно-септических осложнений у пациентов после операции коронарного шунтирования / Г. Г. Хубулава [и др.] // Актуальные проблемы хирургии сердца и сосудов. СПб. : ВМедА, 2003. С. 201–203.
- 43. Свободов А. А. Способ безопасной рестернотомии / А. А. Свободов, М. А. Зеленикин // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2008. N
 m 1. C. 66-67.

- 44. *Сорокина Л. С.* Применение неопиоидных анальгетиков в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. С. Сорокина. М., 2014. С. 26.
- 45. *Сорокина Л. С.* Применение неопиоидных анальгетиков в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных : дис. ... канд. мед. наук / Л. С. Сорокина. М., 2014. С. 106.
- 46. Состояние антиоксидантной системы и перикисного окисления липидов у пациентов с острым медиастинитом при использовании энтеросорбции / Ю. В. Чикинев [и др.] // Медицина и образование в Сибири (электронный журнал). − 2014. − № 2. − URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1339.
- 47. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения постстернотомного медиастинита у кардиохирургических пациентов / В. А. Горбунов [и др.] // Казанский медицинский журн. -2013.-N 6. -C.826-831.
- 48. Φ ергюсон M. K. Атлас торакальной хирургии / M. K. Фергюсон ; пер. c англ. под ред. M. M. Перельмана, O. O. Ясногородского. M., 2009. 302 c.
- 49. Φ ролова E. \mathcal{J} . Лимфогенные методы анальгезии в комплексном лечении хронического болевого синдрома распространенных злокачественных опухолей : дис. ... канд. мед. наук / Е. \mathcal{J} . Фролова. \mathcal{M} ., 2007.
- 50. Характеристика радикальности после хирургического лечения больных кардиоэзофагеальным раком / М. В. Бурмистров [и др.] // Вестн. хирургической гастроэнтерологии. 2010. No.3. C.91.
- 51. *Чарышкин А. Л.* Ближайшие и отдаленные результаты у больных после срединной стернотомии / А. Л. Чарышкин, А. Н. Юдин // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. URL: http://www.science-education.ru/120-16510.
- 52. Чарышкин А. Л. Обезболивание и профилактика воспалительных осложнений у больных после срединной стернотомии / А. Л. Чарышкин, А. Н. Юдин // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. $-2014.- \mathbb{N} 26.- \mathbb{C}.28-33.$
- 53. Чарышкин А. Л. Сравнительные результаты хирургического лечения больных после срединной стернотомии / А. Л. Чарышкин, А. Н. Юдин // Фундаментальные исследования. 2014. N oldot 7. C. 586-589.
- 54. Шарафетдинов А. Х. Эндолимфатическое обезболивание в послеоперационном периоде / А. Х. Шарафетдинов, Л. А. Феодосиади // Материалы XXIV юбилейной итоговой научной конференции молодых ученых. М. : МГМСУ, 2002. С. 28.
- 55. *Шевченко Ю. Л.* Гнойно-септическая кардиохирургия / Ю. Л. Шевченко // Материалы III конгресса Ассоциации хирургов им. Н. И. Пи-

- рогова. M., 2008. URL: http://expo.medi.ru/surg01/Surg1101.htm.
- 56. Экспериментальное определение места выполнения мини-торакотомии при различных локализациях патологических процессов в легком / И. А. Баландина [и др.] // Сб. матер. дистанцион. научно-практ. конф., посвящ. 110-летию со дня рождения проф. А. П. Соколова. Пермь, 2007. С. 32–33.
- 57. Эндолимфатическая премедикация / О. Е. Щенников [и др.] // 6-й Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов : тезисы докладов и сообщений. М., 1998. С. 84.
- 58. *Юнусов В. М.* Периоперационная реабилитация больных осложненными формами ишемической болезни сердца: дис. ... д-ра мед. наук / В. М. Юнусов. Уфа, 2014. С. 248.
- 59. Яновский А. В. Использование минидоступа в лечении пострадавших с проникающими ранениями груди / А. В. Яновский, А. А. Фокин, В. В. Фастаковский // Традиционные и новые направления сосудистой хирургии и ангиологии : сб. науч. работ. Челябинск, 2007. С. 118—122.
- 60. Ј-образная мини-стернотомия при хирургическом лечении патологии аорты и аортального клапана. Реваскуляризация миокарда при остром коронарном синдроме / Р. М. Муратов [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2013. № 3. С. 4—8.
- 61. Abboud C. S. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery / C. S. Abboud, S. B. Wey, V. T. Baltar // Ann. Thorac. Surg. -2004. Vol. 77, N 2. P. 676–683.
- 62. Assessment of pain / H. Breivik [et al.] // Brit. J. Anaesthes. 2008. Vol. 101, N 1. P. 17–24.
- 63. *Benlolo S.* Sternal puncture allows an early diagnosis of poststernotomy mediastinitis / S. Benlolo, J. Mateo, L. Raskine // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003. Vol. 125, № 3. P. 611–617.
- 64. Berendes E. Postoperative Pain, Thoracic and Cardiac Surgery / E. Berendes, H. Van Aken, T. Hachenberg // Encyclopedia of Pain / R. F. Schmidt, W. D. Willis (eds). Springer Berlin Heidelberg, 2006.
- 65. *Bitkover C. Y.* Mediastinitis after cardiovascular operations: a case-control study of risk factors
- / C. Y. Bitkover, B. Gardlund // Ann. Thorac. Surg. 199866. Voir dia c Nardope Pat 6n 40 in a patient who previously underwent omentoplasty for postoperative mediastinitis: a case report / M. S. Bilal [et al.] // J. Cardiothorac. Surg. 2011. Vol. 24. P. 6–35.
- 67. Charyshkin A. L. The results of treatment of patients after median sternotomy / A. L. Charyshkin, A. N. Yudin // Life Science J. 2014. Vol. 11 (11). P. 342–345.
- 68. *Kehlet H.* Anesthesia, surgery and challenges in postoperative recovery / H. Kehlet, J. B. Dahl // Lancet. 2003. Vol. 362. P. 1921–1928.

- 69. *Kehlet H.* Effect of postoperative analgesia on surgical outcome / H. Kehlet, K. Holte // Br. J. Anaesth. 2001. Vol. 87. P. 62–72.
- 70. Partial upper resternotomy for aortic valve replacement or re-replacement after previous cardiac surgery / J. G. Byrne [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2000. Vol. 18. P. 282–286.
- 71. Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis / M. L. Brown [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. -2009. Vol. 137. P. 670–679.

SOLUTIONS OF A PROBLEM OF PYOINFLAMMATORY COMPLICATIONS OF A MEDIAN STERNOTOMY

A.L. Charyshkin, A.N. Yudin

Ulyanovsk State University

The review of domestic and foreign literature on a problem of a median sternotomy is carried out. According to researches of the domestic and foreign authors devoted to results of application of a sternotomy patients in the postoperative period to 6 % have pyoinflammatory complications, the most terrible are mediastinitis also osteomyelitis of a breast and edges. The lethality with the mediastinitis increases in group of patients to 47 %.

In modern thoracic surgery and a heart surgery new perfect materials and methods of an osteosynthesis of a breast after a median sternotomy are created, take root, low-invasive interventions for the purpose of decrease in postoperative complications, a lethality and improvement of quality of life at patients with surgical pathology of bodies of a thorax are applied.

The priority directions of scientific researches in thoracic surgery, a heart surgery is improvement of quick accesses and development of methods of prevention of inflammatory wound complications.

Keywords: median sternotomy, prevention of complicat.

НЕВРОЛОГИЯ

УДК 616.831-005:575-053.6

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

А.Н. Овсянникова, В.В. Машин, Л.А. Белова, Ю.В. Саенко

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»

Проведен анализ генетических факторов риска острой ишемии мозга путем исследования полиморфизмов генов системы гемостаза, ассоциированных с повышенным риском развития тромбофилии у больных ишемическим инсультом молодого и среднего возраста. Для исследования были выбраны описанные в литературе полиморфизмы геновкандидатов ишемического поражения головного мозга: мутация 20210G>A гена FII, мутация 1691G>A гена FV, мутация 10976G>A гена FVII, мутация -455G>A гена FGB, мутация -675 5G>4G гена PAI-1, мутация 807C>T гена ITGA2, мутация 1565T>C гена ITGB3. Установлено, что генетическая предрасположенность к тромбофилическим состояниям играет существенную роль в развитии ишемического инсульта у людей молодого и среднего возраста. Анализ полученных результатов показал статистически значимое преобладание мутантных аллелей в генах FBG, PAI-1, FV.

Ключевые слова: гены-кандидаты, факторы риска, ишемический инсульт, тромбофилия.

Введение. Высокая заболеваемость инсультом, составляющая в Российской Федерации 2,5-3,0 случая на 1000 населения в год, в современном обществе остается одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем. По данным НЦ неврологии РАМН, ежегодно инсульт поражает около 6 млн чел. в мире и более 400 тыс. – в России. Большую часть этих случаев как в нашей стране, так и в других развитых странах мира составляет ишемический инсульт (ИИ). Так, в структуре церебральных инсультов преобладают ишемические поражения головного мозга, доля которых составляет 80-85 %. Летальность в остром периоде инсульта в России достигает 35 %, увеличиваясь на 12–15 % к концу первого года после перенесенного инсульта [1]. Наряду с высокой смертностью нарушения мозгового кровообращения являются ведущей причиной инвалидизации у взрослых, обусловливая до 80 % частичной и до 10% полной нетрудоспособности [7]. В последние годы отмечается рост распространенности заболеваний острыми нарушениями мозгового кровообращения, при этом увеличивается распространенность инсульта среди лиц трудоспособного возраста (до 65 лет) [3]. Таким образом, церебральный инсульт несет тяжелые моральные, социальные и экономические последствия.

Разработка и осуществление активных государственных стратегий в отношении охраны здоровья является перспективной задачей во многих странах мира, особенно в связи с прогнозируемым дальнейшим ростом заболеваемости инсультом [5]. Известно, что большинство ишемических инсультов относятся к мультифакторным заболеваниям, их развитие, клиническое течение и исход во многом обусловлены комплексным влиянием факторов внешней среды и наследственной предрасположенностью [4]. В связи с этим

исследование случаев ишемического инсульта и факторов риска его развития представляет несомненный научный и практический интерес.

Одной из актуальных проблем современного здравоохранения является выяснение молекулярно-генетических основ развития сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы в связи с развитием методов молекулярной генетики интенсивно изучаются генетические факторы риска ишемического инсульта. При этом основным направлением генетических исследований является изучение ассоциаций генов-кандидатов с риском развития заболевания. В первую очередь это гены, продукты которых либо вовлечены в липидный гомеостаз, либо оперируют в системе свертывания крови, либо влияют на физиологию стенки сосудов. В основе развития ишемического инсульта лежат два основных процесса: атеросклероз и тромбоз церебральных артерий [6]. При этом атеросклеротические изменения сосудов более характерны для лиц пожилого возраста, у молодых пациентов больший вклад в формирование патологии вносят нарушения в системе коагуляции, приводящие к повышенному тромбообразованию [2].

Исходя из вышеизложенного следует подчеркнуть, что полиморфизм генов системы гемостаза играет существенную роль в этиологии ишемического инсульта. Обнаружение биохимических или генетических маркеров тромбофилических состояний позволяет значительно повысить возможности проведения адекватного патогенетического лечения и профилактики острых нарушений мозгового кровообращения, и прежде всего у лиц молодого трудоспособного возраста, что имеет огромное медицинское и социальное значение.

Цель исследования. Анализ вклада генетических факторов риска острой ишемии мозга путем исследования мутаций в генах системы гемостаза у больных с ишемическим инсультом молодого и среднего возраста, изучение клинических особенностей течения острого периода ишемического инсульта в указанных группах больных.

Материалы и методы. Обследовано 108 больных в остром периоде ишемического

инсульта в возрасте от 23 до 60 лет включительно, находившихся на лечении в неврологическом отделении для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть» г. Ульяновска с 2012 по 2014 г. В числе обследованных было 42 женщины (38,9 %) и 66 мужчин (61,1 %). Средний возраст пациентов составил $55,70\pm7,43$ года, средний возраст женщин — $56,10\pm6,02$ года, мужчин — $55,30\pm8,32$ года.

Всем больным проводилось тщательное клинико-инструментальное обследование, включающее исследование соматического и неврологического статусов, лабораторную, клинико-инструментальную диагностику, ДНКдиагностику. Оценка степени тяжести ишемического инсульта проводилась с использованием шкалы тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (The National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) с интерпретацией результатов данной шкалы по критериям L.B. Goldstein et al. [8]. При суммарном результате менее 6 баллов определялся легкий инсульт, 7-12 баллов - инсульт средней степени тяжести, более 14 баллов тяжелый инсульт. Оценка тяжести состояния и степени нарушения сознания проводилась с использованием шкалы Глазго (Glazgow). Диагноз ишемического инсульта у всех пациентов подтверждался методом нейровизуализации (всем пациентам проводилась КТ головного мозга в первые 24 ч от момента развития симптомов).

Распределение пациентов по группам в зависимости от размера очага ишемии проводилось в соответствии с классификацией Н.В. Верещагина и Л.К. Брагиной (1986) (большой инфаркт — весь бассейн средней мозговой артерии (СМА), средний инфаркт — бассейн корковых или глубоких ветвей СМА, малый — бассейн внутримозговых артерий, отходящих от передней, средней, задней мозговых, позвоночной и базилярной артерий, размер не превышает 1,0—1,5 см).

Группу контроля составили 60 практически здоровых людей славянской популяции, не имеющих цереброваскулярной патологии, сопоставимых по полу и возрасту с группой обследованных больных.

Молекулярно-генетическое исследование осуществлялось в лаборатории НИИ Ульяновского государственного университета. Экстракция геномной ДНК проводилась из лейкоцитов замороженной венозной крови с использованием набора «АмплиПрайм ДНКсорб-АМ». Генетические полиморфизмы изучались с использованием комплекта реагентов для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени «КардиоГенетикка Тромбофилия» Технология», Россия). ПЦР проводили на ДНК-амплификаторе в реальном времени CFX96.

Проводился анализ полиморфизмов генов, кодирующих белки системы свертывания крови и гемостаза. Для исследования были выбраны описанные в литературе мутации генов-кандидатов ишемического поражения головного мозга: мутация 20210G>A гена FII, мутация 1691G>A гена FV, мутация 10976G>A гена FVII, мутация -455G>A гена FGB, мутация -675 5G>4G гена PAI-1, мутация 807C>T гена ITGA2, мутация 1565T>C гена ITGB3.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета программ «Статистика 8.0». При описании результатов исследования количественные данные представлены в виде М \pm о, где М – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение; качественные данные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Группы сравнивались по качественным данным с помощью критерия χ^2 , точного критерия Фишера. Достоверность различий в выборках по количественным признакам оценивалась по критерию Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при уровне вероятности более 95 % (р<0,05).

Результаты и обсуждение. Клиническая характеристика больных с ИИ в исследуемой группе. Распределение больных по возрастным группам показало преобладание больных с ИИ в возрасте 50–59 лет – 52,8 % (57 чел.) и в возрасте 60 лет – 30,5 % (33 чел.). В возрасте 20–29 лет было выявлено 1,9 %

больных (2 чел.), 30–39 лет – 3.7 % (4 чел.), 40–49 лет – 11.1 % (12 чел.).

Ишемический очаг наиболее часто локализовался в области полушарий — 80,6 % (n=87), при этом в бассейне левой средней мозговой артерии — в 44,5 % случаев (n=48), в бассейне правой средней мозговой артерии — в 22,2 % (n=24), в бассейне левой задней мозговой артерии — в 5,6 % (n=9). Локализация ишемического инсульта в вертебральнобазилярном бассейне выявлена у 19,4 % (n=21) обследованных пациентов, из них у 71,4 % (n=15) очаг ишемии выявлен в стволе головного мозга, у 28,6 % (n=6) — в мозжечке. В 8,3 % случаев (n=9) наблюдались два «свежих» ишемических очага: в мозжечке и в таламической области.

По результатам КТ головного мозга в группе обследованных пациентов отмечалось преобладание средних инфарктов — 58,3 % (n=63), малые (лакунарные) инфаркты наблюдались в 22,3 % случаев (n=24), большие — в 19,4 % (n=21).

При оценке неврологического статуса пациентов в остром периоде ИИ было выявлено, что в 41,7 % случаев (п=45) ведущим неврологическим синдромом являлись нарушения двигательной сферы, при этом плегия наблюдалась в 31,1 % (n=14) случаев, глубокие парезы (до 2 баллов) – в 22,2 % (n=10), умеренные парезы (3 балла) – в 33,3 % случаев (n=15), легкие парезы (4 балла) – в 13,3 % (n=6). Нарушения в сфере чувствительности отмечались у 2,8 % обследованных пациентов (n=3). Вестибуло-мозжечковый синдром являлся ведущим синдромом у 8,3 % пациентов (n=9). Изолированная афазия диагностирована также у 9 пациентов (8,3 %), у 4 (44,4 %) из которых выявлена тотальная афазия, у 2 (22,3 %) – моторная, у 3 (33,3 %) – сенсомоторная афазия. Бульбарный синдром являлся ведущим у 5,6 % пациентов (n=6), глазодвигательные нарушения диагностированы в 2,8 % случаев (n=3). У 33 пациентов (30,5 %) наблюдалось сочетание неврологических синдромов, равноценных по степени выраженности. Так, сочетание тотальной афазии и гемиплегии отмечено у 54,5 % больных (n=18), бульбарного синдрома и нарушений двигательной сферы - у 36,4 %

(n=12), нарушений в координаторной сфере и гемипареза – у 9,1 % (n=3).

При оценке степени тяжести ИИ по шкале NIHSS было выявлено преобладание инсульта средней тяжести — у 51 пациента (47,2 %), 27 пациентов (25 %) имели тяжелый инсульт, 30 больных (27,8 %) — легкий. Средняя оценка по шкале NIHSS в группе обследованных пациентов составила 10,38±±6,34 балла, в группе мужчин — 12,54±±6,70 балла, в группе женщин — 7,0±3,7 балла. Тяжелый инсульт чаще наблюдался в группе мужчин по сравнению с группой обследованных женщин (24 и 3 больных соответственно), но данные различия не достигали уровня статистической значимости (р>0,05).

Нарушение сознания различной глубины в остром периоде ИИ зарегистрировано у 21 пациента (19,4%). Из них в оглушении (13–14 баллов по шкале Глазго) находились 15 больных (13,9%), в сопоре (9–12 баллов по шкале Глазго) – 6 больных (5,6%). Глубокого нарушения сознания (менее 8 баллов по шкале Глазго) зафиксировано не было. Летальный исход в остром периоде инсульта зафиксирован у 7 пациентов (6,5%). У всех отмечалась большая зона инфаркта по данным КТ головного мозга (в пределах всего бассейна СМА), тяжёлая степень инсульта по шкале NIHSS согласно критериям L.B. Goldstein et al.

Анализ мутаций в генах системы гемостаза. При анализе распределения полиморфных вариантов исследуемых генов системы гемостаза было выявлено преобладание в группе больных с ИИ полиморфных генотипов, ассоциированных с повышенным риском тромбофилии, – мутации гена FGB, гена PAI-1, гена FV (Лейденская мутация) и гена ITGB3.

Мутация 20210G>А в гене протромбина (FII). Протромбин, или коагуляционный фактор II, является одним из главных компонентов свертывающей системы крови. Мутация гена FII проявляется в замене гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210 и обозначается как генетический маркер 20210G>A. Изменение происходит в регуляторном участке гена, поэтому нарушения структуры белка не происходит, но это влияет на регуляцию синтеза белка. У носителей аллеля А обнаруживается

повышенный уровень протромбина в крови. Следовательно, риск образования тромбов возрастает. Мутация в гене FII наследуется по аутосомно-доминантному типу, поэтому патологический эффект реализуется даже при наличии одной копии поврежденного гена (генотип G/A).

При сравнении наблюдаемых частот отдельных генотипов в гене FII выявлено достоверное преобладание гетерозиготного генотипа G/A в группе больных с ИИ (14,8 %) по сравнению с группой контроля (1,7 %) (р=0,002). Гомозиготный генотип A/A, ассоциированный с наибольшим риском тромбофилических состояний, среди обследованных лиц выявлен не был.

Мутация 1691G>A (Лейденская) в гене фактора свертывания крови V. Полиморфизм (1691G>A) гена FV обусловлен заменой нуклеотидного основания гуанина (G) на аденин (А) в положении 1691, что приводит к аминокислотной замене аргинина на глутамин в позиции 506. Замена аминокислоты придает устойчивость активной форме фактора Лейдена к расщепляющему действию регулирующего фермента, что приводит к гиперкоагуляции крови. Носители варианта А обладают повышенной склонностью к развитию сосудистых тромбозов, являющихся фактором риска венозных и артериальных тромбоэмболий, инфаркта миокарда и инсульта. Гетерозиготными носителями Лейденской мутации являются 4-6 % европейского населения, причем риск тромбообразования увеличивается в 3-7 раз при гетерозиготном и в 80 раз при гомозиготном носительстве.

Лейденской При анализе мутации (1691G>A) были выявлены статистически значимые различия в общем распределении наблюдаемых генотипов между группой больных с ИИ и контрольной группой. При сопоставлении частот отдельных генотипов было установлено, что гетерозиготное носительство Лейденской мутации (генотип G/A) достоверно чаще встречается в группе больных с ИИ (24,1 %) по сравнению с контрольной группой (5 %, р=0,01). Нейтральный генотип G/G выявлен у 91,7 % лиц из группы контроля и у 75,9 % больных с ИИ. Данные различия являются статистически значимыми (p=0,02).

Мутация 10976G>А в гене фактора свертывания крови VII. Изменения в гене FVII в большинстве случаев имеют протективный эффект относительно риска развития тромбоэмболии. Замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции 10976 (генетический маркер 10976G>A) приводит к изменению биохимических свойств фактора VII, в котором происходит замена аминокислоты аргинина на глутамин. Снижение активности FVII в результате замены способствует уменьшению тромбообразования. Генотип A/A является причиной снижения активности фермента FVII на 72 % по сравнению с диким типом (генотип G/G).

Анализ наблюдаемых частот генотипов гена протромбина (FVII) в группе больных и группе контроля показал статистически значимые различия в общем распределении генотипов. При сопоставлении частот отдельных генотипов выявлено статистически значимое преобладание генотипа G/G в группе контроля (100 %) по сравнению с группой больных ИИ (58,3 %, p=0,01). В то же время определены статистически значимые различия по частоте встречаемости гетерозиготного носительства 10976G>A в гене протромбина (мутантный генотип G/A). В группе больных с ИИ данный генотип был выявлен у 33,3 % больных, тогда как в контрольной группе ни у кого из обследованных данная мутация не выявлена (р=0,00001). Гомозиготный мутантный генотип А/А, ассоциированный со снижением риска тромбообразования, встречался у 8,3 % больных с ИИ, тогда как в контрольной группе ни у кого из обследованных данный генотип не выявлен.

Мутация -455G>A в гене фибриногена. Замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции -455 приводит к увеличению содержания фибриногена в крови и повышению вероятности образования тромбов, что способствует увеличению риска тромбоза мозговых сосудов.

При анализе мутации 455G>A гена фибриногена нами были выявлены статистически значимые различия в общем распределении наблюдаемых генотипов между группой больных с ИИ и группой контроля. Установ-

лено, что в группе больных с ИИ достоверно чаще встречается гетерозиготное носительство (мутантный генотип G/A) (38,8 %), чем в группе контроля (13,3 %, p=0,0004). Гомозиготный мутантный аллель А/А был выявлен только в группе больных с ИИ и встречался у 3,7 % обследованных больных, различия между группами больных и контроля в распределении мутантного генотипа А/А статистически незначимы (p=0,29).

Мутация -675 5G>4G в гене SERPINE1 (PAI-1). Ген SERPINE1 кодирует белок – эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), принадлежащий семейству серпинов. Белок ИАП-1 ингибирует, т.е. замедляет работу, тканевого активатора плазминогена и урокиназы, которые в свою очередь активируют переход плазминогена в плазмин, расщепляющий фибрин тромбов. Таким образом, SERPINE1 негативно воздействует на фибринолиз и препятствует растворению тромбов, что повышает риск сосудистых осложнений, различных тромбоэмболий. Полиморфизм -675 5G>4G проявляется в изменении количества повторов гуанина (G) в промоторной (регуляторной) области гена. Существует два варианта гена с разным количеством повторов гуанина в позиции -675: 5G обозначает наличие последовательности из пяти оснований гуанина, 4G – наличие последовательности из четырех оснований гуанина - это неблагоприятный вариант, приводящий к ослаблению фибринолитической активности крови. Гомозиготная мутация 4G/4G полиморфизма -675 5G/4G является фактором риска развития тромбозов, инфаркта миокарда, ишемического инсульта. Распространенность гомозиготной формы 4G/4G в европейских популяциях составляет 5-8 %.

При анализе мутации -675 5G>4G гена ингибитора активатора плазминогена установлено, что гетерозиготное носительство -675 5G>4G достоверно чаще встречалось в группе больных с ИИ (63,9 %) по сравнению с группой контроля (33,3 %, p=0,002). Гомозиготный мутантный генотип 4G/4G, ассоциированный с наибольшим риском тромбообразования, наблюдался у 2,8 % больных с ИИ, тогда как в группе контроля ни у кого из обследованных данный генотип не выявлен

(p>0,05). Также было установлено, что носители «нейтрального» генотипа 5G/5G достоверно чаще встречаются в группе контроля (66,7%) по сравнению с группой больных ИИ (33,3%, p=0,00004).

Мутация 807C>T в гене ITGA2. Ген ITGA2 кодирует белок альфа-2-мембранный гликопротеин, известный как GPIa, экспрессирующийся на мембранах различных клеток. На мембране тромбоцитов GPIa образует комплекс с GPIIa, представляющий собой один из рецепторов коллагена. Полиморфизм 807С>Т представляет собой нуклеотидную замену цитозина (С) на тимин (Т) в позиции 807. Наличие Т-аллеля ассоциируется с увеличением скорости адгезии тромбоцитов, что может являться фактором риска тромбофилии. В работах различных исследователей показана ассоциация наличия аллеля Т и риска развития ишемического инсульта, особенно в молодом возрасте.

При анализе полиморфизма 807С>Т гена ITGA2 также выявлены статистически значимые различия в общем распределении наблюдаемых частот генотипов между группой больных с ИИ и группой контроля. Гомозиготный «мутантный» генотип Т/Т достоверно чаще встречался у лиц, перенесших ИИ (14,8%); в контрольной группе данного генотипа выявлено не было. «Нейтральный» генотип С/С встречался статистически значимо чаще в группе лиц, не страдающих цереброваскулярной патологией (88,9%), чем среди больных с ИИ (63,9%, p=0,0005).

Мутация 1565T > C в гене ITGB3. Ген ITGB3 кодирует белок интегрин бета-3 (ITGB3) - мембранный гликопротеин, известный как тромбоцитарный гликопротеин IIIa (platelet glycoprotein GPIIIa). На мембране тромбоцитов GPIIIa образует комплекс с GPIIb, представляющий собой тромбоцитарный рецептор фибриногена. Полиморфизм 1565Т>С обусловлен заменой тимина (Т) на цитозин (С) в позиции 1565. В результате такой замены меняются биохимические свойства белка GPIIIa, в котором аминокислота лейцин замещается на пролин в позиции 59 (Leu59Pro). Тромбоциты носителей С-аллеля имеют повышенную склонность к агрегации, что может являться увеличением риска тромбообразования, приводящего к сердечно-сосудистой патологии.

При анализе полиморфизма 1565T>С в гене ITGB3 статистически значимых различий в общем распределении наблюдаемых частот генотипов между группой больных с ИИ и группой контроля выявлено не было.

Выводы:

- 1. Генетическая предрасположенность к тромбофилическим состояниям играет существенную роль в развитии острой ишемии мозга у пациентов молодого и среднего возраста. Так, у каждого из обследованных нами пациентов с ИИ указанных групп выявлен «мутантный» генотип хотя бы в одном из исследованных генов системы гемостаза.
- 2. Наиболее часто встречаемыми полиморфными вариантами исследованных генов системы гемостаза в группе больных с ИИ по сравнению с контрольной группой являются следующие:
- генотип G/A гена фибриногена;
- генотип G/A гена FV (Лейденская мутация);
- генотип 5G/4G гена-ингибитора активатора плазминогена.
- 3. Полиморфные варианты гена FVII (G/A, A/A), имеющие протективный эффект относительно риска развития тромбоэмболии, были выявлены только в группе больных с ИИ.
- 1. Варякин Ю. Я. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения / Ю. Я. Варякин // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. N2. С. 4–10.
- 2. Генетические аспекты ишемического инсульта / О. В. Кобылина [и др.] // Инсульт : прилож. к «Журналу неврологии и психиатрии им. Корсакова». 2008. –
- 3. Котова Е. Ю. Основные эпидемиологические характеристики инсульта и дополнительные методы обследования больных инсультом в г. Ульяновске (по данным Регистра инсульта) / Е. Ю. Котова, В. В. Машин // Бюл. сибирской медицины. $2008.-T.3, \, \mathcal{N}\!\!\!_{\,2} 5.-C.179.$
- 4. *Машин В. В.* Заболеваемость и факторы риска инсульта. Возможности профилактики / В. В. Машин, Е. Ю. Котова, Е. А. Пинкова // Неврологический вестн. им. В. М. Бехтерева. 2007. Т. XXXIX, вып. 1 (прил.). С. 156–157.

- 5. *Суслина* 3. *А*. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия / 3. А. Суслина, М. М. Танашян, В. Г. Ионова. М., 2005. 246 с.
- 6. Танашян М. М. Гемореологические характеристики у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом магистральных артерий головы / М. М. Танашян, З. М. Хамидова, О. В. Лагода // Труды II Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». М., 2011. С. 232.
- 7. Alberts M. J. Secondary prevention of stroke and expanding role of the neurologist / M. J. Alberts // Cerebrovascular Diseases. 2002. Vol. 13 (suppl. 1). P. 12–16.
- 8. Interrater reliability of the NIH Stroke Scale / L. Goldstrein [et al.] // Arch. Neurol. 1989. № 46. P. 660–662.
- 9. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale / T. Brott [et al.] // Stroke. 1989. N = 20. P. 864 870.

GENETIC RISK FACTORS IN DEVELOPMENT OF ACUTE BRAIN ISCHEMIA IN YOUNG AND MIDDLE AGED PATIENTS.

A.N. Ovsyannikova, V.V. Mashin, L.A. Belova, Y.V. Saenko

Ulyanovsk State University

By studying of genetic polymorphism of hemostasis system associated with increased risk of thrombophilia in young and middle age patients with ischemic stroke, analysis of genetic risk factors of acute brain ischemia was carried out. Polymorphisms of candidate genes of ischemic lesion described in literature: gene FII mutation 20210G>A, gene FV mutation 1691G>A, gene FVII mutation 10976G>A, gene FGB mutation -455G>A, gene PAI-1 mutation -675 5G>4G, gene ITGA2 mutation 807C>T, gene ITGB3 mutation 1565T>C were selected for research. Concluded that genetic susceptibility to thrombophilic conditions plays a large role in ischemic stroke in young and middle age patients. Data analysis revealed statistically significant prevalence of mutant alleles in genes FBG, PAI-1, FV.

Keywords: candidate genes, risk factors, ischemic stroke, thrombophilia.

УДК 616.832-004.2

ЧАСТОТА ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В ХМАО - ЮГРЕ

Ж.И. Молчанова

БУ ВО ХМАО - Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

Комплексное неврологическое, нейропсихологическое и MPT-исследование проведено 72 пациентам с достоверным диагнозом рассеянного склероза. Целью работы являлась попытка оценить структуру и выраженность когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом в XMAO – Югре. Выявлены факторы риска развития когнитивных нарушений для оценки вероятности риска развития когнитивного дефицита у больных рассеянным склерозом.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные нарушения, факторы риска.

Введение. Рассеянный склероз (PC) — одно из самых распространенных заболеваний центральной нервной системы, поражающее лиц молодого трудоспособного возраста и быстро приводящее к их инвалидизации [1].

Когнитивные нарушения (КН) являются значимыми факторами в тяжести заболевания и состоянии личностно-средовой адаптации больного [2].

По данным клинических исследований, распространенность когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом составляет от 20 до 95 % [3, 4].

Факторами риска возникновения когнитивных нарушений при РС, по мнению А. Меndosa и соавт., являются мужской пол, принадлежность к белой расе и низкий уровень образования [5]. Данные литературы не дают полного представления о том, какие факторы влияют на развитие когнитивных нарушений при РС, в связи с чем очевидна необходимость всесторонней оценки нейропсихологических изменений. Выявление факторов риска развития когнитивных расстройств у больных РС позволит своевременно проводить адекватные лечебно-профилактические мероприятия.

Изучение клинических особенностей рассеянного склероза, а также выявление основ-

ных факторов риска для оценки вероятности риска развития когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре (ХМАО — Югре) особенно целесообразно, так как климатогеографические и социальные характеристики этого региона могут считаться дополнительными факторами риска возникновения РС. Результаты проведенного комплексного клинического и нейропсихологического исследования позволят планировать медико-социальную помощь больным рассеянным склерозом в ХМАО — Югре.

Цель исследования. Проанализировать структуру и выраженность когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом в ХМАО – Югре. Выявить факторы риска развития когнитивных нарушений для оценки вероятности риска развития когнитивного дефицита у больных рассеянным склерозом.

Материалы и методы. В настоящей работе представлены результаты клинического и нейропсихологического обследования 72 больных (13 мужчин и 59 женщин) с достоверным диагнозом РС согласно критериям Мак Дональда в модификации 2010 г.

Соотношение мужчин и женщин среди больных составило 1:4,5. Возраст больных –

от 20 до 57 лет, в среднем – 40,6±8,9 года.

Группу сравнения составили 20 здоровых человек (13 женщин и 7 мужчин), средний возраст которых составил 37,2±7,5 года.

Большинство больных -37 чел. (51,4%) – имело среднее специальное образование, 21 чел. (29,2%) – высшее образование, 14 чел. (19,4%) – среднее образование.

Всем пациентам проводили рутинное клиническое неврологическое обследование с последующей оценкой симптоматики по двойной оценочной системе Kurtzke, включающей оценку по шкале функциональных систем и по расширенной шкале инвалидизации (EDSS).

В зависимости от характера течения за-

болевания все наблюдаемые нами больные рассеянным склерозом были разделены на 3 клинические группы: ремиттирующее течение (РРС), вторично-прогредиентное течение (ВПРС), первично-прогредиентное течение (ППРС) [4].

В группу с РРС включен 41 пациент (57,0 %), к ВПРС отнесены 24 пациента (33,3 %), к ППРС – 7 пациентов (9,7 %), у которых с самого начала отмечалось неуклонное прогрессирование заболевания и не имелось обострений и ремиссий.

Распределение больных РС в зависимости от возраста, пола и типа течения заболевания представлено в табл. 1.

Таблица 1 Распределение больных рассеянным склерозом в зависимости от возраста, пола и типа течения заболевания

Возраст,	PPC, n=41			ВПРС, n=24				ППРС, n=7				Итого,		
	M			Ж		M		Ж		M		Ж		n=72
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
до 30	1	2,4	6	14,7	0	0	1	4,2	0	0	1	14,3	9	12,5
31–40	3	7,3	18	43,9	1	4,2	5	20,8	1	14,3	0	0	28	38,9
41–50	1	2,4	11	26,5	2	8,3	8	33,4	2	28,6	2	28,6	26	36,1
51 и более	0	0	1	2,4	2	8,3	5	20,8	0	0	1	14,3	9	12,5
Всего	5	12,1	36	87,9	5	20,8	19	78,2	3	42,9	4	57,1	72	100

В зависимости от стадии патологического процесса больные были разделены на две группы: группа больных в стадии ремиссии и группа больных в стадии обострения. На момент обследования обострение заболевания наблюдалось у 15 чел. (20,8 %). В стадии ремиссии находились 57 чел. (79,2 %).

Средняя длительность заболевания на момент обследования составила $9,8\pm6,7$ года (1,0;35,0).

Средний возраст к началу болезни составил в исследованной группе $30,7\pm7,9$ года.

Общее количество экзацербаций у обследованных больных колеблется в пределах от 0 до 12, в среднем -3.3 ± 2.5 в год.

Средняя продолжительность первой ремиссии на момент обследования составила

3,3±4,1 года.

Всем обследованным больным рассеянным склерозом проведено нейропсихологическое тестирование по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) [6].

Результаты всех исследований заносили в индивидуальную формализованную карту пациента и в дальнейшем подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Excel и Statistica for Windows ver. 6.0. Использованы следующие методы статистического анализа. Для количественных признаков проверка на нормальность распределения показателей проводилась по критерию согласия Колмогорова—Смирнова.

Количественные данные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывались с помощью медианы и квартилей Ме (Q1–Q3). Количественные данные, под

чиняющиеся нормальному закону распределения, описывались как среднее значение и стандартное отклонение ($M\pm\sigma$).

Для анализа значимых отличий между двумя выборками использовали t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни с целью нивелирования погрешностей при отсутствии нормального распределения изучаемых параметров. Оценка значимости различия частот наблюдения в группах проводилась по точному критерию Фишера. Различия считали достоверными при р≤0,05.

Результаты и обсуждение. Общая тяжесть когнитивных нарушений оценивалась по показателям скринингового нейропсихологического теста — краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE). В обследованной нами группе больных РС представлены четыре варианта состояния когнитивных функций: норма (50 %), умеренные когнитивные нарушения (31,9 %), деменция легкой степени (18,5 %), деменция умеренной степени (1,4 %). Результаты представлены в табл. 2.

Результаты проведенного исследования показали, что нарушения когнитивных функций являются значимой составляющей клинической картины РС. Когнитивные нарушения выявлены у 50 % больных РС, при этом в 63,9 % наблюдений установлены признаки умеренных когнитивных нарушений, в 33,3 % наблюдений установлена деменция легкой степени, в 2,8 % наблюдений – деменция умеренной степени тяжести.

Нами установлено, что во всех группах больных РС статистически достоверно меньше больных без когнитивных нарушений по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

Таблица 2 Состояние когнитивных функций при различных вариантах течения РС (MMSE) в сравнении с контрольной группой

Степень нарушения когнитивных функций	1	PPC, n=41 (Q1-Q3))		BIIPC, n=24 (Q1–Q3))	1	ПРС, n=7 Q1-Q3))	n	гого, =72 ¶±σ)	Контро груг n= (М:	іпа, 20
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%

Норма	27	65,9*,**	7	29,2*,**	2	28,6*	36	50,0*	20	100*
Умеренные	11	26,8	10	41,6	2	28,6	23	31,9	0	0
Деменция легкой степени	3	7,3**	7	29,2**	2	28,6	12	18,5	0	0
Деменция умеренной степени	0	0	0	0	1	14,2	1	1,4	0	0
Средний балл	28,0 (27,0–29,0)	25,0	(23,0–28,5)	24,0 (2	21,0–30,0)	26,	8±3,0	29,5	±0,7

Примечание.* – достоверность статистических различий между показателями в каждой из клинических групп больных рассеянным склерозом и контрольной группе (р≤0,05); ** – достоверность статистических различий между РРС и ВПРС (р≤0,05).

Количество больных без когнитивных нарушений достоверно ниже в группе пациентов с ВПРС по сравнению с пациентами с РРС (p<0,05).

Нами проведено изучение факторов риска (ФР) развития когнитивных нарушений у

больных рассеянным склерозом (n=72). Все пациенты были разделены на две группы: с нормальным состоянием когнитивной сферы (n=36) и с когнитивными нарушениями (n=36). Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3 Частота основных факторов риска у больных рассеянным склерозом без когнитивного дефицита и с когнитивными нарушениями, %

Фактор риска	Больные РС с когнитивными нарушениями, n=36	Больные РС без когнитивных нарушений, n=36	р		
Пол	•				
мужчины	19,5	16,6	>0,05		
женщины	80,5	83,3	- >0,03		
Образование					
высшее	13,9	44,4	<0.05		
среднее и среднее специальное	86,1	55,6	<0,05		
Длительность			1		
до 10 лет	52,8	75,0	<0.05		
11 лет и более	47,2	25,0	<0,05		
Число обострений			1		
до 5	77,8	75,0	>0.05		
более 5	22,2	25,0	>0,05		
Течение заболевания	•		•		
ремиттирующее	38,9	75,0			
первично-прогредиентное	13,9	5,6	<0,05		
вторично-прогредиентное	47,2	19,4			

Фактор риска	Больные РС с когнитивными нарушениями, n=36	Больные РС без когнитивных нарушений, n=36	р
Длительность первой ремиссии	<u> </u>	1	
от 0 до 5 лет	69,4	77,8	>0,05
более 5 лет	30,6	22,2	
Стадии	<u> </u>	L	1
обострения	27,8	13,9	> 0.05
ремиссии	72,2	86,1	>0,05
Травмы головы в анамнезе	<u> </u>		
нет	69,4	72,2	>0.05
да	30,6	27,8	>0,05
Возраст начала заболевания	<u>'</u>		
до 29 лет	38,9	44,4	>0.05
30 лет и старше	61,1	55,6	>0,05
Наличие сливных очагов на МРТ	1		
да	16,7	13,9	>0.05
нет	83,3	86,1	>0,05
Размер передних рогов боковых желудо	чков		•
до 5,2 мм	33,3	27,8	>0.05
от 5,3 мм и более	66,7	72,2	>0,05
Расширение САП	1		•
да	50,0	44,4	>0.05
нет	50,0	55,6	>0,05
Размер мозолистого тела	1		1
до 5 мм	80,6	83,3	>0,05
от 5 мм и более	19,4	16,7	>0,03
Наличие очагов в мозжечке	<u> </u>		
да	44,4	33,3	<0.05
нет	55,6	66,7	<0,05
Наличие очагов в полуовальном центре	2	.	
да	36,1	19,4	<0.05
нет	63,9	80,6	<0,05
Размер 3-го желудочка	1	1	1
до 7 мм	66,7	88,9	<0.05
от 7 мм и более	33,4	11,1	<0,05

Фактор риска	Больные РС с когнитивными нарушениями, n=36	Больные РС без когнитивных нарушений, n=36	p					
Количество очагов демиелинизации типичной локализации								
1	8,3	16,7						
2	25,0	33,3						
3	30,6	22,2	<0,05					
4	22,2	8,3						
5	13,3	19,3						

Статистически значимых различий состояния когнитивных функций у больных рассеянным склерозом мужского и женского пола в проведенном исследовании выявлено не было (p>0,05).

При анализе уровня образования в группах наблюдения было выявлено, что лица без высшего образования преобладали в группе больных РС с когнитивными нарушениями (86,1%).

При анализе зависимости КН от длительности заболевания было установлено, что при длительности РС до 10 лет преобладали пациенты без когнитивного дефицита, при длительности РС свыше 11 лет — пациенты с когнитивными нарушениями.

Одним из основных факторов риска развития когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом является течение заболевания. При прогредиентном течении РС достоверно больше больных с когнитивными нарушениями, в то время как при ремиттирующем течении заболевания, наоборот, больше больных без когнитивного дефицита (p<0,05).

Нами не установлено влияние количества обострений на развитие когнитивных нарушений у больных РС. Так, в нашем исследовании показано, что пациенты с числом обострений до 5 и более 5 с одинаковой частотой выявлялись в группе больных РС с КН и без когнитивного дефицита (p>0,05).

При анализе стадии заболевания было выявлено, что лица в стадии обострения преобладали в группе больных с когнитивным дефицитом, однако различие не достигало статистической достоверности.

Длительность первой ремиссии и травмы головы в анамнезе, по нашим данным, также

не были прогностически значимыми факторами.

Далее мы проанализировали ряд полученных нами данных нейровизуализационного исследования (MPT).

Значимыми факторами риска являются расширение 3-го желудочка головного мозга, наличие очагов демиелинизации в мозжечке, полуовальном центре, а также многоочаговость поражения головного мозга, которая выражалась в сочетании зон типичной локализации очагов при МРТ-исследовании. Так, в группе больных рассеянным склерозом, имеющих когнитивные нарушения, установлено большее количество больных с очагами в мозжечке, в полуовальных центрах, а также больных с большим количеством сочетаний типичной локализации очагов демиелинизации по результатам МРТ.

Также было установлено увеличение риска развития когнитивного дефицита у больных с расширением 3-го желудочка головного мозга более 7 мм (p<0,05).

В нашем исследовании не было установлено достоверного влияния размеров мозолистого тела, расширения субарахноидальных пространств (САП), размера передних рогов боковых желудочков, а также наличия сливных очагов на развитие когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом.

Таким образом, нами выявлены следующие прогностически значимые факторы риска развития когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом: образование, течение заболевания, длительность заболевания, наличие очагов демиелинизации в мозжечке, полуовальном центре, расширение 3-го желудочка, количество локализаций оча-

гов демиелинизации по результатам МРТ.

Выводы. У больных рассеянным склерозом выявлены значимые когнитивные нарушения, степень которых зависит от типа течения, длительности заболевания. Когнитивные нарушения выявлены у 50 % больных РС, при этом в 63,9 % наблюдений установлены признаки умеренных когнитивных нарушений, в 33,3 % наблюдений определена деменция легкой степени, в 2,8 % наблюдений – деменция умеренной степени тяжести.

Прогредиентный тип течения РС (ВПРС и ППРС) характеризуется достоверно более выраженными показателями когнитивных нарушений по сравнению с РРС.

Прогностически значимыми факторами риска развития когнитивных нарушений у больных РС, по нашим данным, были: образование, течение заболевания, длительность заболевания, наличие очагов демиелинизации в мозжечке, полуовальном центре, расширение 3-го желудочка, количество локализаций очагов демиелинизации по результатам МРТ.

- 1. Алексеева Т. Г. Спектр нейропсихологических изменений при рассеянном склерозе / Т. Г. Алексеева, А. Н. Бойко, Е. И. Гусев // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2000. N 11. С. 15—20.
- 2. Захаров В. В. Обозрение материалов XVIII Всемирного съезда неврологов / В. В. Захаров, С. А. Яворская // Неврологический журн. $2006. N \odot 3. C. 1-64.$
- 3. Когнитивные и эмоционально-личностные нарушения при рассеянном склерозе / Т. Г. Алексеева [и др.] // Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / под ред. Е. И. Гусева, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко. М. : Миклош, 2004. С. 199–216.
- 4. *Столяров Б. А.* Рассеянный склероз / Б. А. Столяров, С. П. Осетров. СПб. : Элби, 2002. 173 с.
- 5. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз : руководство для врачей / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. 2-е изд. М. : МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.
- 6. Folstein M. F. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // J. of Psychiatric Research. -1975. N₂ 12. P. 189–198.

THE FREQUENCY OF MAJOR RISK FACTORS FOR COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN KHMAO - YUGRA

Zh.I. Molchanova

Khanty-Mansiysk State Medical Academy

Comprehensive neurological, neuropsychological and MRI study of 72 patients with definite diagnosis of multiple sclerosis. The aim of this work was to attempt to evaluate the structure and severity of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis in KHMAO – Yugra. Identified risk factors for cognitive impairment to assess the probability of risk of development of cognitive deficits in patients with multiple sclerosis.

Keywords: multiple sclerosis, cognitive impairment, risk factors.

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 618.293-07:616.15-097

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ МЕТОДИКИ НЕИНВАЗИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛА И РЕЗУС-ФАКТОРА ПЛОДА НА РАННЕМ СРОКЕ ПО КРОВИ БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ

Л.И. Трубникова¹, А.Н. Тороповский², Е.В. Жмырко², А.Г. Никитин², Р.Ф. Бурганова³, О.В Лысова¹

 1 ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», 2 ООО «ТестГен», г. Ульяновск, 3 ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»

Исследование направлено на выявление достоверности, чувствительности и специфичности методик неинвазивного определения пола и резус-фактора плода на раннем сроке беременности на основе анализа ДНК плода в крови беременной женщины. В исследование включены результаты пятилетнего опыта внедрения научной разработки ООО «ТестГен» на базе Ульяновской областной клинической больницы. Всего в исследовании приняло участие 138 беременных резус-отрицательных женщин, всем пациенткам было проведено тестирование внеклеточной фетальной ДНК с целью выявления гена RHD. 35 женщинам был проведен пренатальный неинвазивный анализ установления пола плода. По результатам проведенного исследования было установлено, что методики пренатальной диагностики пола и резус-фактора плода являются простыми и надежными методами с высокой чувствительностью и специфичностью уже на 10-й нед. бере-

менности.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, неинвазивная диагностика, молекулярногенетическая диагностика, резус-фактор плода, пол плода.

Введение. Несмотря на существенные достижения в области перинатологии и гинекологии, многие вопросы ведения беременных, диагностики и лечения беременной матери и плода не могут считаться до конца решенными. Так, среди иммунологически обусловленных осложнений беременности ведущее место занимает гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБПН), которая развивается вследствие несовместимости крови матери и плода по различным эритроцитарным антигенам, в частности по резусфактору крови [2].

Резус-фактор крови — это белковый антигенный комплекс на поверхности эритроцитов. В системе резуса различают пять антигенов. Наиболее иммуногенным является антиген D, присутствие которого и определяет положительный резус-фактор. Распространенность резус-положительных лиц — носителей антигена D — в европейской популяции составляет около 85 %, соответственно, доля резус-отрицательных лиц, не имеющих антигена D, — около 15 % [3].

Если резус-отрицательная женщина беременна резус-положительным плодом, её иммунная система начинает вырабатывать анти-D-антитела, вызывающие разрушение эритроцитов плода [8]. Как правило, анти-D-антитела отсутствуют при первой беременности резус-положительным плодом, протекающей без осложнений, однако сенсибилизация матери возникает в процессе родов [2]. А при каждой последующей беременности или при повреждении плаценты увеличивается риск ГБПН [2].

Методы, до сих пор использовавшиеся для диагностики резус-фактора плода, были либо неточны, либо связаны с инвазивными процедурами и риском прерывания беременности. Одним из вариантов является определение резус-фактора крови плода посредством анализа плодного материала, полученного при проведении кордоцентеза или амниоцентеза [6].

В настоящее время разработаны и внедрены в практическое здравоохранение диагностические тест-системы, позволяющие анализировать небольшие количества фетальной ДНК, содержащиеся в кровотоке матери, и определять тем самым некоторые характеристики плода, например резус-фактор или пол.

ДНК плода, или фетальная ДНК, представлена в кровотоке матери в виде фрагментов циркулирующей внеклеточной плодной ДНК и носит название внеклеточной фетальной ДНК (вкфДНК) [12]. ВкфДНК является продуктом распада и утилизации клеток плода, появляется в кровотоке матери уже на первом месяце беременности [12]. Внеклеточные ДНК плода составляют 3-10 % от всей циркулирующей в крови беременной внеклеточной ДНК. Чувствительность метода ПЦР дает возможность определить некоторые генетические параметры плода при анализе фетальной ДНК в крови матери, например, на таком алгоритме построено неинвазивное определение резус-фактора и пола плода [1].

Пренатальное определение резус-фактора плода крайне актуально. Всем беременным женщинам с резус-отрицательным фактором крови предлагается в настоящее время «слепое» введение иммуноглобулина Д в целях предотвращения развития ГБПН. Антирезусную профилактику иммуноглобулином человека рекомендовано проводить на 28 нед. беременности либо в течение 48 ч после родов. Но как минимум 30 % беременных носят резус-отрицательного ребенка [3], и проведение такого рода профилактики не оправдано. Определение резус-фактора плода в 1-2-м триместрах беременности позволит сократить расходы на регулярное определение титра анти-D-антител и антирезусную профилактику.

Неинвазивное пренатальное определения пола плода по крови матери в современном акушерстве имеет большое значение, особенно при определении риска развития у плода

заболеваний, сцепленных с полом. В настоящее время известно более 300 наследственных заболеваний и признаков, передающихся сцепленно с полом. Самым распространенным методом определения пола ребенка является УЗИ-исследование. Однако его достоверность не превышает 70 % даже на последних месяцах беременности [1]. Благодаря современным методам диагностики появилась уникальная возможность узнать пол ребенка неинвазивным для плода способом и на самых ранних сроках беременности [1]. Такие исследования проводятся с использованием современного метода генетической диагностики – ПЦР в режиме реального времени – и позволяют получать достоверные результаты с 7-й нед. Данный метод неинвазивной пренатальной диагностики безопасен и одновременно очень достоверен: вероятность правильного определения составляет 99 % [1].

Системы для диагностики состояний плода посредством анализа плодной ДНК в периферической крови матери являются легкими, простыми, надежными, а самое главное — единственно безопасными методиками неинвазивной пренатальной диагностики и могут быть рекомендованы для применения в акушерской практике.

В рамках научно-практического исследования и определения характеристик описанных выше методик на базе клинико-диагностической лаборатории Ульяновской областной клинической больницы была проведена работа по внедрению в клиническую практику диагностических тест-систем «Test-SRY» и «Test-RHD» (ООО «ТестГен») для неинвазивного определения по крови беременной женщины пола и резус-фактора плода соответственно в первом и втором триместрах.

Цель исследования. Определить информативность и диагностическую значимость авторского метода неинвазивного определения резус-фактора и пола плода.

Материалы и методы. В исследование включены результаты пятилетнего опыта внедрения научной разработки ООО «Тест-Ген» на базе Ульяновской областной клинической больницы — методик пренатального неинвазивного определения резус-фактора и пола плода «Test-RHD» и «Test-SRY» соот-

ветственно. Всего в исследовании приняло участие 138 беременных женщин. Всем пациенткам было проведено тестирование вкфДНК с целью выявления гена RHD. Все женщины сами при этом являлись резусотрицательными. Отрицательный резус-фактор у беременных был определен серологически. Кроме того, 35 женщинам был проведен пренатальный неинвазивный анализ для установления пола плода. От всех женщин было получено информированное согласие на выполнение данных исследований. Все женщины имели одноплодную беременность и беременность подтверждалась на УЗИ, генетическое исследование проводили в период первого и второго триместров беременности. Протоколы выделения вкфДНК и последующей ПЦР-амплификации были стандартизированы.

Свежие образцы венозной крови собирались в пробирки объемом 8 мл с EDTA-антикоагулянтом, плазму отделяли от клеток путем центрифугирования при низкой скорости (500-3000 g в течение 10 мин) с последующим разделением плазмы и фрагментов клеток путем центрифугирования при 16000 g в течение 15 мин. Эти манипуляции проводились не позднее чем через 24 ч от момента забора крови у беременной женщины с целью сокращения доли материнской ДНК в плазме, высвобождающейся при деградации лейкоцитов. Супернатант отбирали в стерильные, свободные от ДНК пробирки, после чего проводили непосредственно процедуру выделения вкфДНК.

Из всех образцов плазмы беременных женщин, участвующих в исследовании, была выделена вкфДНК с использованием набора «ДНК-Плазма-2» (ООО «ТестГен», Россия). Процедуру выделения ДНК проводили согласно инструкции, приложенной к набору. Ввиду сложности генетики резус-фактора крови, учитывая, что существует несколько генетических механизмов, приводящих к резус-отрицательному фенотипу, с целью повышения специфичности анализа ПЦР-амплификацию необходимо проводить по нескольким разным регионам гена RHD. Для определения *RHD*-состояния плода проводили ПЦР с использованием набора «Тест-RHD» (ООО «ТестГен», Россия). Данный набор содержит все необходимые для реакции буферы, ферменты, dNTP, специфические праймеры для амплификации 6, 7, 10 экзонов гена RHD и специфичные для них флуоресцентномеченные зонды. ПЦР-РВ проводили на ПЦР-амплификаторах ДТ96 («ДНК-Технология», Россия) и CFX (Bio-Rad, США). Конечный объем реакционной смеси составлял 20 мкл. Протокол амплификации (в соответствии с инструкцией): 95 °C в течение 5 мин, затем 50 циклов 94 °C в течение 10 с и 62 °C в течение 50 с. Параллельно проводили реакцию амплификации гена GAPDH для контроля выделения ДНК и прохождения ПЦР-амплификации. Отрицательный контроль (деионизованная вода) и положительный контроль – *RHD*-положительная геномная ДНК (присутствует в наборе «Тест-RHD», ООО «ТестГен», Россия) были включены в каждую постановку реакций.

Исследование полученных образцов вкфДНК по гену SRY — маркеру Y-хромосомы проводили с применением набора «Тест-SRY» (ООО «ТестГен», Россия). Набор содержал все необходимые для реакции буферы, ферменты, dNTP, специфические праймеры и флуоресцентно-меченные зонды для локусов гена SRY. ПЦР-РВ проводили на

ПЦР-амплификаторах ДТ96 («ДНК-Технология», Россия) и СFX (Віо-Rad, США). Конечный объем реакционной смеси составлял 20 мкл. Протокол амплификации (в соответствии с инструкцией): 95 °C в течение 5 мин, затем 50 циклов 94 °C в течение 10 с и 62 °C в течение 50 с. Параллельно проводили амплификацию участка гена *GAPDH* с целью контроля выделения ДНК. Отрицательный и положительный контроль реакции ставили с использованием набора «Тест-*SRY*» (ООО «ТестГен», Россия).

По результатам исследования были определены: чувствительность, специфичность, диагностическая точность. Эти параметры были вычислены при сопоставлении результатов исследований со сведениями о ребенке, полученными после родов.

Результаты и обсуждение. Основное внимание в данной работе было уделено определению резус-фактора плода в связи с крайней актуальностью введения данного исследования в качестве диагностического инструмента в акушерскую практику. В исследование включены результаты за 2011—2014 гг. и первый квартал 2015 г. На рис. 1 представлено распределение проведенных исследований по срокам.

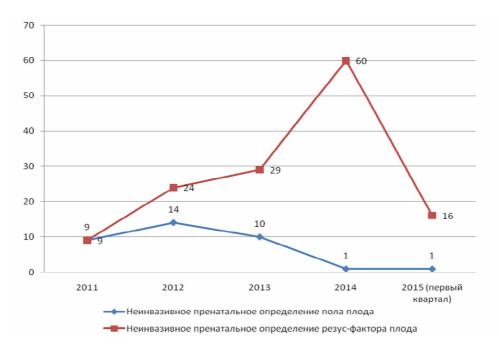


Рис. 1. Распределение по годам проведенных исследований по неинвазивному пренатальному установлению пола и резус-фактора плода

Из 138 образцов, проанализированных по резус-фактору плода, в 68 % случаев (94 обр.) был выявлен ген *RHD* и в 28 % (38 обр.) ген *RHD* не был выявлен; в 1 % случаев (2 обр.) был выявлен сомнительный результат анализа, что не позволило достоверно установить

резус-фактор плода; в 3 % случаев (4 обр.) анализ не удалось выполнить, о чем свидетельствовало отсутствие прохождения контрольной реакции гена GAPDH в нескольких повторах на одном и том же образце (рис. 2).

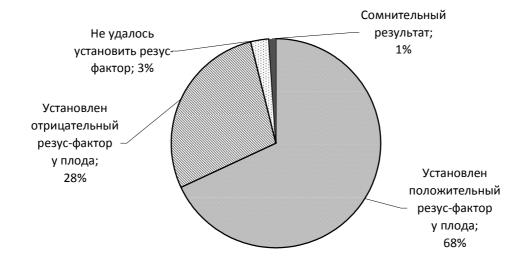


Рис. 2. Распределение образцов проанализированной вкфДНК по резус-фактору плода

Из 35 образцов, проанализированных по полу плода, в 63 % (22 обр.) случаев был установлен женский пол плода и в 37 % (13 обр.) – мужской. Сомнительных и неинформативных образцов не было (рис. 3).

Все образцы, прошедшие анализ по идентификации пола и резус-фактора плода, были верифицированы по этим же характеристикам по факту рождения ребенка. Совпадения составили 100% как по резусфактору (среди установленных в ходе прове-

денного исследования резус-факторов), так и по полу.

По результатам проведенного исследования, тест-систем «Тест-SRY» и «Тест-RHD» имеют диагностическую точность 100%. Чувствительность диагностической тест-системы «Тест-SRY» составила 100%, а чувствительность «Тест-RHD» — 95,65%. Ложноположительных и ложноотрицательных результатов не было выявлено (табл. 1).

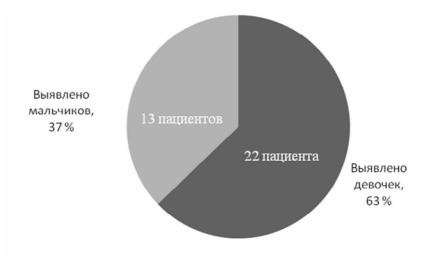


Рис. 4. Распределение образцов проанализированной вкфДНК по полу плода

 Общие аналитические характеристики использованных диагностических методик

 «Тест-SRY»
 «Тест-RHD»

 Диагностическая точность, %
 100
 100

 Чувствительность, %
 100
 95,65

Таблица 1 Общие аналитические характеристики использованных диагностических методик

100

Полученные данные свидетельствуют о высокой точности и высокой чувствительности двух используемых методик неинвазивной идентификации пола и резус-фактора плода по крови беременной женщины на раннем сроке.

Специфичность, %

В России количество беременных с резус-сенсибилизацией не имеет тенденции к снижению. В год регистрируется около 270 тыс. беременных с отрицательным резусфактором [5, 7]. Острая ситуация сформировала необходимость разработки стратегии мониторинга и профилактики резус-конфликта матери и ребенка. Основываясь на последних достижениях науки и на зарубежном опыте, необходимо включить в стратегию мониторинга и профилактики резус-конфликта матери и ребенка определение резус-фактора плода. При этом выбранные для диагностики методики должны иметь хорошие аналитические характеристики и отличаться высокими показателями чувствительности и специфичности.

При сравнении наших результатов с результатами аналогичных зарубежных исследований становится очевидным, что полученные данные весьма схожи. Так, в одном из самых ранних сообщений по данному направлению, в статье К. Finning et al., диагностическая точность методики составила 97 % [10]. В исследование были включены 137 беременных первым ребенком женщин, фетальную ДНК авторам исследования удалось достоверно проанализировать только на 11-й нед. беременности [9]. Также J.M. Minon et al. удалось добиться чувствительности методики 98,8 % [13]. В исследовании приняло участие

563 беременные женщины, и достоверные результаты были получены на сроке от 10-й нед. беременности [10]. Также диагностическая точность 95 % была получена С. Gonzalez-Gonzalez et al. на сроке 11–16 нед. беременности [9].

100

Во всех проанализированных исследованиях, а также по результатам проведенных анализов диагностическая точность, чувствительность и специфичность методики увеличивается с увеличением срока беременности. Это обусловливается увеличением количества генетического материала плода в кровотоке матери. По данным литературы, на сроке 9 нед. беременности лишь 1 % от всей свободно циркулирующей внеклеточной ДНК является фетальной, а на сроке 20 нед. – около 7 % [11, 13].

Для оценки качества выделения ДНК в использованные методики включена реакция на ген *GAPDH*, который конститутивно экспрессируется на высоком уровне в большинстве клеток и считается геном «домашнего хозяйства» [14]. По этой причине *GAPDH* нередко используют в качестве контроля реакций для иммуноблоттинга и количественной ПЦР. В используемой методике данный ген также был выбран для контроля выделения ДНК в образце и минимизации ложноотрицательных результатов.

Важность определения резус-фактора плода очевидна. Всем резус-отрицательными женщинам на сроке 11–17 нед. беременности может быть проведен анализ определения резус-фактора плода, и лишь при получении положительного результата должно приниматься решение о выполнении анти-D-иммуноглобулиновой терапии. В Российской Фе-

дерации всем резус-отрицательным женщинам рекомендовано «слепое» введение анти-D-иммуноглобулина на сроке 28 и 34 нед. беременности [4]. Стоимость иммуноглобулина достаточно высока, некоторые производители получают его из препаратов донорской крови, что является небезопасным для женщин. Кроме того, сама процедура введения иммуноглобулина может сопровождаться нежелательными побочными эффектами: развитие реакции гиперчувствительности, анафилактический шок, артралгии и др. При внедрении пренатального определения резусфактора плода можно добиться целенаправленной, обоснованной профилактики резусконфликта, которая выполняется только в случаях беременности резус-отрицательной женщины резус-положительным плодом.

Проведенное исследование по определению пола плода на основании анализа вкфДНК, выделенной из материнской периферической плазмы, при помощи ПЦР в реальном времени продемонстрировало высокую точность и надежность уже с 9 нед. беременности.

Полученные данные соотносятся с данными в аналогичных работах. Расхождения могут быть связаны с различиями в способах выделения ДНК и с низкой концентрацией вкфДНК у некоторых беременных.

Наличие вкфДНК в плазме беременных женщин обозначило новый источник материала для пренатального определения пола. Метод установления пола плода по вкфДНК имеет высокий потенциал для широкого внедрения и использования в акушерской практике. Применяемые методики определения пола плода при риске развития заболеваний, сцепленных с полом, основываются на инвазивном получении генетического материала плода для выполнения анализа и имеют значительные недостатки, несут высокие риски для здоровья матери и плода, кроме того, данный анализ не может быть выполнен до 11 нед. беременности. Следует отметить, что методика неинвазивного установления пола плода по вкфДНК имеет существенные преимущества и по сравнению с рутинным методом УЗИ-диагностики пола плода: специфичность и достоверность исследованной методики значительно выше, и пол может быть определён уже на 7–8 нед. беременности, в то время как УЗИ может идентифицировать пол плода только после 11 нед., что связано с развитием и визуализацией наружных половых органов плода [15].

Заключение. Пренатальная диагностика резус-фактора плода у резус-отрицательных беременных на основе исследования вкфДНК, выделенной из материнской периферической плазмы, с последующей ПЦР-амплификацией в режиме реального времени является легким, простым и надежным методом с высокой чувствительностью и точностью уже на 10-й нед. беременности. Используя данные анализа, а также последующие клинические и лабораторные сведения о беременной, врач может принять решение о необходимости обоснованного введения профилактического анти-RhD-иммуноглобулина. Методика неинвазивного определения пола ребенка на основе анализа вкфДНК, выделенной из периферической плазмы беременной, с последующей ПЦР в режиме реального времени также очень точна, надежна и возможна как для неклинического применения (в случае выполнения анализа в целях удовлетворения интереса родителей), так и для клинического (при необходимости выявления угрозы развития у плода заболеваний, сцепленных с полом).

^{1.} Анализ показателей информативности наборов реагентов «TECT-SRY» и «TECT-RHD» при определении пола и резус-фактора плода / А. Н. Тороповский [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С. 1566–1571.

^{2.} Гемолитическая болезнь плода у беременных с резус-сенсибилизацией. Диагностика. Лечение. Профилактика : методическое письмо Минздравсоцразвития России № 15-4/10/2-12699 от 16.12.2011.

^{3.} *Климов В. А.* Резус-конфликт и беременность : монография / В. А. Климов, И. В. Чибисо-

- ва, Л. И. Школа. М. : ГЭОТАР-МЕД, 2008. С. 11–18.
- 4. *Малышева О. В.* Неинвазивная пренатальная диагностика. Проблемы, подходы и перспективы / О. В. Малышева, В. С. Баранов // Журн. акушерства и женских болезней. -2012. T. LXI, № 3. C. 83-93.
- 5. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова. М. : Триада-X, 2005. 308 с.
- 6. Современные методы диагностики и лечения гемолитической болезни плода и новорожденного при резус-сенсибилизации / Г. М. Савельева [и др.] // Российский вестн. акушерагинеколога. 2004. N 2004. 2004. 2004.
- 7. Суханова Л. П. Современные тенденции репродуктивного процесса и организации службы родовспоможения в России / Л. П. Суханова, М. С. Скляр, Г. Ю. Уткина // Здравоохранение Российской Федерации. -2008. -№ 5. -С. 37–42.
- 8. Яцык Γ . В. Практическое руководство по неонатологии : практическое пособие / Γ . В. Яцык. Л. : Медицина, 2008. С. 251–256.
- 9. Application of fetal DNA detection in maternal plasma: a prenatal diagnosis unit experience / C. Gonzalez-Gonzalez [et al.] // J. of Histochemistry & Cytochemistry. 2011. № 53. P. 307–314.
 - 10. Effect of high throughput RHD typing of

- fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: prospective feasibility study / K. Finning [et al.] // BMJ. 2008. № 336. P. 816–818.
- 11. Quantification of cell-free DNA in normal and complicated pregnancies: overcoming biological and technical issues / I. Manokhina [et al.] // PLoS One. -2014. -N 9 (7). e 101500.
- 12. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis / Y. M. D. Lo [et al.] // Am.

 J. of Humane Genetics. 1998. Vol. 62 (4). P. 7683-7₹6utine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium / J. M. Minon [et al.] // Transfusion. 2008. № 48. P. 373–381.
- 14. Sonographic fetal sex determination / M. Odeh [et al.] // Obstetrics & Gynecology Survey. 2009. N_0 64. P. 50–57.
- 15. Validation reference of genes for expression normalization gene in reverse transcription quantitative PCR in human normal thyroid and goiter tissue / R. Weber [et al.] // BioMed Research International. - 2014. - Vol. 2014:198582. - doi: 10.1155/2014/198582.

EXPERIENCE OF INTRODUCTION IN CLINICAL PRACTICE OF NON-INVASIVE PRENATAL METHODS DIAGNOSTICS OF FETAL GENDER AND RHESUS FACTOR STATUS AT EARLY STAGES OF GESTATION ON MATERNAL PERIPHERAL BLOOD

L.I. Trubnikova¹, A.N. Toropovskiy², E.V. Jmirko², A.G. Nikitin², R.F. Burganova³, O.V. Lisova¹

¹Ulyanovsk State University, ²LLC «TestGen», Ulyanovsk, ³Ulyanovsk Regional Clinical Hospital

This study was aimed at identifying the reliability, sensitivity and specificity of non-invasive diagnostic methods of sex determination and Rhesus factor fetus at an early stage of pregnancy, based on the analysis of fetal DNA in a pregnant woman's blood. This study includes the results of five years of experience implementing the scientific development of «TestGen» on the Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. Just study involved 138 pregnant women, all patients were tested extracellular fetal DNA to identify gene RHD, all women do in this case is Rhnegative. 35 and women were analyzed to establish a non-invasive prenatal fetal sex. According to the results of the study, it was found that these techniques of prenatal diagnosis of sex and Rhesus factor fetus are easy, simple and reliable method with high sensitivity and specificity already in the 10th week of pregnancy.

Keywords: prenatal diagnosis, non-invasive diagnostics, molecular genetic diagnosis, Rh fetal sex of th.

ИНДИВИДУАЛЬНОЕ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

УДК 61(091)(470.42)"1941/45"

УЛЬЯНОВСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

В.И. Горбунов¹, Г.В. Возженникова¹, А.С. Верушкина², А.Н. Мардиханов¹, Р.И. Рахимова¹

 1 ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», 2 ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» (Перинатальный центр), г. Ульяновск

В работе показан вклад медиков г. Ульяновска и Ульяновской области в обеспечение здоровья и сохранение жизни раненых солдат. Показана роль тыловых эвакуационных госпиталей в оказании медицинской помощи. Отражена деятельность медицинских работников по внедрению передовых методов лечения.

Ключевые слова: здравоохранение, Великая Отечественная война, Ульяновская область, тыловые эвакуационные госпитали, раненые.

Введение. Великая Отечественная война для нашей страны стала огромным испытанием, отразившись на всей жизни общества и в т.ч. на здравоохранении. С первых дней войны медицинская служба г. Ульяновска и Ульяновской области испытывала серьезные трудности. Медицинские работники делали все, чтобы скорее поставить раненых на ноги, дать им возможность снова вернуться в бой. Многие врачи Ульяновской области принимали участие в военных действиях. Не вернулись с фронта врачи Ф.М. Михайлов, М.Ф. Мусорова, Л.А. Козловских, В.П. Кубышкин, М.И. Кузьмин, Л.Н. Круглов, А.Ф. Иванов, М.Н. Троицкий и др. [3].

В связи с этим в год 70-летия Великой Победы большой интерес представляют вопросы организации медицинской службы в г. Ульяновске и Ульяновской области в годы Великой Отечественной войны.

Цель исследования. Проанализировать вопросы организации медицинского обслуживания раненых и больных в годы Великой Отечественной войны, организационные решения в симбирском (ульяновском) здравоохранении, сложности и трудности, связанные с ними.

Материалы и методы. Наши исследования основывались на изучении архивных документов, имеющихся публикаций, хронологическом анализе деятельности здравоохранения и тыловых эвакогоспиталей в регионе в годы Великой Отечественной войны.

Результаты и обсуждение. Деятельность органов здравоохранения в г. Ульяновске и районах области в военные годы была направлена на активную помощь фронту и укрепление тыла. Многие медицинские работники из г. Ульяновска и ближайших сел были призваны в ряды Красной Армии. В штате городского отдела здравоохранения числилось всего 80 врачей [3]. Ощущался большой недостаток хирургов, офтальмологов, отоларингологов, рентгенологов и других специалистов. Ряды медицинских работников пополнились, когда в Ульяновск эвакуировался Воронежский медицинский институт [11, 13]. Клиники медицинского института располагались в корпусах

краеведческого и художественного музеев (ул. Новый Венец, 5), в ветеринарном техникуме (ул. Новый Венец, 3), в общежитии Педагогического института (ул. Пролетарская, 11), в межрайонной больнице (пл. III Интернационала), в фельдшерско-акушерской школе (ул. Гончарова 6, 37). В них стали успешно проводиться хирургические вмешательства с применением новых методик.

С 25 июня 1941 г. на территории г. Ульяновска стали размещаться тыловые эвакуационные госпитали (ТЭГ) [11, 13]. Под госпитали были отведены самые лучшие помещения. Так, ТЭГ № 1645 был развернут в железнодорожной школе № 65 по ул. К. Либкнехта 1; ТЭГ № 1647 — в здании средней школы № 1 на площади Ленина, 10/1; госпиталь № 3247 — в межрайонной больнице на площади III Интернационала; ТЭГ № 1646 — в помещении 2-го корпуса общежития Педагогического института.

Из 16 ТЭГ, организованных на территории области, 7 находились в г. Ульяновске: № 1645 (200 коек), № 999 (300 коек), № 1646 (300 коек), № 1647 (300 коек), № 3274 (200 коек). В ноябре 1941 г. в здании школы № 3 разместился прибывший из г. Калуги ТЭГ № 1847. В апреле 1942 г. из Таджикской ССР прибыл и был развернут ТЭГ № 4457 (300 коек) [11].

В г. Мелекессе (с 1972 г. – г. Димитровград) действовало 3 ТЭГ. В первый месяц войны были организованы ТЭГ № 1652 и № 3273, а в апреле был эвакуирован из Киргизской ССР ТЭГ № 1701. В августе 1941 г. по одному ТЭГ было сформировано в г. Инза (ТЭГ № 3282 на 300 коек), с. Сосновка (ТЭГ № 3286 на 200 коек) и с. Измайловка (ТЭГ № 3281 на 100 коек). В декабре 1941 г. в с. Новоспасском на базе районной больницы был организован ТЭГ № 3283, который вскоре получил № 3999.

В январе 1943 г. из Пензенской в Ульяновскую область был передан Николаевский район с ТЭГ № 2906 на 300 коек [11].

Из всех вновь развернутых ТЭГ 13 (86,1 %) были расположены вдоль линии железной дороги, что в значительной степени облегча-

ло разгрузку и погрузку раненых. Все эвакогоспитали (ЭГ) Ульяновска имели общехирургический профиль и работали с максимальной нагрузкой, обслуживая потоки раненых, поступавших из района Ростова-на-Дону и Сталинграда [1].

С 1943 г., когда была образована Ульяновская область, в Ульяновске стала формироваться собственная система здравоохранения. Уже в военное время началась реконструкция старых больниц в районах, к ним пристраивались родильные и другие отделения. При крупных заводах Ульяновска были организованы санитарные части со стационарами, открыты четыре родильных дома и городские больницы. Во многих районах строились новые здания больниц (в Николаевке, Инзе, Кузоватово, Мелекессе).

Ульяновск в то время был одним из перевалочных пунктов на пути эвакуации с берегов Волги и Дона вглубь страны. Военносанитарные поезда и суда по Волге непрерывным потоком доставляли раненых в г. Ульяновск. Они поступали непосредственно с передовых позиций с карточками передового района через 6-12 дней после ранения. Большинство бойцов было в тяжелом состоянии, без достаточной иммобилизации раненых конечностей, с гнойными ранами. В ЭГ Ульяновска раненые находились от 2 до 10 дней. За это время они получали необходимую хирургическую и другую помощь, а затем переправлялись в глубокий тыл. Не отправлялись только нетранспортабельные и легко раненные бойцы.

Во время приема раненых на всех постах и участках в обязательном порядке находился весь персонал ЭГ. Кроме того, местные советские органы обратились к населению с просьбой включиться в благородное дело — заботу о раненых бойцах и командирах. Жители г. Ульяновска помогали при погрузке и выгрузке раненых из поездов и судов, обеспечивали уход за ними, создавали уют в палатах, проводили культурно-массовые мероприятия и др. [11]. Медицинские сестры вели первичную санитарную обработку, ускоряли оформление документов, кормили раненых. Хирурги и операционные сестры порой по трое суток не выходили из операционных,

несли дежурства около тяжело раненных бойцов. Из-за перебоев с электричеством зачастую приходилось оперировать при свете коптилок и керосиновых ламп.

Кроме большого количества раненых, г. Ульяновск по решению Ульяновского городского исполнительного комитета от 18 июня 1942 г. принимал эвакуированное население из Ленинграда [4]. В связи с этим на железнодорожной станции и пристани Ульяновска были организованы медицинские комнаты и изоляторы для пребывающих эвакуированных граждан с дежурством врачебного персонала. Больных размещали в лечебные учреждения города. Такие же мероприятия были организованы и для эвакуированных граждан, следующих транзитом.

В связи с трудными условиями фронтовой обстановки, особенно в зимний период, значительно возрос поток терапевтических больных, поэтому были организованы терапевтические эвакогоспитали и терапевтические отделения в крупных эвакогоспиталях. Так, в Ульяновске терапевтический профиль был придан эвакогоспиталю № 1646, на базе которого была организована госпитальная терапевтическая клиника Воронежского медицинского института. За годы Великой Отечественной войны через эвакогоспитали Ульяновской области прошло 4483 терапевтических больных [6].

В помощь здравоохранению Общество Красного Креста г. Ульяновска за период с 1941 по 1944 г. подготовило 3358 медицинских сестер, 9579 санитарных дружинниц, 315 тыс. значкистов «Готов к санитарной обороне». Доноры ульяновского Общества Красного Креста сдали за годы войны 29 тыс. л крови. Работа общества строилась на основе благотворительных пожертвований и за счет членских взносов [9].

В ответ на призыв Родины «Все для фронта, все для победы!» общественность, партийные советские организации, промышленные предприятия взяли шефство над каждым ЭГ. Так, для удовлетворения возросших потребностей в перевязочном материале в г. Ульяновске было создано бинторезное производство, которое выпустило 316500 шт. бинтов. На заводе им. И.В. Сталина группа

инженеров наладила производство электромагнитов большой мощности для удаления инородных тел из глаза [2]. На мясокомбинате города изготавливали гематоген. Другие предприятия помогали ЭГ транспортными средствами, материалами для ремонта помещений, производили заготовку дров, помогали в уборке урожая с подсобных хозяйств эвакогоспиталей [7, 12].

В соответствии с приказом Народного комиссариата здравоохранения СССР от 1 декабря 1941 г. в районах, богатых лекарственной растительной флорой, в т.ч. и в Поволжье, увеличивались заготовки лекарственного растительного сырья. Особое внимание уделялось изучению дикорастущей лекарственной флоры, выявлению новых мест произрастания. В г. Ульяновске в декабре 1941 г. была открыта база-фабрика для хранения и переработки сырья, поступающего со всего Поволжья [7, 11]. Она снабжала сырьем фармацевтическую промышленность. В 1942 г. на территории Ульяновской области было заготовлено 24,2 т лекарственных растений по 39 наименованиям, в 1943 г. – 37,7 т по 46 наименованиям, в 1944–1945 гг. – 58,2 т по 59 наименованиям. 1 марта 1942 г. была открыта производственная галенова лаборатория, изготавливающая медикаменты из местного сырья. Лаборатория производила настойки, капли, мази, растворы, линименты. Был организован выпуск витаминных, потогонных, грудных, аппетитных, слабительных и других лекарственных сборов. В 1944 г. их было выпущено 2500 кг, в 1945 г. – 3250 кг. В специальной упаковке сборы направлялись в эвакогоспитали и другие лечебные учреждения страны.

Следует отметить, что все ЭГ в Ульяновской области во время войны были полностью снабжены медикаментами и медицинским инструментарием, жестким и мягким инвентарем, укомплектованы врачебным и обслуживающим персоналом. Санитарное состояние госпиталей было удовлетворительным. Смену нательного и постельного белья проводились один раз в десять дней. Стирка белья проводились в прачечных эвакогоспиталей.

Лечебная работа в ЭГ строилась по принципу использования комплекса лечебных мероприятий с применением всех из-

вестных в то время эффективных средств. Огромное значение имела хирургическая работа, активность которой в годы войны возросла в 1,5 раза. Во всех ЭГ при хирургических операциях применяли местную анестезию растворами новокаина. С целью экономии перевязочного материала пользовались древесными сосновыми и еловыми опилками. По своим гигроскопическим и антисептическим свойствам они превосходили марлю. Опилки подсушивали, просеивали через металлические сита, помещали в мешочки, стерилизовали и накладывали на раны. Метод был предложен главным хирургом Саратовской области профессором С.Р. Миротворцевым [1]. В мае 1942 г. Пленум Госпитального совета при Народном комиссариате здравоохранения СССР рекомендовал применять данный метод при лечении ран во всех эвакогоспиталях страны. С гигроскопической целью использовался также мох.

Особое место во всех ЭГ занимало переливание крови. Например, в ЭГ № 999 за годы войны было произведено 1099 переливаний, в ЭГ № 1646 - 1229, в ЭГ № 1647 - 1070 переливаний. Обычно переливалось по 200 мл на одну трансфузию [1].

При лечении открытых ран широко использовалось лечение солнечными лучами. Для этого были оборудованы специальные аэросолярии. Широко применялось торфо-, глино-, парафино- и водолечение. Особенно эффективными были аппликации из торфа. Для восстановления функций раненых конечностей применяли лечебную физкультуру и трудотерапию. В каждом ЭГ был организован кабинет лечебной физкультуры.

В комплексе лечения раненых большое значение имело лечебное питание. Во всех эвакогоспиталях работало по два врача-диетолога. Раненые получали витамины в виде настоев из плодов шиповника и хвои, широко применялся гематоген. Готовили отвары из овса и отрубей, в первые блюда добавляли дрожжевые крошки, часто готовили печеный картофель.

Результаты лечения в эвакогоспиталях в зависимости от контингента раненых были разные. До 80, а в отдельных эвакогоспиталях — до 92 % раненых и больных воинов

возвращались в строй. Показатель хирургической активности оставался высоким.

В результате комплексной терапии раненых наблюдались хорошие результаты. В среднем по области ЭГ возвратили в строй до 65,4 % раненых бойцов [10].

Сроки лечения по отдельным видам ранений не превышали сроков лечения, установленных Народным комиссариатом здравоохранения. Некоторое удлинение сроков лечения отмечалось при тяжелых ранениях плечевых и тазобедренных суставов. Для сокращения сроков лечения практиковалось обследование раненого в первые часы поступления и назначение полного комплекса лечебных мероприятий.

За годы Великой Отечественной войны через эвакогоспитали Ульяновской области прошло около 133 тыс. раненых и больных воинов Красной Армии [2].

Для обмена опытом один раз в неделю проводились межгоспитальные конференции врачей с обсуждением новых достижений в процессе практической работы.

Мощность и структура коечного фонда по ходу войны в госпиталях г. Ульяновска существенно менялась. Так, в августе 1941 г. было развернуто 2800 коек, из которых 83,4 % были общехирургические, 12,5 % – общетерапевтические и 4,1 % – инфекционные. В апреле 1942 г. было развернуто 4965 коек за счет размещения раненых в коридорах, залах, столовых и установки двухъярусных коек. Хирургические койки составили 68,9 %, неврологические, инфекционные и поражения ЛОР-органов – 9,8 %, терапевтические – 7,9 %, челюстнолицевые, глазные и урологические койки – 2,2 % [5].

В последующие годы в связи с продвижением наших войск далеко на запад и удалением линии фронта снизилось число общехирургических коек и увеличилось число терапевтических и специализированных коек. Постепенно ЭГ стали глубоко тыловыми, а затем и поступление раненых прекратилось. Позже прекратился и процесс эвакуации раненых, наступил период придания госпиталям определенного профиля. Так, на базе ЭГ № 1645 функционировала госпитальная хирургическая клиника эвакуированного в г. Ульяновск

Воронежского медицинского института, и он стал ЭГ для раненых в конечности. ЭГ № 1646 с 1943 г. имел крупное торакальное отделение с концентрацией в нем раненых в грудную клетку, поэтому он получил соответствующий профиль. В ЭГ № 999 находились общехирургические раненые и больные.

После окончания войны все здания и подсобные помещения эвакогоспиталей были преобразованы в госпитали для инвалидов Великой Отечественной войны. Одновременно в г. Саратове был открыт НИИ ортопедии и восстановительной хирургии, куда направлялись на консультации и лечение инвалиды Великой Отечественной войны. В г. Ульяновске лечением инвалидов Великой Отечественной войны занимались 4 госпиталя разных профилей и специализаций. Врачи этих госпиталей определяли также квалификацию ранений для трудоустройства инвалидов.

Заключение. За годы войны медики г. Ульяновска и Ульяновской области своей самоотверженной деятельностью, широко используя достижения медицинской науки, обеспечили возврат в строй около 70 % раненых и 90 % больных воинов. Важную роль в оказании медицинской помощи сыграли эвакогоспитали Ульяновска и Ульяновской области.

Подвиг военных медиков навеки останется ярчайшим примером милосердия и героизма для всех последующих поколений.

- 1. Винокуров В. Г. Лечебная работа в эвакогоспиталях Ульяновской области во время Великой Отечественной войны и забота об инвалидах войны в послевоенный период / В. Г. Винокуров // Материалы научно-практической конф., посвященной 50-летию Победы советского народа в Великой Отечественной Войне. Ульяновск, 1995. С. 84–87.
- 2. *Винокуров В. Г.* Тыловые лечебные учреждения Ульяновской области в годы Великой

Отечественной войны / В. Г. Винокуров // Краевед. зап. Ульяновского обл. краевед. музея. – 1989. – Вып. 8. – С. 111–118.

- 3. Горбунов В. И. Госпитали Ульяновска и Ульяновской области в годы Великой Отечественной войны / В. И. Горбунов, Г. В. Возженникова, А. С. Верушкина // Актуальные вопросы здоровья и среды обитания человека: материалы 2-ой Всероссийской научной конф. Ульяновск: УлГУ, 2005. С. 24–25.
- 4. Государственный архив Ульяновской области. Ф. 634. Оп. 1. Д. 1691. Л. 178–179. Подлинник
- 5. Государственный архив Ульяновской области. Ф. 8. Оп. 2. Д. 2. Л. 22–26. Копия.
- 6. Государственный архив Ульяновской области. Ф. 8. Оп. 9. Д. 18. Л. 95–99. Копия.
- 7. Материалы из фондов Областного краеведческого музея. 1941 год // Ульяновская правда. 1975. 11 февраля.
- 8. *Мормуль К*. Все для фронта, все для победы: О помощи ульяновцев фронту в 1942 г.

- / К. Мормуль // Ульяновская правда. 1982.-18 августа.
- 9. Симбирский-Ульяновский край в истории России. Ульяновск : Корпорация технологий продвижения, 2007. 600 с.
- 10. Томилов В. А. Организация и работа тыловых эвакогоспиталей Ульяновской области в годы Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. / В. А. Томилов // Новое прогрессивное в практику здравоохранения: Тезисы XXVI научнопрак-ической конф. врачей Ульяновской области. Ульяновск, 1991. С. 368–369.
- 11. Ульяновцы Великой победе: краеведческие записки. Вып. 11. Ульяновск: Корпорация технологий продвижения, 2005. 96 с.
- 12. Ульяновская область в годы Великой Отечественной войны (1941-1945 гг.): документы и материалы / сост. Н. И. Хренов [и др.]. Саратов: Приволжское книжное издательство. С. 239–241.
- 13. Ульяновская Симбирская энциклопедия, $2000 \, \Gamma$.

ULYANOVSK HEALTH IN DURING WORLD WAR II

V.I. Gorbunov¹, G.V. Vozzhennikova¹, A.S. Verushkina², A.N. Mardihanov¹, R.I. Rakhimova¹

¹Ulyanovsk State University, ²City Clinical Hospital № 1 (Perinatal Center), Ulyanovsk

The article shows the contribution of medical Ulyanovsk and the Ulyanovsk region in ensuring the health and save the lives of wounded soldiers. The role of enroutehospitalin the medical assistance. The article showed the activities undertaken to implement advanced medical methods of treatments.

Keywords: health, World War II, Ulyanovsk region, rear evacuation hospitals, wounded.

УДК 316.64-057.875

ДИНАМИКА СУБЪЕКТИВНЫХ ОЦЕНОК СТУДЕНТОВ ВУЗОВСКОЙ СРЕДЫ В КОНТЕКСТЕ ИХ АДАПТАЦИИ: ЛОНГИТЮДНЫЙ АСПЕКТ

Н.Г. Мельникова¹, Д.Ш. Чынгышпаев²

¹Институт горной физиологии Национальной академии наук Кыргызской Республики, г. Бишкек, ² Международная высшая школа медицины, г. Бишкек

Представлены результаты динамики субъективных оценок студентов-иностранцев разных сторон их обучения в вузе по специально разработанной анкете с целью рассмотрения основных трудностей и достижений студентов в их решении. Лонгитюдный подход в исследовании и последующее сравнение ответов студентов на 1-м (156 чел.) и 3-4-м курсах (95 чел.) определили рост учебной мотивации, социальной адаптированности, совершенствование операциональной стороны в выполнении требований вуза, самостоятельности и регуляции познавательной деятельности.

Ключевые слова: адаптация студентов к вузу, субъективные оценки, лонгитюдный под-

ход в восприятии сторон обучения, требования вуза.

Введение. Адаптация студентов, формирование личности в процессе обучения в вузе связаны с факторами ускорения, глобализации социальных, экономических и культурных процессов.

На индивидуальном уровне в зависимости от того, как глобализация понимается человеком, она может способствовать формированию бикультуральных идентичностей или исключению из культуры, обретению молодежью смысла и уверенности в культуре при значительно увеличенном периоде молодости (и связанными с ним инвестициями в образование), продлевающем время неопределенности и нестабильности в социальном Социально-технологические, статусе [9]. культурные, природные факторы новизны, темп изменений адаптогенной среды способны порождать дисгармоничные отношения человека с миром [21]. Это выдвигает повышенные требования к адаптивности личности, способствует росту стремления к самосовершенствованию, повышению уровня жизнестойкости студентов в современных условиях [12, 13]. Успешная адаптация к инокультурному окружению связана с удовлетворенностью обучением, опирается на непосредственное восприятие ситуации, оценку и самооценку субъектов, влияет на стратегию их поведения [24]. Вопросы адаптированности студентов ставят перед вузами задачи своевременной диагностики трудностей, с которыми сталкиваются студенты, в целях последующей их психолого-педагогической поддержки, что требует, по мнению специалистов, как анализа анкетных данных, так и стандартизированного инструментария [10].

Во взаимодействии образования, личности и культуры каждый из компонентов может выступать элементом как внешней, так и внутренней системы образования, вписанной в определенную систему культуры и реализующей культурогенезные функции через развитие сознания субъекта [13]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что открытая познавательная позиция студентов, дружелюбие, нейротизм (чувствительность к устанавливаемым срокам работ) положи-

тельно влияют на их академическую успеваемость [7, 12, 20]. Исследования показывают, что выражение культурных стремлений студентов связано с жизнестойкостью, которая помогает им адаптироваться в современной образовательной среде. Данное личностное качество рассматривается через характеристики вовлеченности, контроля, принятия риска, формирующие представление в отношении себя и окружения, дающие студентам ощущение ценности жизни и опыта, занятия в ней активной позиции, мотивирующие их к здоровому образу жизни и поведению. Особенности саморегуляции студентов с высоким уровнем жизнестойкости связаны со стремлением быстро реагировать на плохое состояние, с установкой на его коррекцию и направленностью на сохранение оптимального уровня отношений с окружением [12]. Показано, что надструктурные компоненты личностных умений (рефлексия, метакогниции) [16] помогают студентам ориентироваться в неопределенной для них среде, принимать самостоятельные решения [15], обеспечивая развитие компетентности [22], в т.ч. профессиональной, положительно проявляют себя в вовлеченности студентов в учение как многокомпонентное образование и в субъектности студентов, реализующейся в способности личности достигать результат, сопротивляясь внешним и внутренним условиям [27].

Возросшая мобильность молодежи, распространение неограниченной карьеры (boundaryless), основывающейся на физической мобильности, а также поливариативной карьеры с приверженностью своему жизненному пути, субъективному пониманию успеха опираются на адаптивность личности, способность обучаться в изменяющихся обстоятельствах [16], что, наряду с передачей профессиональных знаний и навыков, является важной задачей образования в подготовке конкурентоспособного специалиста [12].

На закономерности формирования студента как личности влияет разнообразие политико-правовых, экономических, национальных, расовых, профессиональных отно-

шений. Совокупность данных отношений выступает для личности как система социальных ожиданий, требований, предписаний, ограничений [2]. Компоненты социального статуса как «образующие» личности задаются социальной средой, а также производятся личностью в процессе деятельности. Такая активность личности в системе социальных связей формирует контуры внутреннего мира личности, образ мира, выделяющий у человека на разных этапах жизни определенные сюжеты, пейзажи, портреты, в которых представлено то, как человек переживает действительность [5]. Оценка условий и факторов обучения позволяет человеку сознательно и целенаправленно строить концептуальную модель адаптации, определяющую стратегию поведения [1].

Таким образом, сбор, анализ и систематизация информации о проблемах студентов в новых для них социокультурных условиях рассматриваются в качестве необходимой составляющей в анализе поведения субъектов данных изменений [3]. С другой стороны, подчеркиваются методологические требования к анализу динамики социально-психологических явлений, что обеспечивает надежность получаемых данных [25], в т.ч. в отношении такого объекта, как образ содержательных и средовых факторов обучения [8]. Так, в исследовании сущности трудностей адаптации к вузу студентов-сельчан психологами в лонгитюдном эксперименте анализировалась эффективность программы по когнитивной переработке эмоциональных переживаний (выделение и управление сторонами собственной жизни, способность самостоятельно и ответственно решать сложные задачи, рационализация целей и их достижение без помех другим), освоение приемов которой формировало эффективные стратегии поведения, повышало адаптированность студентов в сравнении с той группой, которая данную технологию не осваивала [11]. Сказанное подтверждает необходимость и актуальность изучения развития представлений студентов о вузе, о проблемах, с которыми они сталкиваются, и того, как они оценивают собственные возможности для решения проблем.

Особенности восприятия студентами

среды и изменений в качестве альтернатив действий, определяющих поведение, профессионально-личностную самореализацию, отношения с другими, требуют анализа взаимосвязанных когнитивных, мотивационных процессов [4, 18]. В исследовании субъективной картины действительности особую актуальность приобретают качественные методы изучения, позволяющие учитывать существенность веса «здравого смысла» [14] в ответах студентов, их эмоциональные отклики на происходящее.

Изучение того, как студентами воспринимаются и оцениваются по мере их взросления (от 1-го к 3—4-му курсам) предметные и социальные стороны собственной ситуации обучения в Международной высшей школе медицины (МВШМ), определило цель анкетирования студентов-иностранцев из Индии и Пакистана. Мы исходили из предположения о возможности составить представление о значимых для студентов основаниях организации своего поведения и адаптации к условиям обучения в вузе по субъективным оценкам ими вузовской среды.

Цель исследования. Изучение динамики субъективных оценок студентов вузовской среды обучения с целью определения реальных трудностей и достижениий студентов в их преодолении в процессе вузовской адаптации.

Материалы и методы. Для достижения указанной цели анализировались ответы студентов на анкету, состоящую из 6 разделов, касающихся разных сторон учебного процесса. Раздел I «Значимость профессии врача и направленность на учебу» включал следующие вопросы: причины выбора профессии врача (вопрос 1), заинтересованность предстоящей учебой (вопрос 2), самооценка выполнения самостоятельных заданий (вопрос 10), значимость обучения в целом (вопрос 12), оценка сочетания «необходимости» и «интереса» в изучаемых предметах (вопрос 20). Раздел II «Приобретение нового опыта и его освоение» состоял из таких вопросов, как оценка студентами имеющихся и приобретаемых знаний (вопрос 3), овладение новыми умениями (вопрос 4), оценка приобретенного опыта (вопрос 5) и новых видов заданий, в

которых они себя пробуют (вопрос 6), возможности, которые предоставляет им обучение в МВШМ (вопрос 7). Раздел III «Студент как субъект учебной деятельности» был представлен следующими вопросами: самооценка самостоятельности в учебе (вопрос 9) и факторов, влияющих на ее эффективность (вопрос 13), освоение роли студентов (вопрос 19). Раздел IV «Требования к студенту» фиксировал оценки студентов продолжительности занятий, объема заданий и требований к их подготовке, включая работу с информацией, объема подготовки, приходящегося на один учебный день (вопросы 14.1-14.5). Раздел V «Факторы, влияющие на обучение» характеризовал возможность обратиться за помощью (вопрос 8), достаточность времени на подготовку и выполнение заданий (вопрос 11), анализировал вопрос об освоении роли студентов (вопрос 19). Раздел VI «Особенности адаптации студентов в МВШМ» включал вопросы, связанные с достаточностью времени для отдыха (вопрос 15) и качеством отдыха (вопрос 17), освоением способов работы на занятиях (вопрос 18), умением выполнять задания в срок (вопрос 16.1) и в полном объеме (вопрос 16.2), обобщенной оценкой студентами своей адаптированности к природным, социальным и бытовым условиям учебной деятельности (вопрос 21). Все вопросы анкеты, кроме 1-го и 6-го, являлись закрытыми.

Исследование проведено лонгитюдным методом. Студенты, опрашиваемые на старших курсах (3-й курс — 49 чел., 4 курс — 46 чел., 2013 г.), являлись теми, кто принимал участие в анкетировании на 1-м курсе (156 студентов, 2011—2012 уч.г.). Для заполнения анкеты студентам предоставлялось время (15—20 мин) в конце лекции (по согласованию с преподавателем) или после сдачи экзамена.

Сравнительный анализ ответов студентов первого и старших курсов проводился по критерию χ^2 Cruscol–Wallis по программе SPSS-16.

Результаты и обсуждение. Значимость профессии врача и направленность на учебу (раздел I) раскрывают особенности мотивации студентов, специфика которой, как пока-

зывают исследования [6], выступает реальной социально-психологической возможностью адаптации субъектов, определяя границы личностной активности человека и вариативность процесса социализации. По мере взросления студентов для них большее значение приобретает качество преподавания, которое студенты 3-4-го курсов считают высоким (вопрос 2: $\chi^2=5,71$; p=0,017; ранги: 1-й курс – 119; 3-4-й курсы – 135). В ответах старшекурсников не акцентируется престиж профессии (вопрос 12), что может демонстрировать характеристику их внутренней мотивации, направленность на саморазвитие в сравнении со студентами 1-го курса ($\chi^2=6,57$; р=0,010; ранги: 1-й курс – 129,76; 3–4-й курсы – 119,82). Ha 3–4-м курсах студенты чаще оценивают положительно (на «хорошо») результаты своей работы (вопрос 10: $\chi^2=4,59$; р=0,032; ранги: 1-й курс – 130,31; 3–4-й курсы – 118,93). Это может характеризовать, с одной стороны, успешную адаптацию старшекурсников, с другой - их меньшую озабоченность качественными показателями учебы.

При анализе ответов на вопросы о приобретении нового опыта и его освоении (раздел II) ориентировались не только на констатацию факта освоения нового, но и на рассмотрение указанных приобретений как результата продуктивного изменения студентов и удовлетворения их потребностей в автономии, компетентности и принятии, обеспечивающих самомотивирование обучающихся [22]. Результаты показали, что на 3-4-м курсах значимо увеличилось количество тех студентов, которые научились решать бытовые вопросы (вопрос 4: χ^2 =4,71; p=0,030; ранги: 1-й курс – 122,04; 3–4-й курсы – 132,49), что характеризует их социальную приспособляемость и может рассматриваться в качестве признака межкультурной компетентности [20]. При этом первокурсники, в отличие от студентов старших курсов, хотят пробовать себя в решении новых вопросов (вопрос 6.1: χ^2 =6,19; p=0,013; ранги: 1-й курс – 131,9; 3–4-й курсы – 116,21; вопрос 6.2: χ^2 =3,96; р=0,046; ранги: 1-й курс – 121,68; 3–4-й курсы - 133,10).

В описании студента как субъекта учеб-

ной деятельности (раздел III) считали важным затронуть активность студентов в процессе социализации, рассматривающейся как творческий процесс, в котором личность взаимодействует с социумом, выстраивая индивидуальную динамику и траекторию вхождения в социум. Определили, что на 1-м курсе студенты чаще работают с друзьями (вопрос 9.1: $\chi^2 = 7,16$; p=0,007; ранги: 1-й курс – 134,29; 3–4-й курсы – 112,38), а на 3–4-м курcax - c педагогами (вопрос 9.2: $\chi^2=13,44$; р=0,00; ранги: 1-й курс – 118,74; 3–4-й курсы – 137,92). Учащимся 1-го курса труднее осваивать роль студента из-за высоких требований к ним, в частности требования самостоятельности (χ^2 =4,24; p=0,040; ранги: 1-й курс – 132,25; 3-4-й курсы – 115,73), а студенты 3-4-х курсов чаще не отвечают на данный вопрос (вопрос 19: $\chi^2=4,38$; p=0,036; ранги: 1-й курс – 122,73; 3–4-й курсы – 130,03). В литературе самостоятельность определяется как обучаемость движению человека к цели [17]. Понимание 1-м курсом и 3-4-ми курсами собственных проблем может характеризовать когнитивную функцию субъекта обучения, за которым остается выбор целей и индивидуальных ресурсов, на протяжении жизни человека в рамках направления, заданного личностью [26].

В разделе IV «Требования к студенту» первокурсниками даны следующие оценки. Требования, предъявляемые к ним для работы в аудитории, являются для них высокими (вопрос 14.1: χ^2 =7,62; p=0,006; ранги: 1-й курс – 133,86; 3–4-й курсы – 113,10), уровень выполнения ежедневных заданий - низким (вопрос 14.2: χ^2 =6,504; p=0,011; ранги: 1-й курс – 132,92; 3-4-й курсы – 114,64), объем работы, который необходимо осуществить студентам для выполнения заданий, - высоким (вопрос 14.4: $\chi^2 = 7,55$; p=0,006; ранги: 1-й курс – 133,64; 3-4-й курсы - 113,46), а объем информации, которую необходимо искать, большим ($\chi^2=15,46$; p=0,00; ранги: 1-й курс – 138,14; 3–4-й курсы – 106,06). Студенты 3-4-го курсов значимо чаще, чем студенты 1-го курса, не отвечают на указанные вопросы (χ^2 – от 4,7 до 8,73; р – от 0,03 до 0,003; ранги: 1-й курс – от 119,37 до 120,29; 3-4-й курсы - от 134,38 до 136,88). С одной

стороны, отсутствие ответов на вопросы о требованиях к студентам на 3-м и 4-м курсах можно рассматривать как фрагмент бытия или пространства личности [19], субъективное значение которого меньше, чем на 1-м курсе. С другой стороны, с позиции реализации студентами как субъектами учебного процесса различных функций (когнитивной, коммуникативной, регуляторной функций, связанных с пониманием, коммуникацией, контролем и регуляцией поведения) [26] представленные оценки вузовской среды можно комментировать как результат реализации данных функций при выполнении требований, которые предъявлены студентам. Данное соображение подтверждается при рассмотрении факторов, влияющих на обучение (раздел V). Значимые отличия 1-го курса в сравнении с 3-4-м курсами зафиксированы по вопросу о получении помощи от друзей, способствующей достижению важных для студентов целей (вопрос 8: $\chi^2=3.76$; p=0.053; ранги: 1-й курс -130,44; 3-4-й курсы -118,71). Если студенты 1-го курса указывают, что им непросто быть самостоятельными (вопрос 19: χ^2 =4,24; p=0,040; ранги: 1-й курс – 132,25; 3-4-й курсы – 115,73), то для студентов 3-го и 4-го курсов это не имеет значимости (χ^2 =4,38; p=0,036; ранги: 1-й курс – 122,73; 3–4-й курсы – 130,03).

Результативная сторона адаптации [23] студентов рассмотрена в разделе VI. Студентам 1-го курса, в отличие от студентов 3-4-го курсов, не хватает свободного времени в течение недели для подготовки заданий $(\chi^2=40,75; p=0,00; ранги: 1-й курс – 142,14;$ 3-4-й курсы – 99,50). Старшекурсники же значимо чаще либо подчеркивают достаточность времени для подготовки ($\chi^2 = 5,43$; р=0,02; ранги: 1-й курс – 118,79; 3-4-й курсы -137,84), либо не отвечают на данный вопрос (вопрос 15: $\chi^2=20,42$; p=0,00; ранги: 1-й курс – 117,33; 3–4-й курсы – 140,24). Студенты 1-го курса успевают выполнять задания по предметам (вопрос 16.1), но на низком уровне ($\chi^2=10,4$; p=0,001; ранги: 1-й курс – 133,91; 3-4-й курсы – 113,01). Первокурсники справляются с полным объемом задач также на низком уровне ($\chi^2=13,77$; p=0,00; ранги: 1-й курс - 136,17; 3-4-й курсы -

109,30), в то время как студенты 3–4-го курсов — на среднем (вопрос 16.2: χ^2 =12,56; p=0,003; ранги: 1-й курс — 116,33; 3–4-й курсы — 141,88). Студенты 1-го курса считают, что у них нет возможности отдыхать привычным для себя образом (как дома) (χ^2 =8,34; p=0,004; ранги: 1-й курс — 134,49; 3–4-й курсы — 112,06), студенты 3–4-го курсов утверждают обратное (вопрос 7: χ^2 =5,23; p=0,022; ранги: 1-й курс — 118,92; 3–4-й курсы — 137,62).

Таким образом, для студентов 1-го курса в процессе обучения существенен факт престижа обучения. Различные требования вуза к студентам: выполнение ежедневных заданий, требования к объему выполнения заданий и поиску информации – воспринимаются первокурсниками как высокие. В то же самое время студенты 1-го курса невысоко оценивают уровень выполнения ими работ, с полным объемом заданий они справляются на низком уровне, считают невысокими требования к ним в аудиторной работе. Первокурсникам сложнее всего овладевать самостоятельностью в учебной работе, и часто они рассчитывают на помощь друзей. В целом, первокурсники испытывают дефицит времени в процессе учебы, ими подчеркивается также отсутствие возможности отдыхать привычным для себя образом.

Для студентов 3—4-го курсов возрастает значимость качества преподавания, что может положительно влиять на рост уровня их учебной мотивации. Выполнение полного объема заданий студенты 3-го и 4-го курсов оценивают позитивно (средний уровень), так же как и нагрузку, связанную с поиском необходимого объема информации.

Части студентов на старших курсах свойственно уклоняться от ответов на вопросы, связанные с самооценкой выполнения требований, предъявляемых к ним. Полагаем, что данный факт связан с освоением старше-курсниками как требований к работе в аудиториях, выполнению ежедневных заданий, так и требований к поиску информации, поэтому он обладает меньшей субъективной значимостью для студентов 3-го и 4-го курсов в текущий период времени.

На старших курсах совершенствуются умения распределять время в процессе учебы

и отдыха, решать бытовые вопросы, что характеризует социальную приспособляемость студентов.

Заключение. Динамика оценок студентов при переходе на старшие курсы свидетельствует об изменении в восприятии среды обучения в МВШМ и позволяет сделать ряд выводов.

Совершенствуется учебная мотивация студентов, о чем свидетельствует рост внимания к содержательной стороне подготовки в вузе в сравнении с внешним приоритетом (престижем), что выражено значимостью качества образования, которое оценивается как высокое.

Развивается компетентность студентов, что характеризуется ростом социальной приспособляемости, проявившейся в освоении бытовой сферы жизни, способности студентов отдыхать привычным для себя образом.

Достигается большее освоение операциональной стороны учебной деятельности, проявляющейся в приспособляемости студентов к требованиям вуза, в частности к работе в аудитории, поиску необходимой информации, выполнению полного объема заданий, и восприятии требований как доступных для исполнения и необходимых для достижения результата надлежащего качества как минимум на среднем уровне.

Происходит совершенствование способов регуляции познавательной деятельности и самостоятельности в работе, проявляющееся в умении студентов рационально распоряжаться собственным временем при подготовке заданий, не допуская его дефицита.

^{1.} Алдашева А. А. Индивидуальные стратегии адаптации / А. А. Алдашева // Физиология человека. -2014. -T. 40, № 6. -C. 1-8.

^{2.} *Ананьев Б. Г.* О проблемах современного человекознания / Б. Г. Ананьев. – М. : Наука, 1978. – 379 с.

^{3.} Андреева Γ . М. Психология социального познания : учеб. пособие / Γ . М. Андреева. – М. : Аспект-пресс, 2004. – 256 с.

^{4.} Андреева Γ . М. Социальная психология и социальные изменения / Γ . М. Андреева // Психологический журн. – 2005. – Т. 26, № 5. – С. 5–15.

^{5.} *Анцыферова Л. И.* Психологическое учение о человеке: теория Ананьева Б. Л., зарубеж-

- ные концепции, актуальные проблемы / Л. И. Анцыферова // Психологический журн. -1998. Т. 19, № 1. С. 3-15.
- 6. Войлокова Е. Е. Структурно-содержательные характеристики функциональных компонентов психической регуляции в разных типах профессиональной деятельности : автореф. дис. ... канд. психол. наук / Е. Е. Войлокова. М., 2010. 26 с.
- 7. Гавронова Ю. Д. Психологические характеристики культуры и профессиональная мотивация российских и немецких студентов [Электронный ресурс] / Ю. Д. Гавронова // Психологические исследования. 2013. Т. 6, № 27. С. 5. URL: http://psystudy.ru.
- 8. *Галкина И. А.* Взаимосвязь самооценки личности и характеристик исполнительской деятельности: автореф. дис. ... канд. психол. наук / И. А. Галкина. М., 2009. 25 с.
- 9. Дженкинс Р. Глобализация и идентичность: теоретический обзор / Р. Дженкинс // Человек. Сообщество. Управление. 2007. № 4. С. 81—93.
- 10. Дубовицкая Т. Д. Методика исследования адаптированности студентов в вузе [Электронный ресурс] / Т. Д. Дубовицкая, А. В. Крылова // Психологическая наука и образование. 2010. № 2. URL: http://psyedu.ru/journal/2010/2/ Dubovitskaya_Krilova.phtml.
- 11. Зарембо Н. А. Психолого-педагогическое сопровождение преодоления трудностей вузовской адаптации выпускников сельских средних школ: дис. ... канд. психол. наук / Н. А. Зарембо. М., 2013. 244 с.
- 12. Исаева Н. И. Культурно-психологические стремления студентов с различным уровнем жизнестойкости / Н. И. Исаева, И. М. Волобуева // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Сер. Гуманитарные науки. 2012. № 6 (125). С. 221–228.
- 13. Королева К. Ю. Образование в социокультурном контексте: системный подход / К. Ю. Королева // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Сер. Гуманитарные науки. -2007. -№ 9 (40). -C. 56-69.
- 14. Кэмпбелл Д. Модели экспериментов в социальной психологии и прикладных исследованиях / Д. Кэмпбелл. СПб., 1996. 391 с.
- 15. Леонтьев Д. А. Перспективы неклассической психодиагностики [Электронный ресурс] / Д. А. Леонтьев // Психологические исследования : электрон. науч. журн. -2010. -№ 4 (12). URL: http://psystudy.ru.
 - 16. Литвинова Е. Ю. Поливариативная карь-

- ера: перспективы изучения / Е. Ю. Литвинова // Современная зарубежная психология. 2013. N 2. С. 118—129.
- 17. *Маркова А. К.* Психология профессионализма / А. К. Маркова. М., 1996. 312 с.
- 18. *Марцинковская Т. Д.* Переживание как механизм социализации и формирования идентичности в современном меняющемся мире [Электронный ресурс] / Т. Д. Марцинковская // Психологические исследования : электрон. науч. журн. 2009. № 3 (5). URL: http://psystudy.ru.
- 19. Нартова-Бочавер С. К. Понятие «психологического пространства личности» и его эвристические возможности / С. К. Нартова-Бочавер // Психологическая наука и образование. — 2002. — 1. — С. 1. — С. 1. — С. 1. — 1. — С. 1. — 1.
- 20. Непочатых Е. П. Адаптация российских студентов к социокультурным условиям вуза / Е. П. Непочатых // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Сер. Гуманитарные науки. 2012. № 18 (137). С. 214—222.
- 21. Π осохова C. T. Психология адаптирующейся личности / C. T. Посохова. $C\Pi$ 6., 2001. 393 c.
- 22. Равен Дж. Компетентность в современном обществе: выявление, развитие и реализация: пер. с англ. / Дж. Равен. М. : Когито-Центр, 2002.-396 с.
- 23. *Реан А. А.* Психологическая адаптация личности. Анализ. Теория. Практика / А. А. Реан, А. Р. Кудашев, А. А. Баранов. СПб., 2006. 479 с.
- 24. Самсонова М. С. Стратегии совладающего поведения при адаптации к инокультурному окружению [Электронный ресурс] / М. С. Самсонова // Психологическая наука и образование. 2013. № 4. URL: http://psyedu.ru/journal/2013/4/Samsonova.phtml.
- 25. Семенов В. Е. Современные методологические проблемы в российской социальной психологии / В. Е. Семенов // Психологический журн. -2007. -T. 28, № 1. -C. 35–48.
- 26. Сергиенко Е. А. Развитие идей А. В. Брушлинского: соотношение категорий субъекта и личности / Е. А. Сергиенко // Человек, субъект, личность в современной психологии: материалы Международной научной конференции, посвященной 80-летию А. В. Брушлинского, 10–11 октября 2013 г. / отв. ред. А. Л. Журавлев, Е. А. Сергиенко. М.: Ин-т психологии РАН, 2013. Т. 1. С. 41–44.
- 27. *Шадриков В. Д.* Мир внутренней жизни человека / В. Д. Шадриков. М. : Логос, 2010. 352 с.

DYNAMICS OF SUBJECTIVE APPRAISALS OF STUDENTS ABOUT UNIVERSITY ENVIRONMENT IN THE CONTEXT OF ADAPTATION: LONGITUDINAL ASPECT

N.G. Melnikova¹, D.Sh. Chyngyshpaev²

¹Institute of Mountain Physiology of National Academy of Science of Kyrgyz Republic, Bishkek, ²International High School of Medicine, Bishkek

It's presented results of dynamics of subjective foreign studentappraisals about different sides studying in university. We have applied special questionnaire to investigate main student difficulties and their achievements in their decision-making. Longitudinal approach allowed to compare answers on 1-st year students (n=156) with 3-d and 4-th year students, the same groups (n=95). Results showed increasing of learning motivation, social adaptation and enhancement of operation methods for implementation university requirements, growth of independent and regulation of cognitive activities.

Keywords: student adaptation to university, subjective appraisal, longitudinal approach to perception of university situation, university requirements.

УДК 616-056.3-053:616-097-053

ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИИ ЖИЛЫХ ПОМЕЩЕНИЙ ДЕТЕЙ С СОЧЕТАНИЕМ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА

А.В. Нестерова, А.С. Нестеров

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»

Изучено влияние экологических факторов жилых помещений детей на клеточный иммунитет. Показано, что дети с аллергическим ринитом чаще проживают в неблагоприятных квартирных условиях с повышенным содержанием микроскопических клещей рода Dermatophagoides pteronissinus в домашней пыли. У обследованных выявлено снижение субпопуляций Т-лимфоцитов, сопровождающееся подавлением их функциональной активности.

Ключевые слова: аллергический ринит, иммунитет, экология жилища, клещи домашней пыли.

Введение. Экологическая среда является одним из ведущих факторов риска нарушений иммунитета, которые, в свою очередь, могут привести к возникновению аллергических заболеваний, в частности круглогодичного аллергического ринита (КАР) [7]. Работами М.G. Vakhrameeva et al. показано, что КАР может быть вызван воздействием промышленных аллергенов, в этом случае типична четкая связь характера течения с пребыванием на рабочем месте [9]. Профессиональный аллергический ринит выявлен у работников химического производства, занятых выращиванием цветов, а также в мыловаренной и лесной промышленности [6].

Установлено, что тяжесть течения КАР может усугублять воздействие неспецифических раздражителей, выполняющих роль факторов риска (триггеров). Роль неспецифических триггеров могут играть холодовое воздействие, резкие перепады температуры [3, 4], пассивное курение и др. Так, I. Vike (1998) показано, что частота аллергического ринита у детей в семьях, где родители курят (пассивное курение), выше в 2-4 раза, чем в некурящих семьях [11]. Исследования, проведенные С.М. Пухлик, свидетельствуют о том, что важной составляющей экологической характеристики жилищных условий является домашняя пыль, содержащая аллергены домашнего клеща [5]. В связи с этим ВОЗ определила аллергию к домашнему клещу как глобальную проблему для здоровья [1].

Клещи Dermatophagoides питаются чешуйками кожи человека, которые в огромных количествах накапливаются в постельном белье, матрасах, мягкой мебели. Оптимальные условия размножения клещей — теплый климат (выше 20 °C) и относительная влажность выше 80 %. Наивысшая экспозиция аллергенов клещей возникает во время уборки квартиры пылесосом, застилания постели, выбивания ковров и т.д., когда пыль вместе с содержащимися в ней аллергенами интенсивно перемешивается с воздухом помещения [2, 11].

Известно, что иммунная система чрезвычайно чувствительна к нарушениям экологии. Многочисленными работами установлено влияние неблагоприятных факторов окру-

жающей среды на показатели реактивности организма человека, однако зависимость иммунного статуса детей от экологических жилищных условий, в том числе содержания микроскопических клещей, остается малоизученной.

Цель исследования. Изучение влияния экологии жилых помещений и частоты обнаружения клещей рода *Dermatophagoides* в домашней пыли квартир на изменения Т-клеточного звена иммунной системы детей с круглогодичным аллергическим ринитом.

Материалы и методы. С целью характеристики условий проживания детей с КАР был проведен анкетный опрос родителей по следующим параметрам:

- 1) возраст здания;
- 2) материал, из которого сделан дом;
- 3) этаж квартиры;
- 4) тип квартиры: коммунальная, отдельная, собственный частный дом;
- 5) площадь, занимаемая семьей;
- 6) использование в доме для обогрева комнат органического топлива;
- наличие газовой плиты или газовой колонки;
- 8) наличие вытяжной вентиляции;
- 9) качество отопления;
- 10) частота протечек в квартире, особенно в последний год;
- 11) наличие плесени на стенах и в других местах, особенно в последние 12 мес.;
- 12) сведения о курении в доме;
- 13) наличие животных в доме.

Проведено обследование двух групп детей в возрасте от 4 до 15 лет. В первую группу вошли дети с изолированным КАР (24 чел.), во вторую – с КАР в сочетании с атопической бронхиальной астмой (39 чел.). Группу сравнения составили 30 здоровых детей, репрезентативных по полу и возрасту.

Для акарологических исследований проведен сбор домашней пыли в квартирах детей с последующим изучением содержания в ней клещей рода *Dermatophagoides*.

Определение субпопуляций лимфоцитов (CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов) проводили с помощью моноклональных антилимфоцитарных антител к дифференцировочным антигенам поверхности клеток в реакции непрямой

мембранной иммунофлюоресценции в модификации на поли-Д-лизине (Sigma, Германия).

Функциональную активность лимфоцитов изучали в реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) с митогеном конканавалином-А (Кон-А) по Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосовой (1978) и в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) *in vitro* с аллергеном клеща *Dermatophagoides pteronyssinus* по А.Г. Артемовой (1973).

Статистическую обработку результатов исследований проводили на персональном

ЭВМ типа IBM, графическую обработку материалов выполняли с помощью пакета прикладных программ Excel. При математической обработке данных использовали пакет CSS 3.1 «Компьютерная биометрия».

Результаты и обсуждение. Исследование условий проживания 63 детей с КАР обнаружило следующие результаты. 36,5 % детей проживает в домах, давность постройки которых составляет 20–40 лет. В более старых домах (свыше 40 лет) живет 22,2 % обследованных (рис. 1).

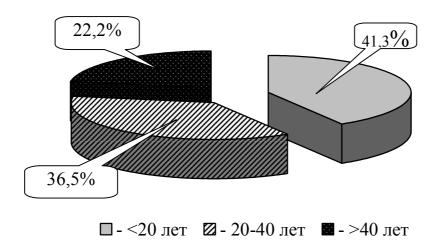


Рис. 1. Характеристика жилья детей с КАР по давности застройки

Большинство пациентов проживают в панельных домах (61,9%) и имеют отдельную квартиру (69,8%) (табл. 1).

У 36 семей (57,2 %) площадь квартиры составляет менее 40 м^2 , а более просторную квартиру имеют лишь 11,1 % опрошенных.

Таблица 1 Характеристика условий проживания детей с КАР

Характеристика жилья	Критерии	Абсолютный показатель	%
	деревянный	4	6,4
Тип здания	кирпичный	20	31,7
	панельный	39	61,9
	нижний (1–2-й)	25	39,7
Этаж	средний	32	50,8
	последний	6	9,5
	коммунальная	11	17,5
Тип жилья	отдельная	44	69,8
	частный дом	8	12,7

Площадь, занимаемая семьей	менее 25 м ²	13	20,7
	$25-40 \text{ m}^2$	23	36,5
	40-60 м ²	20	31,7
	более 60 м ²	7	11,1

Большинство семей (85,7 %) пользуются для приготовления пищи газовыми плитами, что значительно повышает уровень содержания СО в воздухе квартиры. Не имеют вы-

тяжную вентиляцию от газовой плиты 44 семьи (66,1%).

Данные о состоянии микроклимата в квартирах детей с КАР представлены в табл. 2.

Таблица 2 Микроклимат квартир детей с КАР

Показатель микроклимата	Критерии	Абсолютный показатель	%
Наличие вытяжной вентиляции	нет	37	66,1
от газовой плиты	да	19	33,9
Наличие протечек в прошлом	нет	48	76,2
	да	15	23,8
По	нет	23	36,5
Наличие плесени	да	40	63,5
Vacana and and and	низкий	54	85,7
Уровень отопления	удовлетворительный	9	14,3

76,2 % опрошенных на вопрос о наличии протечек в домах ответили отрицательно. Большинство (63,5 %) отметили наличие в квартирах плесени. Вместе с тем 85,7 % респондентов (54 чел.) сообщили, что температура воздуха в квартирах во время отопительного сезона составляет менее 18 °C.

36,5~% детей имеют постоянный контакт с домашними животными, такими как кошки, собаки, хомяки, попугаи и др. В 48 семьях (76,2 %) отмечено наличие курящих.

При акарологическом исследовании домашней пыли клещи рода *Dermatophagoides* обнаружены в 8 из 30 квартир, в которых

проживали здоровые дети (26,7 %). В квартирах детей с изолированным круглогодичным аллергическим ринитом частота обнаружения клещей достигала 62,5 % (24 ребенка), т.е. была в 2,3 раза выше, чем у здоровых детей.

У пациентов с сочетанием КАР и атопической бронхиальной астмы клещи в квартирах были выявлены в 30 случаях (76,9%). Частота обнаружения клещей рода *Dermatophagoides* оказалась в 2,9 раза выше, чем у здоровых лиц (табл. 3).

Результаты исследования количественного содержания клещей в квартирах больных детей представлены в табл. 4.

Таблица 3 Частота обнаружения клещей рода Dermatophagoides в домашней пыли квартир детей с КАР

Группа обследованных	n	Частота обнаружения клещей, %
КАР	24	62,5±5,9*

КАР + бронхиальная астма	39	76,9±7,5*
Группа сравнения	30	26,7±5,3

Примечание. * – достоверность различий показателей с группой сравнения (p<0,05).

Таблица 4
Количественное содержание клещей рода Dermatophagoides
в домашней пыли квартир детей с КАР

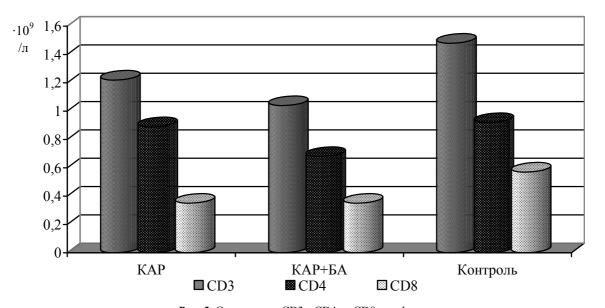
Группа обследованных п		Количественное содержание клещей, особей на 1 г пыли
KAP 24		60,8±6,0*
КАР + бронхиальная астма	39	94,8±9,8*
Группа сравнения	30	21,5±4,2

Примечание. * – достоверность различий показателей с группой сравнения (р<0,05).

Таким образом, у детей с изолированным КАР количественное содержание клещей в 1 г пыли было 2,83 раза больше, а у больных с сочетанием КАР и атопической бронхиальной астмы — в 4,4 раза больше, чем у здоровых лиц.

При изучении клеточного иммунитета у детей с круглогодичным аллергическим ринитом выявлено изменение содержания субпопуляций Т-лимфоцитов (рис. 2).

У пациентов 1-й группы содержание CD3-лимфоцитов составило $1,22\pm0,07\cdot10^9/\pi$ (у здоровых детей $-1,48\pm0,08\cdot10^9/\pi$; р>0,05), CD4-лимфоцитов $-0,89\pm0,07\cdot10^9/\pi$ (в контроле $-0,92\pm0,08\cdot10^9/\pi$; р>0,05), CD8-лимфоцитов $-0,35\pm0,05\cdot10^9/\pi$ (в контроле $-0,57\pm0,05\cdot10^9/\pi$; р<0,05). Соотношение CD4/CD8-субпопуляций Т-лимфоцитов у этих детей также было повышено до $2,12\pm0,16$ при $1,68\pm0,06$ в контроле (р>0,05).



Puc. 2. Содержание CD3-, CD4- и CD8-лимфоцитов у детей с круглогодичным аллергическим ринитом

При сочетании КАР с бронхиальной астмой (2-я группа) уровень пулов CD3, CD4 и CD8 был еще более снижен, их показатели составили соответственно $1,04\pm0,06\cdot10^9$ /л,

 $0,68\pm0,05\cdot10^9$ /л и $0,35\pm0,04\cdot10^9$ /л (во всех случаях при сравнении с контрольной группой р<0,01). Соотношение CD4/CD8-субпопуляций Т-лимфоцитов, наоборот, повышалось до $2,37\pm0,24$.

Таким образом, выявлено достоверное снижение абсолютного содержания субпопуляций Т-лимфоцитов, экспрессирующих СD3- и CD8-рецепторы, по сравнению с такими же показателями у здоровых детей. Показатель CD4/CD8-субпопуляций Т-лимфоцитов, напротив, во всех случаях имел тенденцию к повышению.

Вследствие стимуляции аллергеном лимфоциты секретируют лимфокины, в т.ч. фактор торможения миграции лейкоцитов. В связи с этим по степени торможения миграции лейкоцитов судят о лимфокинпродуцирующей способности лимфоцитов, а следовательно, и о функциональной активности лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови. Как показали исследования, атопическую реакцию при круглогодичном аллергическом рините наиболее часто вызывает аллерген клеща Dermatophagoides pteronyssinus. В связи с этим определяли ответ лимфоцитов периферической крови в РТМЛ на аллерген клеща Dermatophagoides pteronyssinus (рис. 3).

Приведенные на рисунке данные свидетельствуют о недостоверном усилении миграции лейкоцитов у $12,10\pm3,89$ % больных КАР, а также у $10,60\pm3,14$ % детей с КАР в сочетании с бронхиальной астмой (в контроле – $53,40\pm10,16$ %; p>0,05).

Отсутствие изменения миграции лейкоцитов отмечалось у $67,50\pm8,28\%$ больных КАР и у $42,80\pm13,4\%$ детей с КАР в сочетании с атопической бронхиальной астмой.

Достоверное подавление миграции лейкоцитов было выявлено в $20,40\pm7,54$ % случаев в 1-й группе и $46,60\pm10,6$ % случаев во 2-й группе.

С целью изучения функциональной активности пула Т-лимфоцитов использовали феномен бластной трансформации под влиянием неспецифической стимуляции митогеном конканавалином А. Степень функциональной активности лимфоцитов оценивали по их способности переходить в лимфобласты.

Результаты исследований бластной трансформации лимфоцитов периферической крови у больных аллергическим ринитом свидетельствовали о статистически значимых отклонениях этого показателя по сравнению с контрольной группой (табл. 5).

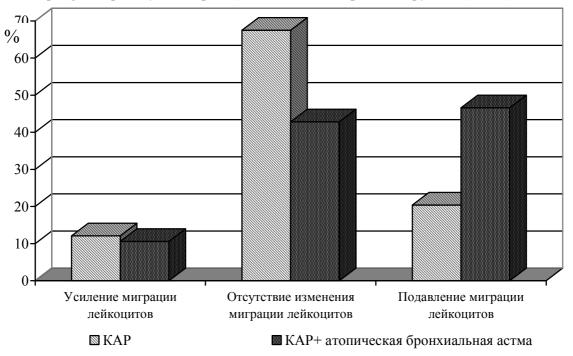


Рис. 3. Показатели РТМЛ на аллерген клеща Dermatophagoides pteronyssinus у детей с круглогодичным аллергическим ринитом

Таблица 5

Ответ лимфоцитов периферической крови на Кон-А у детей с круглогодичным аллергическим ринитом в РБТЛ, %

КАР	КАР + БА	Группа контроля
39,80±0,23*	29,60±0,76*	48,20±0,24

Примечание. * – достоверное различие с показателем контроля (p<0,05).

Выводы:

- 1. Большинство обследованных детей с KAP (85,7 %) проживает в квартирах с неблагоприятными экологическими условиями.
- 2. В квартирах детей с круглогодичным аллергическим ринитом высокая частота встречаемости клещей домашней пыли.
- 3. У детей, проживающих в квартирах с неблагоприятными экологическими условиями, снижены количественные показатели клеточного иммунитета, а также функциональной активности лимфоцитов, что наиболее выраженно при сочетании КАР с атопической бронхиальной астмой.
- 1. Глобальная стратегия ВОЗ. Бронхиальная астма // Пульмонология. 1996. Прил. 165 с.
- 2. *Желтикова Т. М.* Клещи под одеялом / Т. М. Желтикова // Химия и жизнь XXI век. 1997. № 8–9. С. 46–50.
- 3. Ильина Н. И. Эпидемиология аллергического ринита / Н. И. Ильина // Российская ринология. -1999. -№ 1. -C. 23–24.
- 4. Потатуркина-Нестерова Н. И. Микромицеты Aspergillus flavus и их воздействие на

- макроорганизм / Н. И. Потатуркина-Нестерова, А. М. Гладинец. Ульяновск : УлГУ, 2003. 203 с.
- 5. *Пухлик С. М.* Этиология круглогодичного аллергического ринита / С. М. Пухлик // Российская ринология. 1999. № 1. C. 91.
- 6. Условия труда и распространенность профессиональных аллергозов у рабочих промышленности строительных материалов / Р. Г. Кверенчхиладзе [и др.] // Int. J. Immunorehabil. 1999. № 14. С. 16.
- 7. *Хаитов Р. М.* Экологическая иммунология / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, Х. И. Истамов. М.: ВНИРО, 1995. С. 178–207.
- 8. *Devalia J. L.* Allergen/irritant interaction its role in sensitization and allergic disease / J. L. Devalia, C. Rusznak, R. J. Davies // Allergy. 1998. Vol. 53. P. 335–345.
- 9. Vakhrameeva M. G. The life forms of orchids and structure of their populations / M. G. Vak-
- hrameeva, I. V. Tatarenko // Проблемы ботаники на pyбеж М. Жин-Х. Жиненьвгу Р. Р. Wansensteins / P. Van Cauwenberg, C. Bachert, J. Bousquet // Allergy. 2000.
- № 551 I. **Pilla 6**—**Passive** smoking inducers an allergy like cellular infiltrate in the nasal mucose of non allergic children / I. Vike // 7 Int. Congr. of Pediatr. Otorhinolar. Helsinki. 1998. P. 246.

THE IMPACT OF LIVING ENVIRONMENT ON THE CELLULAR IMMUNITY OF CHILDREN WITH ALLERGIC RHINITIS

A.V. Nesterova, A.S. Nesterov

Ulianovsk State University

A study has been conducted to investigate how the living environment affected children's cell immunity. It was shown that allergic rhinitis is more common in children living in unfavorable conditions or exposed to house dust containing high concentrations of Dermatophagoides pteronissinus mites. The subjects demonstrated a decrease in subpopulations of T-lymphocytes, which appeared to be functionally suppressed.

Keywords: allergic rhinitis, immunity, ecology of the home, house dust mites.

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА

УДК 576.08

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА УРОВЕНЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ БЕЛЫХ КРЫС

С.М. Слесарев, В.В. Шестаков, А.В. Хохлова, Е.В. Слесарева

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»

Мелатонин – гормон эпифиза, обладающий широким спектром биологической активности, которая в настоящее время интенсивно изучается. Он не только является трансдуктором циркадианных ритмов, но и обладает прямой антирадикальной активностью, оказывает непрямое протекторное действие в отношении макромолекул клетки, проявляющееся в регуляции транскрипции генов антиоксидантных ферментов. Также в последние несколько лет показана зависимость нуклеотидэксцизионного репарационного механизма ДНК от циркадианных ритмов. Цель исследования – определить влияние мелатонина на количество разрывов в ДНК после его введения в физиологических концентрациях интактным животным. В результате исследования было обнаружено, что мелатонин может оказывать протекторное действие в низких концентрациях, введение мелатонина в

ночное время оказывает более выраженный эффект. Полученные нами данные свидетельствуют о тканенеспецифичности протекторного действия низких концентраций мелатонина.

Ключевые слова: мелатонин, однонитевые и двунитевые разрывы ДНК, методика Comet assay.

Введение. По данным ряда авторов, среди всех причин бесплодия доля мужского бесплодия составляет от 25 до 50 %, являясь не только серьезной медицинской, но и социальной проблемой [1]. Ряд нарушений репродуктивной функции может быть связан с повреждениями генетического материала развивающихся мужских половых клеток, которые либо носят стохастический характер (вследствие ошибки в работе ферментных систем репликации и репарации молекул ДНК), либо могут быть вызваны различными внешними причинами (физические и химические факторы). Их действие на ДНК в основном обусловлено образующимися активными формами кислорода и другими свободными радикалами [2].

Считается, что развивающиеся мужские половые клетки крайне чувствительны к повреждающим действиям, что обусловлено дефицитом в них антиоксидантов и систем восстановления структуры ДНК, причем способность мужских половых клеток самим генерировать свободные радикалы находится в обратной зависимости от их зрелости [3].

Протекторные свойства мелатонина имеют дозозависимый эффект. При высоких концентрациях они обусловлены прямыми антиоксидантными свойствами молекулы. При невысоких, сопоставимых с физиологическими, дозах они обусловлены генорегулирующими свойствами мелатонина и представляют интерес для исследования [11].

Цель исследования. Определить влияние мелатонина на количество разрывов в ДНК после его введения в физиологических концентрациях интактным животным.

Материалы и методы. Эксперимент был выполнен на 56 самцах белых крыс. Общее количество групп – 8 (по 7 животных в группе). Группы были разделены на 2 подгруппы (по 4 группы в каждой) по времени выведения из эксперимента — дневное и ночное. Схема введения мелатонина в обеих подгруппах представлена в табл. 1.

Таблица 1

Схема введения мелатонина

Выведение из эксперимента	№ группы	Вводимое вещество	
	1	Контроль	
Лоуг	2	Мелатонин – утро	
День	3	Мелатонин – вечер	
	4	Мелатонин – круглосуточно	
	5	Контроль	
Ночь	6	Мелатонин – утро	
ПОЧЬ	7	Мелатонин – вечер	
	8	Мелатонин – круглосуточно	

Животных в течение 20 дней адаптировали к 12-часовому режиму освещения (свет с 8-00 до 20-00). Доступ к пище и воде был

свободным. По истечении адаптационного периода в течение двух недель до выведения из эксперимента животные получали мелато-

нин в соответствии с 3 схемами введения: 1) круглосуточно; 2) в дневное время (с 8-00 до 20-00); 3) в ночное время (с 20-00 до 8-00). Мелатонин вводился с питьевой водой в течение 10 дней, в дозе 500 мкг/кг, в которой он оказывает непрямое антиоксидантное действие [13, 16]. В работе использовался мелатонин производства фирмы Unipharm Inc. (США) в таблетках по 3 мг под торговым названием Melaxen. Растворы мелатонина готовились на 50 % этаноле и отфильтровывались от вспомогательных веществ, содержащих кальция фосфат, магния стеарат и тальк. Животные групп, не получавших мелатонин, получали эквивалентное количество этанола в питьевой воде, конечная концентрация этанола была пренебрежимо мала. Выведение животных из эксперимента проводилось на 14-е сут после начала введения мелатонина под хлороформным наркозом в дневное и ночное время в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики».

Для исследования брались придатки семенников, которые помещались в фосфатносолевой буферный раствор (pH=7,4) с 5 % диметилсульфоксидом, замораживались и хранились до завершения эксперимента при $t=-25~^{\circ}\mathrm{C}$.

Уровень повреждений ДНК в сперматозоидах оценивался с помощью методики Comet assay, достоинствами которой являются относительная простата исполнения и высокая чувствительность в пределах 50– 10000 повреждений ДНК на клетку [15].

Было использовано 2 модификации методики Comet assay, позволяющих выявлять несколько типов повреждений ДНК, в частности: 1) щелочная версия, выявляющая общее количество разрывов (1-, 2-нитевые разрывы и щелочно-лабильные сайты); 2) нейтральная версия, предназначенная для выявления 2-нитевых разрывов ДНК.

При проведении исследования использовался модифицированный протокол P.L. Olive [15].

1. Подготовка слайдов.

Для улучшения адгезии агарозы применялись частично фростированные предмет-

ные стекла, подготовленные с использованием абразивного материала, обезжиренные ацетоном и 1 % раствором «Тритон X-100». Стекла покрывались 1 % раствором агарозы с фростированной стороны, высушивались при комнатной температуре и хранились до проведения анализа.

- 2. Подготовка образцов.
- Образцы со сперматозоидами размораживались в течение 10 мин при комнатной температуре.
- 2.2. Плотность клеток в образцах контролировалась с использованием камеры Горяева, образцы разводились PBS с EDTA до конечной концентрации $2\cdot 10^6$ клеток/мл.
- 2.3. 100 мкл клеточной суспензии смешивалось с 2 мл 1 % LMP-агарозы, расплавленной и охлажденной до 45 °C на термошейкере при постоянном перемешивании в 2 мл пробирках-эппендорфах.
- 2.4. 800 мкл агарозно-клеточной суспензии наносилось на подогретые до 45 °C слайды.
- 2.5. Слайды помещались на аккумулятор холода (4 °C), и агароза твердела в течение 5 мин.
 - 3. Лизис.

Полученные слайды помещались в нейтральный лизирующий раствор (1,25 M NaCl, 0,09 M $_3$ BO₃, 0,09 M $_3$ Tris-base, 0,25 M EDTA, 0,25 M $_3$ CO₃, 1 % Triton X-100, 10 N NaOH до растворения всего EDTA и подъема pH до 8,5) в герметичные емкости по 4 стекла в каждую, лизис осуществлялся при 4–5 $^{\circ}$ C в холодильнике в течение ночи.

- 4. После лизиса слайды промывались в дистиллированной воде в течение 5 мин.
- 5. Затем слайды инкубировались с протеиназой К (DNAse free) 0.5 мг/мл (раствор с добавлением $10 \text{ мкмоль } \text{Ca}^{2+} \text{ и } 0.5 \%$ Triton X-100 [4, 15], по 100 мкл раствора на слайд. Инкубация осуществлялась в термостате в течение 1 ч при 37 °C.
- 6. Далее слайды дважды промывались дистиллированной водой в течение 5 мин.
- 7. На данном этапе слайды делились на 2 группы:
- 1) щелочной электрофорез (рН=12,3);
- 2) нейтральный электрофорез (рн=8,5).

- 8. Слайды отмывались 5 мин в дистиллированной воде.
- 9. Ионная эквилибровка в течение 20 мин в электрофорезном буфере с соответствующим рН.
- 10. Электрофорез слайдов проводился в течение 20 мин при напряжении 20 В и силе тока 40 мА.
- 11. После электрофореза слайды обрабатывались осаждающим раствором (50 % C₂H₅OH, 0,05 M Tris-base), по 400 мкл/слайд.
- 12. Окраска слайдов красителем DNA-Dye NonTox в 100-кратном разведении 6×stock-раствора для гелей в течение 20 мин, по 250 мкл/слайл.
- 13. Слайды промывались 5 мин в дистиллированной воде.
- 14. Затем слайды микроскопировались. Рассчитывался индекс поврежденных клеток в выборках как отношение количества найденных комет к количеству сперматозоидов без повреждений и фотографировались найденные кометы. На каждом слайде анализировалось по 100 клеток.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием критерия Манна—Уитни для попарного сравнения групп с контролем, уровень значимости отличий p=0,05.

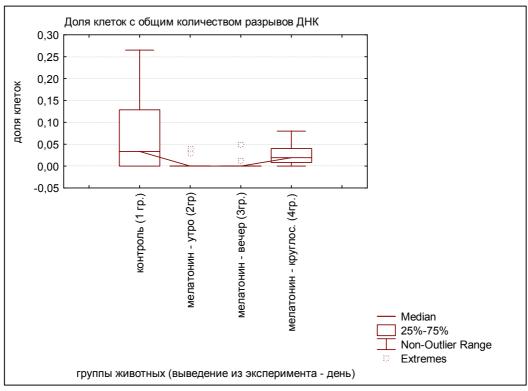
1. Доля сперматозоидов, экспрессирующих общее количество повреждений ДНК (1- и 2-нитевые разрывы ДНК, а также щелочно-лабильные сайты) в виде «ДНК-комет».

В результате исследования было установлено, что при дневном выведении животных из эксперимента введение последним мелатонина привело к достоверному (р<0,05) снижению доли сперматозоидов с общим количеством повреждений ДНК во 2-й группе (введение мелатонина утром (медиана=0; 25 персентиль=0; 75 персентиль=0)) и 3-й группе (введение мелатонина вечером (медиана=0; 25 персентиль=0; 75 персентиль=0)) по сравнению с контролем — 1-й группой (медиана=0,0334; 25 персентиль=0; 75 персентиль=0,1139) (рис. 1а).

Аналогичная ситуация наблюдалась и при ночном выведении из эксперимента. Доля клеток с повреждениями достоверно снижалась в 6-й группе (введение мелатонина утром (медиана=0; 25 персентиль=0; 75 персентиль=0,0075)) и 7-й группе (введение мелатонина вечером (медиана=0; 25 персентиль=0; 75 персентиль=0)) по сравнению с контролем – 8-й группой (медиана=0,0325; 25 персентиль=0,005; 75 персентиль=0,07) (рис. 16).

Результаты и обсуждение

a)



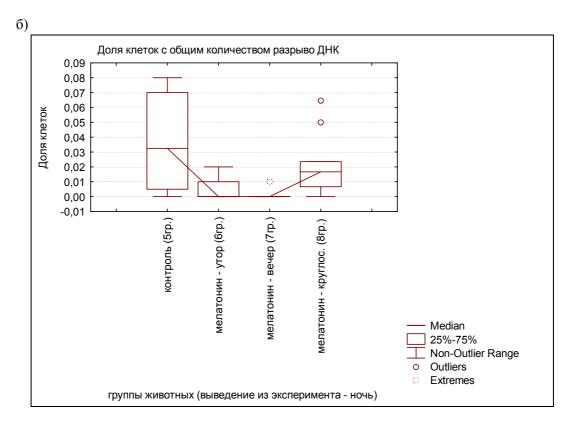


Рис. 1. Доля сперматозоидов белых крыс (выраженная в долях единицы) с общим количеством повреждений ДНК: а) дневное выведение животных из эксперимента; б) ночное выведение животных из эксперимента. Тип графика – Вох-регсеntile plot with whiskers, ломаная линия показывает изменение медианных значений в группах. Нижний и верхний усы показывают границы 1,5 интерквартильного размаха (12,5 и 82,5 % данных соответственно). Остальные обозначения даны на графике. График получен с помощью статистического пакета Stasistica 6.0

Однако в группах с ночным выведением из эксперимента при хроническом введении мелатонина утром, а также вечером отмечался достоверный спад доли сперматозоидов общим количеством повреждений: в 6-й группе (введение мелатонина утром (медиана=0; 25 персентиль=0; 75 персентиль= 0,0075)) и 7-й группе (введение мелатонина вечером (медиана=0; 25 персентиль=0; 75 персентиль=0)) по сравнению с контролем -5-й группой (медиана=0,0325; 25 персентиль=0,005; 75 персентиль=0,07) (рис. 2). При круглосуточном введении мелатонина достоверного снижения доли поврежденных клеток не наблюдалось. Такой эффект может быть связан с циркадианной динамикой повреждений ДНК [12]. Так, недавно было установлено, что сигналинг повреждений ДНК и NER-репарационный механизм находятся под управлением циркадианных часов клетки

[6, 8]. Поскольку мелатонин усиливает экспрессию генов некоторых антиоксидантных ферментов [2] и такое действие может иметь дозозависимый характер [10], то, следовательно, протекторного эффекта с большей вероятностью можно ожидать в группах с ночной фиксацией биоматериала. В это время действие эндогенного мелатонина усиливается влиянием экзогенного (в нашем эксперименте этот эффект проявился в 2 группах дневного против 4 групп ночного выведения из эксперимента). При круглосуточном введении мелатонина как в дневном, так и в ночном выведении животных из эксперимента достоверных отличий не было, но наблюдалась тенденция к снижению количества поврежденных клеток при введении мелатонина: контроль -1-я группа (медиана=0,0334) и 4-я группа (мелатонин круглосуточно (медиана=0,0192)), р=0,0673 в дневном и контроль – 5-я группа

(медиана=0,0325) и 8-я группа (мелатонин круглосуточно (медиана=0,0167)), p=0,381 в ночном забое соответственно.

Таким образом, при введении мелатонина в ночное время он оказывает более выраженный протекторный эффект по сравнению с его введением в дневное время и круглосуточно.

2. Доля сперматозоидов, экспрессирующих 2-нитевые повреждения ДНК в виде «ДНК-комет».

При дневном выведении животных из эксперимента введение мелатонина не привело к достоверному изменению доли сперматозоидов с 2-нитевыми разрывами ДНК в какой-либо из 4 групп по сравнению с контролем. Наблюдаемые изменения являются лишь стохастическими флуктуациями.

При ночном выведении животных из эксперимента введение мелатонина вечером в 7-й группе привело к снижению (p<0,05) уровня 2-нитевых повреждений ДНК (медиана=0; 25 персентиль=0; 75 персентиль=0,01) по сравнению с контролем – 5-й группой (медиана=0,0325; 25 персентиль=0,0178; 75 персентиль=0,05). Введение мелатонина при других схемах такого влияния не оказало (рис. 2).

Заключение. Таким образом, данные эксперимента подтверждают впервые поя-

вившиеся в 2000-е гг. сведения о наличии у мелатонина непрямых протекторных свойств, которые, в отличие от прямых антиоксидантных свойств, проявляются при низких физиологических концентрациях и связаны в основном с регуляцией экспрессии генов ферментов антиоксидантной системы [11]. При изучении уровня м-РНК трех ферментов антиоксидантной системы клеток тканей мозга: глутатион-пероксидазы, Cu, Zn-зависимой супероксиддисмутазы, а также Мп-зависимой супероксиддисмутазы было выявлено, что введение мелатонина в более низкой дозе (50 мкг/кг) вызывало почти в 4 раза большее увеличение относительного уровня м-РНК ферментов, чем введение мелатонина в высокой дозе (500 мкг/кг). Также показано, что при введении мелатонина в высокой дозе он оказывает примерно одинаковое действие на уровень м-РНК как при остром, так и при хроническом введении [9, 14, 17].

Дозозависимый подавляющий митотическую активность эффект мелатонина показан также при изучении его влияния на опухолевый рост. Высокие, надфизиологические, дозы гормона не оказывали влияния на рост некоторых типов опухолей, в то время как его физиологические дозы тормозили рост злокачественных новообразований [5].

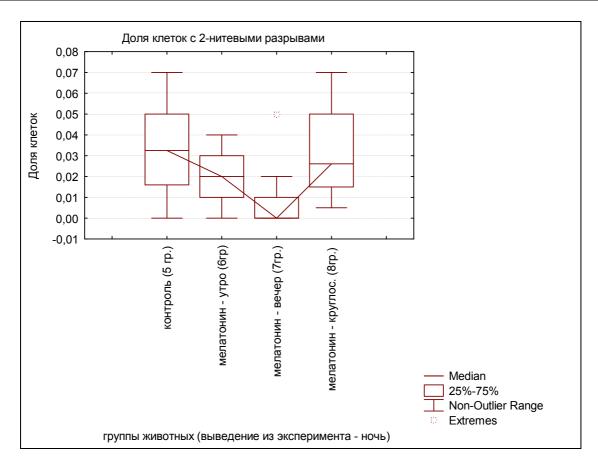


Рис. 2. Доля сперматозоидов белых крыс (выраженная в долях единицы) с общим количеством повреждений ДНК. Расшифровка обозначений соответствует рис. 1

В доступной нам литературе встречаются единичные работы, посвященные оксидативному стрессу в семенниках [7], результаты которых не позволяют судить о тканеспецифичности действия мелатонина. Полученные нами данные свидетельствуют о тканенеспецифичности протекторного действия низких концентраций мелатонина в отношении сперматозоидов белых крыс.

- 1. Абубакиров А. Н. Повреждение ДНК сперматозоидов и мужское бесплодие / А. Н. Абубакиров // Урология. 2009. No 2. C. 86–91.
- 2. Кислородный эффект при тепловых повреждениях ДНК / А. В. Черников [и др.] // Биофизика. 2007. Т. 52, вып. 2. С. 244–251.
- 3. Aitken R. J. Oxidative stress in the male germ line and its role in the aetiology of male infertility and genetic disease / R. J. Aitken, M. A. Baker,
- D. Sawyer // Reproductive Biomedicine Online. 20034.— Vacquiletissede DNR. Repide: Measured by the Comet Assay / A. Azqueta, S. Shaposhnikov, A. R. Collins // DNA Repair, Publisher InTech. 2011. P. 615–636.

- 5. *Blask D. E.* Putting cancer to sleep at night: the neuroendo-crine/circadian melatonin signal / D. E. Blask, R. T. Dauchy, L. A. Sauer // Endocrine. 2005. Vol. 27, № 2. P. 179–188.
- 6. Circadian oscillation of nucleotide excision repair in mammalian brain / T. H. Kang [et. al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. Vol. 106. P. 2864–2867.
- 7. Combined effects of Vitamin E and Vitamin C supplementation on cadmium induced testicular morphology and oxidative stress / R. D. Kini [et al.] // Research J. of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2011. Vol. 2, issue 4. P. 27–34.
- 8. *Jackson S. P.* The DNA-damage response in human biology and disease / S. P. Jackson, J. Bartek // Nature. 2009. Vol. 461. P. 1071–1078.
- 9. *Kotler M.* Melatonin increases gene expression for antioxidant enzymes in rat brain cortex / M. Kotler [et al.] // J. of Pineal Research. 1998. Vol. 24. P. 83–89.
- 10. Melatonin Anticancer Effects: Review / G. Di Bella [et. al.] // International J. of Molecular Sciences. -2013. N = 14. P. 2410-2430.
- 11. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans / R. J. Reiter [et al.] // Acta Biochemica Polonica. 2003. Vol. 50, № 4. P. 1129–1146.

- 12. Melatonin enhances DNA repair capacity possibly by affecting genes involved in DNA damage responsive pathways / Ran Liu [et al.] // Cell Biology. $-2013.-Vol.\ 14,\ No.\ 1.-P.\ 1-8.$
- 13. Neurohormone melatonin prevents cell damage: effect on gene expression for antioxidant enzymes / I. Antolin [et al.] // FASEB J. 1996. Vol. 10. P. 882–890.
- 14. *Okatani Y*. Melatonin increases activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in fetal rat brain / Y. Okatani, A. Wakatsuki, C. Kaneda // J. of Pineal Research. 2000. Vol. 28. P. 89–96.
- 15. *Peggy L. O.* The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells / L. O. Peggy, J. P. Banáth // Nature Protocols. 2006. Vol. 1. P. 23–29.
- 16. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin / C. Rodriguez [et al.] // J. of Pineal Research. 2004. Vol. 36. P.1–9.
- 17. The protective effects of melatonin from oxidative damage induced by amyloid beta-peptide 25–35 in middle-aged rats / Y. X. Shen [et al.] // J. of Pineal Research. 2002. Vol. 32. P. 85–89.

EFFECT OF MELATONIN ON THE LEVEL OF DNA DAMAGE IN THE SPERM CELLS OF WHITE RATS

S.M. Slesarev, V.V. Shestakov, A.V. Hohlova, E.V. Slesareva

Ulyanovsk State University

Melatonin is the hormone of pineal gland possessing wide spectrum of a biological activity has been intensively studied. It is not only transducer of circadian rhythms, but possesses a direct scavenger activity from free radicals and an indirect protective activity against cells macromolecules manifested in the regulation of gene transcription of antioxidant ferments. Also in the last few years, NER pathway of repair DNA fromt a circadian rhythm is shown. Goal of current research is to determine influence of melatonin on quantity of DNA breaks after melatonin administration at physiological concentration to intact animals.

The result of study - found that melatonin may exert a protective effect at low concentrations, the administration of melatonin at night have a more pronounced protective effect. Our data indicate are non specificity protective effect of low concentrations of melatonin.

Keywords: melatonin, single and double strand breaks of DNA, a method «Comet assay».

УДК 577.344.3

СИСТЕМА «ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ - АНТИОКСИДАНТЫ» У МЫШЕЙ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВКР-ЛАЗЕРА*

О.С. Воронова, Д.Р. Долгова, Т.В. Абакумова, И.О. Золотовский, И.И. Антонеева

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»

Исследовалось влияние излучения ВКР-лазера с длиной волны 1265 нм на редоксзависимые процессы в эритроцитах и плазме крови мышей с раком шейки матки. В плазме крови и эритроцитах здоровых мышей и мышей с экспериментальным раком шейки матки оценивали перекисное окисление липидов по уровню малонового диальдегида и ферментативное звено антиоксидантной системы по активности каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы после воздействия ВКР-лазера в дозах 0,2 и 1 кДж/см². Установлено, что излучение ВКР-лазера в дозе 1 кДж/см² инициирует развитие выраженного оксидативного стресса в организме-опухоленосителе, не вызывая нарушения функционирования системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» в организме здоровых животных.

Ключевые слова: ВКР-лазер, оксидативный стресс, редокс-зависимые процессы, рак шейки матки.

Введение. Высокоинтенсивное лазерное излучение (ЛИ) используется в хирургии для нанесения поверхностных и глубинных разрезов, испарения поверхностных дефектов кожи, коагуляции и карбонизации тканей, их стерилизации. В ряде работ показана перспективность использования высокоинтенсивного лазерного излучения вынужденного комбинационного рассеивания (ВКР) для лечения онкологических заболеваний [1, 8]. В течение нескольких лет активно рассматривается идея, согласно которой инфракрасный свет инициирует фотохимические реакции, напрямую возбуждая молекулы кислорода в биологических системах [9, 10, 12, 13]. При этом происходит фотогенерация синглетного кислорода, который может участвовать в цепных свободнорадикальных реакциях, вызывать окисление белковых молекул, инициировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Результатом такого воздействия может стать гибель клеток путем некроза или апоптоза.

Мощным источником излучения, способным эффективно работать в этой области, может служить ВКР-лазер с накачкой от иттербиевого волоконного лазера [11]. Показано, что максимальная генерация синглетного кислорода достигается при облучении на длине волны 1264—1270 нм [8]. При этом ширина спектра действия по полувысоте составляет 15—20 нм. Показана исключительная перспективность использования таких излучателей для лечения онкологических заболеваний [6].

Данные о влиянии ЛИ на целостный организм представляются значимыми при разработке схем его использования в терапии опухолей. В наших исследованиях показано, что непрерывное облучение ВКР-лазером в дозе 1 кДж/см² мышей с экспериментальным раком шейки матки (РШМ) стимулирует возникновение оксидативного стресса в неоплазме [2]. Однако мы не оценивали влияние используемых доз облучения на целостный организм.

Цель исследования. Оценка влияния непрерывного высокоинтенсивного лазерного излучения с рабочей длиной волны 1265 нм на редокс-зависимые процессы в организмеопухоленосителе.

^{*} Работа поддержана гос. заданием Минобрнауки России.

Материалы и методы. Работа выполнена на белых беспородных мышах (n=96) с экспериментальным раком шейки матки (РШМ-5, опухолевый штамм из НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН). Облучение начинали на 18–20-е сут в стадии интенсивного роста опухоли (средний объем опухоли составлял 0,55 см³).

Источником ЛИ явился непрерывный волоконный лазер, генерация в котором осуществляется в процессе вынужденного комбинационного рассеяния, с длиной волны 1265 мкм, являющийся совместной разработ-кой Института общей физики РАН и Центра нанотехнологий Ульяновского государственного университета. В качестве среды преобразователя использовалось стандартное телекоммуникационное волокно. Максимальная непрерывная выходная мощность используемого излучения составила около 4 Вт на длине волны 1265±3 нм. Соответствующий спектр излучения представлен на рис. 1.

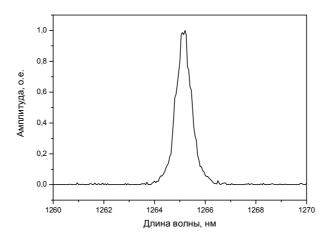


Рис. 1. Спектр излучения ВКР-лазера

Для облучения мышей фиксировали на расстоянии 30 см от объекта излучения. Зону облучения выстригали. Средняя интенсивность излучения составляла 0,177 Вт/см², что значительно ниже границ перехода нетеплового действия к термическому (0,5–1 Вт/см²). Последнее исключает тепловые эффекты лазерного воздействия в указанном диапазоне.

Плотность энергии ЛИ, поглощаемого биотканью (Э, Дж/см²), с учетом большей (по сравнению с глубиной проникновения ЛИ, составляющей на длине 1265 нм менее 1,5 мм) толщины облучаемой биоткани рассчитывалась из соотношения

$$\ni = Pt/S$$
,

где P — средняя мощность излучения, Bt; t — время облучения, c; S — площадь лазерного пятна на биоткани, cm^2 .

При облучении в течение 10 мин доза высокоинтенсивного излучения составляла 0.1 кДж/см^2 , а при 2-минутном облучении – 0.02 кДж/см^2 . Таким образом, суммарная до-

за 10 сеансов в первом случае составила 1 кДж/см^2 , а во втором -0.2 кДж/см^2 .

Через сутки после последнего облучения животные выводились из эксперимента под эфирным наркозом. Эксперимент проводился в соответствии с положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983 и 1989 гг.

Уровень перекисного окисления липидов в эритроцитах и плазме оценивался по содержанию малонового диальдегида (МДА). Для оценки антиоксидантной системы (АОС) биохимически оценивали активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионредуктазы (ГР) и глутатион-S-трансферазы (ГТ).

Статистическая значимость полученных результатов оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия между группами считали достоверными при р≤0,05.

Результаты и обсуждение. Одним из условий развития и роста злокачественной опухоли является перестройка свободноради-кальных процессов в организме [2, 7]. Нами установлено, что при экспериментальном раке шейки матки в эритроцитах и плазме крови (табл. 1, 2) повышен уровень МДА. При этом в эритроцитах увеличивается активность ГТ, ГР и каталазы, в плазме увеличивается активность каталазы и ГТ (табл. 1, 2), что свидетельствует о переходе системы ПОЛ–АОС на более высокий уровень функционирования [5] и не позволяет предполагать развитие оксидативного стресса.

В результате проведенных исследований также было установлено, что непрерывное лазерное облучение на длине волны 1265±3 нм в дозах 0,2 и 1 кДж/см² контрольных мышей приводит к достоверному дозозависимому увеличению уровня МДА в эритроцитах при

одновременном повышении активности ферментов АОС (табл. 1).

У мышей с РШМ облучение лазером ВКР в дозе 0,2 кДж/см² в эритроцитах статистически значимо снижает уровень МДА, активность ГТ и каталазы. При этом уровень СОД и ГР колеблется в пределах коридора нормы. Снижение активности ферментов АОС коррелирует с падением уровня МДА (r=0,0257, p<0,5). Можно предположить, что в условиях усиленной пероксидации мембран эритроцитов снижение содержания МДА могло быть вызвано усилением его связывания с мембраной, активацией альдегиддегидрогеназы, участвующей в метаболизме МДА в эритроцитах [4]. При облучении в дозе 1 кДж/см² уровень МДА и активность ферментов АОС в эритроцитах мышей достоверно не изменяются (табл. 1).

Таблица 1 Показатели системы ПОЛ-АОС в эритроцитах здоровых мышей и мышей с РШМ-5 после облучения ВКР-лазером

Экспериментальная группа		МДА, мкмоль/л	СОД, y.e.	Каталаза, моль/с/л	ГР, ммоль/мин/л	ГТ, ммоль/мин/л
Контроль-	без облучения	219,65±7,57	1,46±0,10	17,13±0,64	0,43±0,03	0,14±0,02
ные мыши,	0,2 кДж/см ²	279,66±13,32*	2,04±0,12*	55,51±4,62*	0,53±0,04*	0,26±0,01*
n=48	1 кДж/см ²	376,07±16,78*	1,64±0,18	74,32±18,56*	0,52±0,04*	0,24±0,03*
Мыши	без облучения	325,94±14,36	1,46±0,14	60,09±3,02	0,61±0,06	0,56±0,06
с РШМ-5,	0,2 Дж/см ²	260,86+18,22*	1,22±0,23	49,41±1,77*	0,72±0,09	0,18+0,01*
n=48	1 кДж/см ²	318,50±27,91	1,25±0,12	65,93±6,04	0,78±0,09	$0,70\pm0,08$

Примечание. * - данные, статистически значимо отличающиеся от данных до облучения.

У контрольных мышей при облучении в дозе 0,2 кДж/см 2 в плазме крови наблюдается значительное повышение уровня МДА при одновременном повышении ГТ и неизменной активности остальных ферментов АОС. Доза в 1 кДж/см 2 вызывает значимое увеличение уровня МДА и снижение активности АОС в плазме крови контрольных мышей (табл. 2), что позволяет предполагать развитие выраженного оксидативного стресса.

Заключение. Таким образом, степень выраженности воздействия ВКР-лазерного излучения на длине волны 1265 нм на редоксзависимые процессы в организме с РШМ напрямую зависит от дозы облучения. Излучение ВКР-лазера в дозе 1 кДж/см² инициирует развитие оксидативного стресса у мышей с РШМ, не вызывая нарушения функционирования системы ПОЛ–АОС в организме здоровых животных.

or a mount out, remaining point and point						
Экспериментальная группа		МДА, мкмоль/л	Каталаза, моль/с/л	ГР, ммоль/мин/л	ГТ, ммоль/мин/л	
Volumoni iii ia	без облучения	2,95±0,24	0,100±0,019	0,014±0,004	0,016±0,003	
Контрольные мыши, n=48	0,2 кДж/см ²	3,82±0,20*	0,104±0,037	0,016±0,008	0,033±0,005*	
	1 кДж/см ²	1,03±0,00*	0,040±0,007*	0,019±0,003	0,006±0,002*	
Мыши с РШМ-5, n=48	без облучения	6,23±0,31	0,172±0,061	0,005±0,001	0,038±0,003	
	0,2 Дж/см ²	1,82±0,46*	0,070±0,040*	0,022±0,004*	0,036±0,004	
	1 кДж/cм ²	10,70±1,26*	0,099±0,060	0,005±0,001	0,035±0,002	

Таблица 2
Показатели системы ПОЛ-АОС в плазме крови здоровых мышей и мышей с РШМ-5 после облучения лазером ВКР-лазером

Примечание. * - данные, статистически значимо отличающиеся от данных до облучения.

- 1. Анализ эффективности использования непрерывного лазерного излучения с длиной волны 1265 нм для инициирования оксидативного стресса в ткани со̀лидной злокачественной опухоли / Т. П. Генинг [и др.] // Квант. электроника. 2012. Т. 42, № 9. С. 805-807.
- 2. Антонеева И. И. Оксидативный стресс на разных стадиях развития рака шейки матки / И. И. Антонеева, Е. Г. Сидоренко, Т. П. Генинг // Успехи современного естествознания. 2010. N 20. 10. 20. 10. 20.
- 3. Горожанская Е. В. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях / Е. В. Горожанская // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. N 6. С. 28–44.
- 4. Липопероксидация эритроцитарных мембран у женщин с доброкачественными и злокачественными новообразованиями эндометрия / Н. В. Солопова [и др.] // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 149, № 4. С. 421–423.
- 5. *Лю* Б. Н. Роль митохондрий в развитии и регуляции уровня окислительного стресса в норме, при клеточных патологиях и реверсии опухолевых клеток / Б. Н. Лю, М. Б. Лю, Б. И. Исмаилов // Успехи современной биологии. 2006. Т. 126, N 4. С. 388—398.
 - 6. Юсупов А. С. Лазероиндуцированный све-

- токислородный эффект в онкологической практике / А. С. Юсупов, С. Д. Захаров // Креативная хирургия и онкология. – 2011. - N = 2. - P. 24 - 32.
- 7. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова [и др.]. М. : Слово, 2006. 556 с.
- 8. Cancerous cell death from sensitizer free photoactivation of singlet oxygen / F. Anquez [et al.] // Photochem. Photobiol. 2012. Vol. 167. P. 201–288.
- 9. Infrared laser pulse triggers increased singlet oxygen production in tumour cells / S. G. Sokolovski // Scientific Reports. $-2013. N_{\odot} 3. P. 3484.$
- 10. Raman fiber laser for the drug-free photodynamic therapy / A. S. Yusupov [et al.] // Laser Physics. 2010. Vol. 20. P. 357.
- 11. Ramanlaser based on a fiber with variable mode structure / A. E. Bednyakova [et al.] // Laser Phys. -2011.- Vol. 21.- P. 290.
- 12. *Schweitzer C.* Physical mechanisms of generation and deactivation of singlet oxygen / C. Schweitzer, R. Schmidt // Chem. Rev. 2003. Vol. 103. P. 1685.
- 13. Solvent dependence of the steady-state / A. A. Krasnovsky [et al.] // Chem. Phys. Lett. 2006. Vol. 430. P. 260.
- 14. Zakharov S. D. Light-oxygen effect as a physical mechanism for activation of biosystems by quasi-monochromatic light / S. D. Zakharov, A. V. Ivanov // Biophysics. 2005. T. 50, № 1. C. 64.

SYSTEM «LIPID PEROXIDATION - ANTIOXIDANT» MICE WITH EXPERIMENTAL CERVICAL CANCER ON EXPOSURE RAMAN LASER

O.S. Voronova, D.R. Dolgova, T.V. Abakumova, I.O. Zolotovsky, I.I. Antoneeva

Ulyanovsk State University

We investigate the effect of radiation Raman laser with a wavelength of 1265 nm on redox-dependent processes in erythrocytes and plasma of mice with cervical cancer. In plasma and erythrocytes of healthy mice and mice with experimental cervical cancer was evaluated by lipid peroxidation the malondialdehyde level and enzymatic link of the antioxidant system activity of catalase, superoxide dismutase, glutathione reductase, and glutathione transferase after exposure to the Raman laser with λ =1265 nm at doses of 0,2 and 1 kJ/cm². Found that radiation Raman laser at a dose of 1 kJ/cm² initiates the development of a pronounced oxidative stress in the body-the tumor without causing disturbances in the system of lipid peroxidation-antioxidants in the body healthy animals.

Keywords: Raman laser, oxidative stress, redox-dependent processes, cervical cancer.

УДК 579.61

ВЫЯВЛЕНИЕ МИКРОМИЦЕТОВ ASPERGILLUS FLAVUS И ИХ ТОКСИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИТОВ

Н.И. Потатуркина-Нестерова, И.С. Немова, А.С. Нестеров, С.В. Пантелеев, О.Ю. Шроль, М.Н. Артамонова, А.С. Алексеева

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»

В работе произведена детекция микрофлоры репродуктивного тракта пациенток с ИППП и здоровых женщин методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии. У штаммов микромицетов *Aspergillus flavus*, выделенных у больных женщин, в отличие от здоровых, обнаружены афлатоксины B1, B2, M1, G1.

Ключевые слова: афлатоксины В1, В2, М1, G1, микромицеты *Aspergillus flavus*, микрофлора, репродуктивный тракт, ИППП.

Введение. Большую опасность для здоровья человека и животных представляют плесневые микроскопические грибы, продуцирующие токсичные метаболиты — микотоксины. Установлено, что токсины плесневых грибов оказывают патогенное действие практически на все органы и системы организма человека и животных [1, 4, 8]. Основным источником плесневых грибов является почва. Установлено длительное пребывание спор грибов на растениях, в воде, в воздухе и пыли производственных помещений [2].

Ведущая роль среди грибов, продуцирующих микотоксины, принадлежит микромицетам рода Aspergillus, в частности A. flavus, часто являющимся причиной алиментарных микотоксикозов животных и человека [4, 5]. Эти микотоксины относятся к группе токсичных веществ небелковой природы вторичных метаболитов грибов. Токсичные метаболиты гриба A. flavus могут обсеменять самые различные пищевые продукты: зерно, мясо, молоко, овощи, фрукты и др. Установлено мутагенное действие микотоксинов гриба A. flavus, выражающееся в нарастании числа хромосомных аберраций, а также их гепатотропное и канцерогенное действие. Показана связь первичного рака печени у человека с загрязнением пищи афлатоксином B1 [6].

Особенно высок риск возникновения злокачественных опухолей у лиц, занятых переработкой сельскохозяйственной продукции. В настоящее время обсуждается роль микотоксинов как промоторов канцерогенеза [3].

Обнаружено тератогенное действие афлатоксинов, способность ингибировать биосинтез ДНК, РНК эукариотических клеток, глобулинов и иммуноглобулинов, вызывать развитие гиперергических реакций. Следовательно, токсины плесневых грибов оказывают патологическое действие практически на все органы и системы организма человека и животных [2, 11].

Установлено, что токсичное действие афлатоксинов обусловлено их взаимодействием с нуклеофильными участками ДНК, РНК и белков эукариотических клеток. Кроме того, они способны изменять свойства микробов, усугубляя тяжесть течения инфекционного процесса [10]. Однако выявление способности продуцировать микотоксины у микромицетов, обнаруженных в микробном консорциуме человека, представляет большие сложности. Высокая токсичность, небольшой размер молекул и незначительные структурные отличия между молекулами разных типов афлатоксинов затрудняют их детекцию.

Цель исследования. Детекция микромицетов *Aspergillus flavus* в составе микробного биоценоза репродуктивного тракта и токсических продуктов их метаболизма у женщин с ИППП.

Материалы и методы. Обследовано 89 женщин, больных ИППП (первая группа),

и 59 практически здоровых женщин (вторая группа). Группы репрезентативны по возрасту. У всех обследованных определяли микробный профиль репродуктивного тракта в соответствии с Приказом министерства здравоохранения СССР от 22.04.1985 № 535 («Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений»). В качестве исследуемого материала использовали вагинальное и цервикальное отделяемое обследованных женщин.

У выделенных штаммов микромицетов Aspergillus flavus определяли наличие афлатоксинов В1, В2, М1, G1 методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС) [5, 9]. Для этого использовали хроматограф Microbial Identification System (фирма MIDI Inc., Делавер, США).

Отобранный на стерильные зонды биологический материал из культуральной жидкости после серии химических реакций анализировали на содержание метиловых эфиров жирных кислот, спиртов и альдегидов. Для этого пробу на зонде высушивали с добавлением 80 мкл метанола и подвергали кислому метанолизу в 1,2 н HCl в метаноле в течение 45 мин. На этой стадии происходит освобождение жирных кислот и альдегидов из сложных липидов микроорганизмов и других клеток жидкости в виде метиловых эфиров и диметилацеталей. Для получения триметилсилильных эфиров оксикислот и стеролов су-

хой остаток обрабатывали N,О-бис(триметилсилил)-трифторацетамидом в течение 9 мин при 80 °С. В качестве внутреннего стандарта использовали дейтерометиловый эфир тридекановой кислоты.

Хроматографическое разделение производили при начальной температуре 130 °C в течение 0,5 мин, затем осуществляли нагрев до температуры 320 °C со скоростью 70 °С/мин, выдержка при конечной температуре – 6 мин. В качестве газа-носителя использовали гелий, поток 1,2 мл/мин в режиме «без деления потока». Анализируемую пробу (1-10 мкл) вводили в поток газа при повышенной температуре дозатором через резиновую термостойкую мембрану. Жидкая проба быстро испарялась и потоком газа переносилась в хроматографическую колонку, находящуюся в термостате. Хроматограммы записывали в режиме регистрации выделенных ионов (SIM) при периодическом сканировании до 30 ионов в 5 интервалах времени. Интервалы и ионы выбирали таким образом, чтобы селективно детектировать маркеры определяемых токсинов.

В качестве контроля при выявлении афлатоксинов методом ГХ-МС использовали штамм *A. flavus* F-1118, полученный из лаборатории живых культур грибов Российского центра по глубоким микозам (г. Санкт-Петербург). Из данного штамма получали смесь афлатоксинов, которые использовали в качестве стандарта (рис. 1).

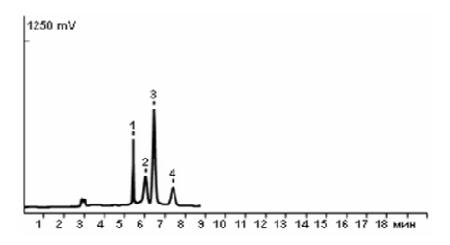


Рис. 1. Стандартная смесь афлатоксинов B1, B2, G1, G2

Расчет концентрации афлатоксина B1 проводили по формуле

$$C = \frac{V1 \cdot V3 \cdot V5 \cdot m_{cm} + h}{V2 \cdot V4 \cdot V6 \cdot M \cdot h_{cm}},$$

где

V1=125 мл – объем водно-ацетоновой смеси; V2=50 мл – объем водно-ацетонового фильтрата, взятого для анализа;

V3=100 мл — объем водно-ацетонового фильтрата и раствора ацетата свинца;

V4=80 мл – объем фильтрата после очистки ацетатом свинца;

V5=400 мкл — объем очищенного раствора экстракта в хлороформе перед ΓX ;

V6=20 мкл — объем раствора экстракта, вводимого в инжектор хроматографа;

 m_{cm} =0,5 нг — количество афлатоксина во введенном объеме стандарта;

 h_{cm} =58,3 мм — высота пика стандарта афлатоксина;

h=24,8 мм — высота пика афлатоксина в введенном объеме экстракта;

M – объем исследуемого фильтрата, мл.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований на основании выявления химических соединений – продуктов метаболизма аэробных и анаэробных бакте-

рий-ассоциантов репродуктивного тракта женщин с ИППП – в культуральных жидкостях идентифицировано 16 видов микроорганизмов. Качественный и количественный состав химических маркеров, позволяющих производить детекцию микроорганизмов, представлен в табл. 1, где приведены время удерживания и характерный ион, по которому вели регистрацию определяемых веществ.

Установлено, что содержание в культуральной жидкости метаболитов микроорганизмов, позволяющих производить детекцию, было различным при ИППП и у здоровых женщин. Это касалось и аэробных (Е. соli, Aspergillus flavus), и анаэробных (Bifidobacterium spp.) микроорганизмов, а также микробов, обладающих способностью осуществлять энергетический обмен как в аэробных, так и в анаэробных условиях (Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Klebsiella spp., Corynebacterium xerosis и др.). Наибольшее увеличение количества метаболитов, обнаруженных в культуральной жидкости и являющихся демикрофлоры текторами репродуктивного тракта у пациенток с ИППП, по сравнению со здоровыми, отмечалось у таких микроорганизмов, как Aspergillus flavus.

Таблица 1 Качественный и количественный состав химических метаболитов – маркеров микроорганизмов

Химический маркер (микроорганизм)	Время удерживания, мин	Ион	С, мкг/мл
Декановая кислота (Streptococcus spp.)	4,36	87	0,92
Цис-вакценовая кислота (Lactobacillus spp.)	15,26	87	2,13
Октадеценовый альдегид (Bifidobacterium spp.)	15,80	75, 281	1,17
Антеизотридекановая кислота (S. haemolythicus, S. aureus, S. hominis, S. saprophyticus)	16,49	87	0,07
Изогептадекановая кислота (Staphylococcus epidermidis)	13,60	87	1,41
Кампестерол (микромицеты)	27,87	343	1,15
Антеизогептадекановая кислота (Corynebacterium xerosis)	14,54	86	0,06
Ситостерол-β (микр. грибы)	29,45	96	16,9
Циклогептадекановая кислота (E. coli)	14,34	85	0,06
2-оксимиристиновая кислота (Klebsiella spp.)	14,12	86	0,07
Циклононадекановая кислота (Enterococcus faecalis)	14,87	87	0,63

Химический маркер (микроорганизм)	Время удерживания, мин	Ион	С, мкг/мл
Гептадеценовая кислота (Candida albicans)	13,81	87,25	1,45
Линолевая кислота (Aspergillus flavus)	15,45	92,1	16,7
Оксиизоэйкозановая кислота (Chlamydia rachomatis)	14,1	67	0,05

Содержание их маркера — линолевой кислоты — при ИППП составляло $67 \cdot 10^5$ кл./г, тогда как у здоровых женщин данный метаболит не обнаруживался. Количественные

показатели декановой кислоты — маркера $Streptococcus\ spp.$ — у женщин с ИППП превышали таковые у здоровых в 6,1 раза (табл. 2).

Таблица 2 Уровень метаболитов, являющихся детекторами микроорганизмов, у пациенток с ИППП и у здоровых женщин

Химический маркер (микроорганизм)	При ИППП, ×10 ⁵ кл./г	Здоровые, ×10 ⁵ кл./г
Декановая кислота (Streptococcus spp.)	212	35
Цис-вакценовая кислота (Lactobacillus spp.)	871	967
Октадеценовый альдегид (Bifidobacterium spp.)	371	478
Антеизотридекановая кислота (S. haemolythicus, S. aureus, S. hominis, S. saprophyticus)	35	12
Изогептадекановая кислота (Staphylococcus epidermidis)	56	19
Кампестерол (микромицеты)	136	0
Антеизогептадекановая кислота (Corynebacterium xerosis)	158	79
Оксиизоэйкозановая кислота (Chlamydia trachomatis)	24	3
Циклогептадекановая кислота (E. coli)	49	22
2-оксимиристиновая кислота (Klebsiella spp.)	32	11
Циклононадекановая кислота (Enterococcus faecalis)	87	23
Гептадеценовая кислота (Candida albicans)	225	54
Линолевая кислота (Aspergillus flavus)	67	0
Афлатоксин B1 (Aspergillus flavus)	500	0
Афлатоксин B2 (Aspergillus flavus)	490	0
Афлатоксин M1 (Aspergillus flavus)	475	0
Афлатоксин G1 (Aspergillus flavus)	327	0

Выявленные изменения содержания в исследуемом материале метаболитов, являющихся детекторами микроорганизмов, свидетельствуют о снижении уровня обсемененности репродуктивного тракта у пациенток с ИППП нормальной микрофлорой (Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp.) и значительном увеличении уровня транзиторной биоты (Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Candida spp. и др.). Таким образом, проведен ускоренный (менее двух часов) анализ компонентов микробных клеток и токсических метаболитов микромицетов Aspergillus flavus методом газовой хроматографии по спектру специфических компонентов их мембран или специфическим продуктам пиролиза и гидролиза клеточных препаратов для выявления микотоксинов.

В результате проведенных исследований на основании выявления химических соединений — продуктов метаболизма микромицетов Aspergillus flavus, выделенных из репродуктивного тракта больных ИППП, в культуральных жидкостях идентифицировано четыре потенциально значимых соединения, продуцируемых микромицетами Aspergillus flavus: афлатоксин В1, афлатоксин В2, афлатоксин М1 и афлатоксин G1.

Традиционные пути идентификации микроорганизмов — возбудителей инфекционных заболеваний или гнойно-воспалительных процессов — включают в себя несколько этапов: посев биологического материала на питательные среды, получение чистых (т.е. состоящих из одинаковых микробов) культур, выращивание их на средах обогащения и лишь затем их идентификацию по характеру разрушения тех или иных субстратов. Даже для микроорганизмов, обладающих способностью к быстрому росту, эти этапы исследования занимают не менее 2 сут.

Известно, что в процессе метаболизма микробные клетки производят низшие карбоновые кислоты, причем набор кислот является как бы «визитной карточкой» того или иного микроорганизма. Это способствовало появлению экспресс-метода на основе метода хромато-масс-спектрометрии (ХМС). В основе метода лежит высокоточное определение специфических маркерных молекул, входящих в состав клеточных липидов микроорганизмов.

Применяемые на сегодняшний день методы идентификации микроэкологического статуса организма человека, а также диагностики инфекций имеют определенные ограничения и недостатки. Например, существенным недостатком классического бактериологического исследования, помимо дороговизны и длительности, является невозможность

оценить роль некультивируемых микроорганизмов в инфекционно-воспалительном процессе. Иммуно-серологический метод является непрямым, поскольку выявляет не возбудителя, а иммунный ответ на него, который может иметь индивидуальные вариации. Известные молекулярно-биологические методы при несомненных преимуществах (прямое определение возбудителя, высокие специфичность и чувствительность, универсальность, скорость, возможность диагностики хронических и латентных инфекций) имеют такие серьезные недостатки, как частые ложноположительные результаты и невозможность адекватной количественной оценки.

Из всего вышесказанного вытекает очевидная необходимость надежного количественного экспресс-метода диагностики дисбактериозов и определения возбудителей инфекции. Такими свойствами обладает метод масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ) по селективным ионам, в основе которого лежит высокоточное определение специфических маркерных молекул, входящих в состав клеточных липидов микроорганизмов, а именно жирных кислот. Высокочувствительный и селективный метод газовой хроматографии - масс-спектрометрии позволяет одновременно измерять концентрации более сотни микробных маркеров непосредственно в анализируемом материале: крови, моче, биоптатах и других биологических жидкостях и тканях, а также в небиологических пробах, минуя стадии предварительного посева на питательные среды или использование тестовых биохимических материалов.

В связи с этим детекция потенциально значимых метаболитов аэробных и анаэробных бактерий-ассоциантов биоценоза репродуктивного тракта в культуральной жидкости методом газовой хроматографии представляет интерес для формулирования перспективных задач поиска новых алгоритмов коррекции нарушений репродуктивного здоровья.

Выводы:

1. Исследованы хромато-масс-спектрометрические характеристики (время удерживания и масс-спектры электронного удара) для специфических метаболитов, являющихся детекторами микрофлоры репродуктивного тракта у пациенток с нарушениями метаболизма различной степени тяжести.

- 2. С помощью исследованных характеристик маркеров в культуральной жидкости установлен видовой состав микробиоты репродуктивного тракта обследованных женщин, включающий 16 таксонов микроорганизмов.
- 3. Показана эффективность хроматомасс-спектрометрии, позволяющей в течение 2 ч по содержанию в пробе потенциально значимых метаболитов аэробных и анаэробных бактерий-ассоциантов выявить отличия в микроэкологическом статусе репродуктивного тракта женщин.
- 4. Наибольшее увеличение количества потенциально значимых метаболитов при ИППП, обнаруженных в культуральной жидкости, выявлено у микроскопических грибов Aspergillus flavus.
- 5. Среди выявленных химических веществ микробного происхождения обнаружены четыре потенциально значимых соединения, продуцируемых микромицетами Aspergillus flavus: афлатоксин B1, афлатоксин B2, афлатоксин M1, афлатоксин G1.
- 1. Выявление афлатоксина B_1 у клинических изолятов микромицетов Aspergillus flavus / Н. И. Потатуркина-Нестерова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 4. С. 10.
- 2. Елинов Н. П. Аспергиллезная инфекция; подходы к ее диагностике и лечению / Н. П. Елинов, В. С. Митрофанов, Р. М. Чернопятова // Проблемы медицинской микологии. 2002. Т. 4, N 1. С. 24—27.
- 3. Немова И. С. Изменение микрофлоры кожи рабочих в условиях комбикормового завода

- / И. С. Немова, Н. И. Потатуркина-Нестерова, Н. А. Ильина // Аграрный научный журн. 2006. № 1. С. 29–30.
- 4. *Осипов Г. А.* Сравнительное хроматомасс-спектрометрическое исследование состава химических маркеров микроорганизмов в крови и биоптатах слизистой оболочки кишечника / Г. А. Осипов, А. И. Парфенов, П. О. Богомолов // Российский гастроэнтерологический журн. − 2001. № 1. С. 54–69.
- 5. Осипов Г. А. Хромато-масс-спектрометрическое обнаружение микроорганизмов в анаэробных инфекционных процессах / Г. А. Осипов, А. М. Демина // Вестн. РАМН. 1996. Т. 13, $\mathbb{N} \ 2$. С. 52—59.
- 6. Определение микроэкологического статуса организма человека с использованием метода масс-спектрометрии микробных маркеров / Е. Г. Струкова [и др.] // Съезд аналитиков России и школа молодых ученых «Аналитическая химия новые методы и возможности». М., 2010. С. 285–286.
- 7. Результаты выявления афлатоксина В1 у клинических изолятов *Aspergillus flavus* / А. В. Рыбин [и др.] // Современные наукоемкие технологии. -2011. -№ 1. -C. 47–48.
- 8. Этиологическая структура онихомикозов у больных псориазом / А. В. Рыбин [и др.] // Успехи современного естествознания. 2011. № 1. С. 107–108.
- 9. An experimental model of enteric klebsiellosis / V. M. Bondarenko // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1998. № 1. С. 3–6.
- 10. *Hopkins M. J.* Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles / M. J. Hopkins, R. Sharp, G. T. Macfarlane // Gut Feb. − 2001. − № 48 (2). − P. 198–205.
- 11. *Potaturkina-Nesterova N. I.* The effect of toxins from fungi in the genus aspergillus on the human body / N. I. Potaturkina-Nesterova // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1997. № 6. С. 106–108.

THE IDENTIFICATION OF MICROMYCETES ASPERGILLUS FLAVUS AND ITS TOXIC METABOLITES

N.I. Potaturkina-Nesterova, I.S. Nemova, A.S. Nesterov, S.V. Panteleev, O.Y. Shrol, M.N. Artamonova, A.S. Alekseeva

Ulyanovsk State University

In this scientific paper has been made the detection of reproductive tract microflora in patients with STIs and healthy women with gas chromatography – mass spectrometry. It has been researched that strains Aspergillus flavus which were isolated from female patients, unlike healthy, produced aflatoxins B1, B2, M1, G1.

Keywords: aflatoxins B1, B2, M1, G1, micromycetes Aspergillus flavus, microflora, reproductive tract, STIs.

НОРМАЛЬНАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.217

ИЗМЕНЕНИЕ ВЕНТИЛЯТОРНОГО ОТВЕТА НА ГИПЕРКАПНИЮ ПРИ ЭКЗОГЕННОМ ПОВЫШЕНИИ УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1БЕТА В КРОВИ И ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ*

Г.А. Данилова¹, Н.П. Александрова¹, В.Г. Александров²

¹ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН», г. Санкт-Петербург, ²ФГБОУ ВПО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», г. Санкт-Петербург

В экспериментах на наркотизированных трахеостомированных крысах исследовалось влияние основного провоспалительного цитокина интерлейкина- 1β (ИЛ- 1β) на вентиляторный ответ при действии гиперкапнического стимула. Установлено, что повышение содержания ИЛ- 1β в цереброспинальной жидкости вызывает снижение вентиляторной чувствительности к гиперкапнической стимуляции: наблюдается снижение прироста минутного объема дыхания, дыхательного объема и средней скорости инспираторного потока, отражающей уровень центральной инспираторной активности. Также установлено, что в отличие от церебровентрикулярного введения ИЛ- 1β его внутривенное введение не вызывает ослабления вентиляторной чувствительности к гиперкапнии. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что повышение церебрального уровня провоспалительных цитокинов может оказывать влияние на механизмы центральной хеморецепции.

Ключевые слова: центральная, периферическая хеморецепция, цитокины, внешнее дыхание, гиперкапния.

Введение. Как известно, в основе регуляции дыхания лежат реакции дыхательной системы на изменение газового состава артериальной крови. Общий уровень легочной вентиляции определяется интенсивностью афферентной импульсации, поступающей в дыхательный центр от центральных и периферических хеморецепторов. При этом важнейшая роль отводится центральным хеморецепторам, так как их активация при повышении содержания углекислого газа в артериальной крови вызывает увеличение вентиляции легких, необходимое для удаления избытка СО2 из организма и поддержания газо-

вого гомеостаза. Поэтому при исследовании участия того или иного фактора в регуляции функции дыхания важно знать, как он влияет на центральную хеморецепцию и вентиляторную чувствительность к гиперкапническому стимулу.

В настоящее время известно, что цитокины играют важную роль в нейроиммунных взаимодействиях, участвуя в межклеточной коммуникации в качестве нейромодуляторов, оказывающих прямое или опосредованное действие на клетки центральной нервной системы [4–6, 9]. Это дает основание предполагать участие цитокинов в центральной регуляции различных физиологических функций, в т.ч. и функции дыхания [3].

^{*} Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 15-15-00119.

Участие цитокинов в контроле дыхания подтверждается и результатами иммуногистохимических исследований, которые показали наличие экспрессии цитокинов и их рецепторов в ядре солитарного тракта и вентролатеральном отделе продолговатого мозга, т.е. в тех областях ствола, которые принимают непосредственное участие в управлении дыханием [7, 8, 13]. Кроме того, в последние годы были установлены некоторые экспериментальные факты, которые дают основание для предположений об участии провоспалительных цитокинов в хеморефлекторных механизмах регуляции дыхательной функции.

Значительный подъем церебрального и системного уровней провоспалительных цитокинов происходит при различных видах стресса, увеличении нагрузки на дыхательную систему, травмах головного мозга, инсультах и ишемии [5, 6, 11, 16]. С другой стороны, при таких условиях часто наблюдаются изменение паттерна дыхания, снижение вентиляторной чувствительности к гиперкапнии, развитие патологических типов дыхания (апнейзисы, гаспинги).

В связи с вышеперечисленными фактами актуальным становится исследование возможных последствий увеличенной продукции провоспалительных цитокинов и механизмов их влияния на функцию дыхания. При этом приоритетным направлением является изучение роли цитокинов в механизмах гиперкапнической хеморецепции, так как они лежат в основе регуляции функции дыхания и формирования адаптивных реакций дыхательной системы [2]. К тому же до сих пор нет ясности в вопросе о том, как реализуются респираторные влияния провоспалительных цитокинов, могут ли они участвовать в рефлекторных механизмах регуляции дыхания, оказывать активирующее или угнетающее действие на вентиляционную функцию легких, модифицировать чувствительность дыхательной системы к изменению газового состава крови.

Цель исследования. Анализ изменений вентиляторного ответа и его составляющих на гиперкапническую стимуляцию центральных хеморецепторов возвратным дыханием

гиперкапнически-гипероксической газовой смесью до и после повышения церебрального и системного уровня ИЛ-1βВ с целью определения участия иммунных механизмов в регуляции центральной хеморецепции.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на 16 трахеостомированных спонтанно дышащих крысах-самцах линии Wistar, весом 250–300 г, наркотизированных внутрибрюшинным введением уретана из расчета 1400 мг/кг. Все эксперименты на животных были проведены с соблюдением основных норм и правил биомедицинской этики (European Community Council Directives 86/609/EEC).

В экспериментах применялась пневмотахографическая методика для регистрации объемно-временных параметров внешнего дыхания. При помощи миниатюрной пневмометрической трубки MLT-1L (ADInsruments), обеспечивающей ламинарность воздушного потока, регистрировалась объемная скорость воздушного потока (пневмотахограмма).

По пневмотахограмме измерялась максимальная скорость вдоха, длительность вдоха и выдоха, рассчитывалась частота дыхания (ЧД). Для определения дыхательного объема (ДО) производилось интегрирование пневмотахографической кривой. Минутный объем дыхания (МОД) рассчитывался как произведение величины дыхательного объема на количество дыхательных движений за одну минуту. Средняя скорость инспираторного потока (Vинс), являющаяся косвенным показателем центральной инспираторной активности, рассчитывалась как частное от деления величины дыхательного объема на продолжительность вдоха.

Известно, что полипептиды, которыми являются и цитокины, не проходят через гематоэнцефалический барьер, так как это крупные молекулы. Поэтому эффекты при системном и центральном введении ИЛ могут быть разными. Для того чтобы выяснить, влияет ли наличие барьерных структур на респираторные эффекты интерлейкина, было проведено две серии экспериментов. В одной серии экспериментов вещество вводилось в кровь через бедренную вену, в другой — в це-

реброспинальную жидкость в обход гематоэнцефалического барьера.

В первой серии экспериментов микроинъекции ИЛ-1β производились в правый боковой желудочек головного мозга при помощи шприца Гамильтона. Координаты для введения канюли определялись по стереотаксическому атласу мозга крысы [14] и составляли 0,8 мм каудальнее уровня bregma, 1,5 мм латеральнее средней линии и 3,5-4,0 мм в глубину от поверхности черепа. Введение канюли по данным координатам неоднократно использовалось нами в экспериментах и показало хорошую точность попадания в боковой желудочек мозга [1]. С помощью бормашины рассверливалось трепанационное отверстие, в которое вводилась направляющая канюля, укрепленная на стереотаксической головке. В ходе эксперимента в канюлю погружался микроинъектор, через который в боковой желудочек мозга вводилось 10 мкл раствора, содержащего 500 нг ИЛ-1В, со скоростью 1 мкл/мин.

Во второй серии экспериментов в кровеносную систему через бедренную вену вводилось 500 нг ИЛ-1 β , разведенного в 0,1 мл раствора.

Для оценки вентиляторной чувствительности к гиперкапническому стимулу использовался метод возвратного дыхания [15]. Вентиляторная чувствительность определялась с помощью построения кривых роста вентиляции и ее составляющих при увеличении содержания СО₂ в альвеолярном воздухе. Изменение состава альвеолярного воздуха достигалось дыханием гиперкапническигипероксической газовой смесью. Парциальное давление углекислого газа в альвеолярном воздухе (РетСО2) измерялось при поквадрупольного масс-спектрометра МС 7-100 (ИАП РАН, Санкт-Петербург).

При регистрации вентиляторного ответа на гиперкапническую стимуляцию использовалась азотно-гиперкапнически-гипероксическая смесь (60 % $\rm O_2$ и 7 % $\rm CO_2$ в азоте). Продолжительность проведения пробы с возвратным дыханием составляла 4 мин.

Статистическая обработка данных про-

водилась с помощью однофакторного дисперсионного анализа программными средствами Microsoft Excel. Вычислялась средняя величина регистрируемых параметров и ошибка средней. Различия считались достоверными при уровне вероятности p<0,05.

Результаты и обсуждение. Интравентрикулярное введение ИЛ-1β в цереброспинальную жидкость вызывало увеличение дыхательного объема, минутного объема дыхания, средней скорости инспираторного потока. Достоверные изменения в параметрах дыхания наблюдались через 15–20 мин после введения препарата, достигая максимальных значений на 40-й мин после введения ИЛ-1β.

Увеличение частоты дыхания через 40 мин после интравентрикулярного введения интерлейкина не было статистически значимым. Величина дыхательного объема достоверно возрастала на 13 % через 40 мин действия ИЛ-1β и на 17 % через 60 мин. Вследствие роста глубины дыхания и небольшого увеличения частоты происходило достоверное увеличение минутной вентиляции легких в среднем на 40 %. Средняя скорость инспираторного потока, отражающая величину центральной инспираторной активности, возрастала на 20 % (табл. 1).

Введение интерлейкина в бедренную вену приводило к повышению уровня ИЛ-1β в циркуляторном русле, что вызывало такие же изменения в величине респираторных параметров, как и повышение его церебрального уровня (табл. 1). Увеличение дыхательного объема начиналось через 20 мин после введения ИЛ-1β, становясь статистически значимым через 35-40 мин и превышая фоновый уровень на 36 %, а через 60 мин – уже на 40 %. При этом частота дыхания не возрастала. Достоверное увеличение минутного объема дыхания начиналось через 25 мин после начала введения ИЛ-1В и через 40 мин превышало фоновый уровень в среднем на 23 %. Средняя скорость инспираторного потока в этот период увеличивалась на 20 %. Интравентрикулярное и внутривенное введение физиологического раствора не оказывало влияния на паттерн дыхания.

4,30±0,40*

	Таблица 1
Объемно-временные параметры дыхания	
до и после церебрального и внутривенного введения ИЛ-1β	

 $3,80\pm0,55$

			Your notice debooking and a substance of any other and a substance and a substance of the s						
Церебральное введение ИЛ-1β (n=8)			Внутривенное введение ИЛ-1β (п=8)						
фон	40 мин	60 мин	фон	40 мин	60 мин				
104,0±9,0	126,0±3,7**	131,0±5,4**	117,0±10,6	143,0±12,8**	146,0±12,0**				
1,00±0,05	1,13±0,06*	1,17±0,04*	1,00±0,08	1,36±0,07**	1,40±0,07**				
109,0±6,0	117,0±6,8	118,0±6,4	113,0±7,0	106,0±9,0	105,0±8,0				
	фон 104,0±9,0 1,00±0,05	фон 40 мин 104,0±9,0 126,0±3,7** 1,00±0,05 1,13±0,06*	фон 40 мин 60 мин 104,0±9,0 126,0±3,7** 131,0±5,4** 1,00±0,05 1,13±0,06* 1,17±0,04*	фон 40 мин 60 мин фон 104,0±9,0 126,0±3,7** 131,0±5,4** 117,0±10,6 1,00±0,05 1,13±0,06* 1,17±0,04* 1,00±0,08	фон 40 мин 60 мин фон 40 мин 104,0±9,0 126,0±3,7** 131,0±5,4** 117,0±10,6 143,0±12,8** 1,00±0,05 1,13±0,06* 1,17±0,04* 1,00±0,08 1,36±0,07**				

 $4,50\pm0,19*$

Примечание. Различия по сравнению с исходными данными достоверны при: * - p < 0.05; ** - p < 0.01.

 $4,40\pm0,12*$

При возвратном дыхании по мере постепенного усиления гиперкапнической стимуляции наблюдалось увеличение дыхательного объема, минутного объема дыхания и средней скорости инспираторного потока (показателя центральной инспираторной активности) как до введения вещества, так и после его церебрального введения. Однако под действием ИЛ-1β угол наклона к оси абсцисс линий тренда, характеризующий зависимость между величиной регистрируемых параметров и степенью хеморецепторной стимуляции дыхания, изменялся.

 $3,70\pm0,27$

Vинс, мл/с

На рис. 1 показаны линии тренда, отражающие зависимость между увеличением парциального давления СО2 в альвеолярном газе и увеличением минутного объема дыхания до и после интравентрикулярного и системного введения ИЛ-1В. После введения ИЛ-1β в цереброспинальную жидкость угол наклона вентиляторной кривой к оси абсцисс снижается, что свидетельствует об уменьшении вентиляторной чувствительности к гиперкапнии. Эти изменения наблюдаются через 20 мин, максимально выражены через 40 мин и исчезают к 90-й мин, линии тренда становятся параллельными (рис. 1а). Такие же изменения наблюдались при регистрации ДО и средней скорости инспираторного потока: наклон линий тренда, характеризующих зависимость ДО и скорости инспираторного

потока от напряжения углекислого газа в артериальной крови, снижался после действия ИЛ-1 β .

 $4,20\pm0,36$

Внутривенное введение ИЛ-1β в кровеносное русло не оказывало достоверного влияния на компоненты вентиляторного гиперкапнического ответа, в отличие от повышения церебрального уровня цитокина. Угол наклона линий тренда, характеризующий зависимость МОД от интенсивности гиперкапнического стимула, практически не изменялся (рис. 1б).

Проведение количественных расчетов показало достоверное снижение величины прироста респираторных параметров в ответ на гиперкапническую стимуляцию на фоне действия ИЛ-1β при его центральном введении и отсутствие достоверных изменений этой величины при системном введении ИЛ-1β. Расчет величины прироста регистрируемых параметров при увеличении РетСО2 на 1 мм рт. ст. показал, что через 40 мин после интравентрикулярного введения интерлейкина прирост МОД уменьшался на 47 %, ДО и скорости инспираторного потока - на 40 % по сравнению с фоновыми величинами. При внутривенном введении статистически значимых различий в приростах вентиляторных параметров до и после действия ИЛ-1β обнаружено не было (рис. 2).

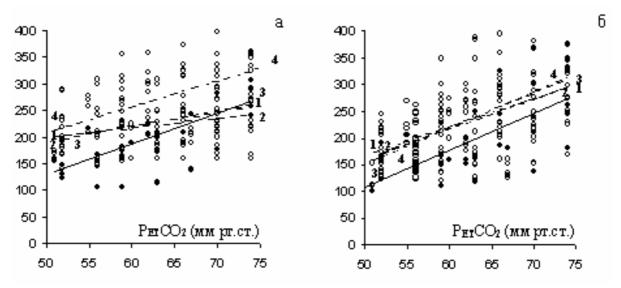


Рис. 1. Изменение МОД при возвратном дыхании гиперкапнической газовой смесью: а) при интравентрикулярном введении; б) при системном введении.

По оси ординат — минутный объем дыхания, мл/мин; по оси абсцисс — парциальное давление CO_2 в альвеолярном газе. Сплошная линия — до введения ИЛ-1 β , линии 1–1, 2–2, 3–3, 4–4 — через 20, 40, 60, 90 мин после введения ИЛ-1 β соответственно

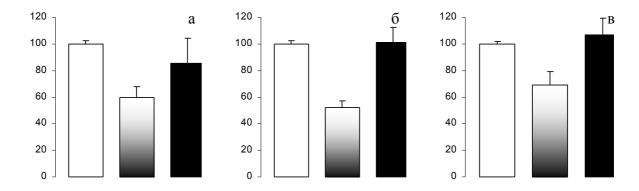


Рис. 2. Влияние ИЛ-1 β на прирост респираторных параметров при увеличении $P_{ET}CO_2$ в альвеолярном газе на 1 мм рт. ст.:

а) средней скорости инспираторного потока; б) минутной вентиляции; в) дыхательного объема.

Светлые столбцы – до введения ИЛ-1β (фон), черно-белые столбцы – после церебрального введения ИЛ-1β, черные столбцы – после системного введения ИЛ-1β. По оси ординат – изменение регистрируемых параметров в процентах по отношению к фону

Полученные данные свидетельствуют о снижении вентиляторной чувствительности к гиперкапнии при повышении содержания ИЛ-1β в цереброспинальной жидкости, что определяется влиянием этого цитокина на механизмы центральной хеморецепции, так как периферические хеморецепторы при дыхании использованной нами гиперкапнически-гипероксической газовой смесью (7 % CO₂, 60 % O₂) не участвуют в формиро-

вании вентиляторных ответов. Это вызвано тем, что большое содержание кислорода в данной дыхательной смеси резко снижает активность периферических хеморецепторов. Известно, что фоновая активность периферических хеморецепторов исчезает при напряжении кислорода в артериальной крови, равном уже 200 мм рт. ст. [12], тогда как в наших экспериментах напряжение кислорода превышало 400 мм рт. ст.

Обнаруженное снижение прироста средней скорости инспираторного потока при гиперкапнической стимуляции на фоне повышенного церебрального уровня ИЛ-1β указывает на ослабление реакции центральной инспираторной активности, что в свою очередь и вызывает снижение прироста ДО и МОД. Это еще раз подтверждает, что ослабление вентиляторной чувствительности к гиперкапнии было связано с влиянием ИЛ-1β на центральные механизмы, участвующие в хеморецепторной регуляции дыхания. Известно, что для формирования центральной инспираторной активности и ее динамики большое значение имеет интенсивность афферентного потока, поступающего от центральных хеморецепторов, локализованных в хемочувствительных зонах вентральной поверхности ствола мозга, к нейронам дорсальной респираторной группы, расположенной в вентролатеральной области ядра одиночного тракта. Импульсы от хеморецепторов активируют расположенный здесь пул α-инспираторных нейронов.

Логично предположить, что обнаруженный нами респираторный эффект интерлейкина мог проявляться либо через его влияние непосредственно на центральные хеморецепторы, снижая их чувствительность к гиперкапническому стимулу, либо через модуляцию синаптического взаимодействия между инспираторными нейронами дыхательного центра. В результате и в том, и в другом случае гиперкапническая стимуляция вызывала меньшую, чем в обычных условиях, активацию α-инспираторных нейронов. Ослабление α-инспираторной активности в свою очередь снижало сократительную активность дыхательных мышц, что и уменьшало прирост дыхательного объема и вентиляции легких в ответ на увеличение гиперкапнической стимуляции.

Полученные нами данные об ингибирующем влиянии провоспалительного цитокина на вентиляторный гиперкапнический ответ косвенно подтверждаются исследованием, проведенным на мышах с мышечной дистрофией, которые имеют ослабленную вентиляторную реакцию на гиперкапнию по сравнению с нормальными мышами. У таких

животных конкурентное устранение провоспалительного цитокина TNF-α (посредством удаления гена для TNF-α) значительно улучшает вентиляторный ответ на гиперкапнию, что указывает на угнетение этого ответа эндогенно продуцируемым TNF-α [18]. Авторы этой статьи связывают угнетение вентиляторного ответа с ухудшением сократимости мышечных волокон диафрагмы, вызванным повреждающим действием провоспалительного цитокина. Наши данные позволяют предположить, что такой эффект мог быть вызван и центральным действием данного цитокина. Оно выражается в том, что эндогенно продуцируемый TNF-α, который является провоспалительным цитокином, очень близким к IL-1β, может угнетать ту часть центрального дыхательного механизма, которая ответственна за хеморецепторную регуляцию дыхания.

Заключение. Результаты данного исследования позволяют сделать выводы об участии основного провоспалительного цитокина ИЛ-1β в хеморецепторных механизмах регуляции дыхания. Ослабление вентиляторной чувствительности к гиперкапнии при повышении церебрального уровня ИЛ-1β свидетельствует о его ингибирующем влиянии либо на центральные хеморецепторы, либо на синаптические взаимодействия между нейронами дыхательного центра. Повышение уровня ИЛ-1β в кровеносном русле не оказывает влияния на гиперкапнический вентиляторный ответ, указывая на то, что гематоэнцефалический барьер препятствует проявлению центрального действия циркулирующих провоспалительных цитокинов.

^{1.} Александрова Н. П. Влияние гамма-аминомасляной кислоты на инспираторно-тормозящий рефлекс Геринга—Брейера / Н. П. Александрова, В. Г. Александров, Т. Г. Иванова // Российский физиологический журн. им. И. М. Сеченова. — 2008. — Т. 94, № 12. — С. 1356—1364.

^{2.} Александрова Н. П. Дыхательные мышцы человека: три уровня управления / Н. П. Александрова, И. С. Бреслав // Физиология человека. — 2009. - T. 35, № 2. - C. 103-111.

^{3.} Александрова Н. П. Цитокины и резистивное дыхание / Н. П. Александрова // Физиология человека. – 2012. – Т. 38, № 2. – С. 119.

- 4. *Мюльберг А. А.* Цитокины как медиаторы нейроиммунных взаимодействий / А. А. Мюльберг, Е. В. Гришина // Успехи физиологических наук. -2006. -T. 37, № 1. -C. 18.
- 5. *Филиппова Л. В.* Интерорецепция и нейроиммунные взаимодействия / Л. В. Филиппова, А. Д. Ноздрачев. – СПб. : Наука, 2007. – 295 с.
- 6. Brain cytokines and chemokines: roles in ischemic injury and pain / M. Minami [et al.] // J. Phar-
- macol. Starain20006striNutloin00of- Reytotkine m RNA induced by systemic administration of interleukin-1beta or tumor necrosis factor alpha / L. Churchill [et al.]
- // Bran Res. 2006. Vol. 1120, № 1. P. 64.
- 8. Cafeteria feeding induces interleukin-1beta mRNA expression in rat liver and brain / M. K. Hansen [et al.] // Am. J. Physiol. 1998. Vol. 274, № 6 (pt. 2). P. 1734–1739.
- 9. Characterization of chemokines and their receptors in the central nervous system: physiopathological impli-cations / A. Bajetto [et al.] // J. Neurcheml 0. 20002kin solar 22. did tally be the rgy restriction in stable chronic obstructive pulmonary disease patients / I. Godoy [et al.] // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 22. P. 920.
- 11. Does systemic inflammation trigger local exercise-induced oxidative stress in COPD? / C. Koechlin [et al.] // Eur. Respir. J. 2004. Vol. 23. P. 538.

- 12. *Hayashi F*. The ventilatory response to hypoxia in the anesthetized rat / F. Hayashi // Pflugers Arch. 1983. Vol. 396, № 2. P. 121–127.
- 13. Nadeau S. Effect of circulation tumor necrosis factor on the neu-ronal activity and expression of the genes encoding the tumor necrosis factor (p55 and p75) in the rat brain: a view from the bloodbrain barrier / S. Nadeau, S. Rivest // Neuroscience. 1999. Vol. 93, N_2 4. P. 1449.
- 14. *Paxinos G.* The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. London : Academic Press, 1982.
- 15. *Rebuck A. S.* Measurement of ventilatory response to CO2 by rebreathing / A. S. Rebuck // Chest. 1976. Vol. 70 (suppl.). P. 118–121.
- 16. Sleep apnoea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hyper-cytokinemia / A. N. Vgontzas [et al.] / J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 1151.
- 17. Vassilakopoulos T. Ventilatory muscle activation and in-flammation: cytokines, reactive oxygen species, and nitric oxide / T. Vassilakopoulos, S. N. Husain // J. Appl. Physiol. 2007. Vol. 102. P. 1688–Ventilatory dysfunction in mdx mice: impact of tumor necrosis factor-alpha deletion / L. E. Gosselin [et al.] // Muscle Nerve. 2003. Vol. 28. –

THE CHANGE IN VENTILATORY RESPONSE ON THE HYPERCAPNIA DURING EXOGENOUS INCREASE IN THE CEREBRAL LEVEL OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKIN IL-1β

P. 336–343.

G.A. Danilova¹, N.P. Aleksandrova¹, V.G. Aleksandrov²

¹Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, ²Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg

In experiments on anesthetized tracheostomized rats the influence of the main proinflammatory cytokine interleukin-1 β (IL-1 β) on the ventilatory hypercapnic response was investigated. During the hypercapnic rebreathing experiments it was obtained that the exogenous elevation of IL-1 β level in the cerebrospinal fluid causes a decrease in sensitivity to hypercapnia: IL-1 β weakens the ventilatory, tidal volume and mean inspiratory flow responses to carbon dioxide. Intravenous administration of IL-1 β did not cause any changes in hypercapnic ventilatory response. The data obtained suggest participation of pro-inflammatory cytokines in mechanisms of central breathing control and central chemoreception.

Keywords: central and peripheral chemoreception, cytokines, external respiration, hypercapnia.

ЭКОЛОГИЯ

УДК 581:633.11

ОСОБЕННОСТИ МОРФОГЕНЕЗА ЯРОВОЙ МЯГКОЙ ПШЕНИЦЫ В КУЛЬТУРЕ *IN VITRO* В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСЛОВИЙ ПРОИЗРАСТАНИЯ

Е.Д. Никитина¹, Л.П. Хлебова²

¹ФГБНУ «Алтайский научно-исследовательский институт сельского хозяйства», г. Барнаул, ²ФГБОУ ВПО «Алтайский государственный университет», г. Барнаул

Изучено влияние условий произрастания 12 сортов яровой мягкой пшеницы на реализацию их морфогенетического потенциала в культуре незрелых зародышей. Установлена достоверная зависимость каллусо-, морфогенеза и регенерации растений от генотипического разнообразия сортов, условий выращивания донорных растений и генотип-средового взаимодействия. Генотипическая специфичность исходного материала является доминирующим фактором, определяющим эффективность всех образовательных процессов in vitro (каллусогенеза – на 38 %, морфогенеза – на 33 %, регенерации растений – на 80 %). Реакция отдельных генотипов на условия выращивания доноров эксплантов специфична. Полевые условия наиболее благоприятны для генотипов с высоким уровнем регенерации, условия зимнее-весенней вегетации в теплице – для сортов с низким регенерационным потенциалом, так как повышают частоту выхода растений в 3,4–13,9 раза.

Ключевые слова: мягкая пшеница, генотип, условия произрастания, незрелые зародыши, каллусогенез, морфогенез, регенерация.

Введение. Феномен тотипотентности соматических растительных клеток позволяет индуцировать морфогенетические процессы в культуре in vitro, в результате которых de почо образуются ткани и органы, способные формировать целый организм [5]. Известно, что морфогенез является одним из наиболее сложных и трудно регулируемых событий в культуре ткани, особенно для семейства Gramineae. Результаты многих исследований [2, 21], а также данные наших экспериментов [3, 11, 13, 14] продемонстрировали несомненную генотипическую обусловленность данного процесса. Установлена зависимость способности к реализации генетических потенций от дифференцировки клеток экспланта. У пшеницы наилучшие результаты получены при использовании 14-17-дневных незрелых зародышей [1, 6, 7, 16]. Кроме того, реализацию морфогенетических возможностей клеточных культур определяют условия выращивания *in vitro* [8–10, 12, 15, 17, 22].

Из вышеизложенного следует, что одним из направлений исследовательской активности остается поиск факторов, обеспечивающих формирование морфогенного каллуса и последующую успешную регенерацию из него растений.

Если для культуры пыльников злаков однозначно установлено, что условия роста донорных растений существенно влияют на способность к андрогенезу, причем максимальный выход эмбриогенных структур наблюдается при выращивании исходного материала в полевую вегетацию [4, 20], то в отношении культуры незрелых зародышей нет однозначного мнения. Так, например, С. Меддок и соавт. не обнаружили различий между каллусогенной способностью незрелых зародышей пшеницы, сформировавшихся в разных условиях [21]. Другие исследователи показали незначительное различие эмбриогенного потенциала каллусных культур в зависимости от физиологического состояния исходных растений [18]. Экспланты одних генотипов демонстрировали сходную реакцию на культивирование *in vitro*, несмотря на различающиеся условия выращивания родительских форм, в то время как другие сорта продуцировали больше эмбриогенного каллуса при пассировании материала, выращенного в теплице. Таким образом, приведенные сведения не дают четкого представления о влиянии условий произрастания исходных сортов злаков на изменчивость морфогенетических процессов в культуре незрелых зародышей.

Цель исследования. Изучить возможности морфогенетического потенциала каллусных культур сортов T. aestivum в зависимости от условий роста и развития растений — доноров эксплантов.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили 12 сортов яровой мягкой пшеницы различного эколого-географического происхождения: Алтайская 81, Алтайская 50, Алтайская 88, Целинная 20, Скала, Зарница, Жница, Тулунская 10, Ботаническая 2, Спектр, Россиянка (Россия), Leones (Аргентина). Растения-доноры выращивали в селекционных теплицах арочного типа и в полевых условиях.

Тепличная вегетация продолжалась с января по май. Среднемесячная температура варьировала в пределах 21,0–24,9 °С. На протяжении февраля, марта, апреля и мая освещенность постепенно возрастала, равняясь 14,5; 17,8; 19,1 и 22,0 клк соответственно. Досвечивание в теплице производилось лампами ДМЗ-3000, что повышало уровень естественной освещенности на 10 клк.

Освещенность в полевых условиях в ясные солнечные дни превышала 50 клк, в пасмурную погоду составляла 10–14 клк. Среднемесячная температура в мае, июне, июле и августе была равна 12,7; 19,0; 21,5 и 16,5 °C соответственно.

Для индукции каллуса использовали незрелые зародыши размером 1,3–1,5 мм, которые пассировали на среду Линсмайера—Скуга (RM-64) [19], содержащую 0,8 % агара, 3,0 % сахарозы, 2 мг/л 2,4-Д. Клеточные культуры выращивали в темноте при температуре 26±1 °C, пересаживая каждые 30–35 дней на

дифференцирующую среду с гормональным составом: 0,5 мг/л 2,4-Д и 0,5 мг/л кинетина. Выявленные зоны морфогенеза переносили на среду для регенерации, содержащую 0,2 мг/л индолилуксусной кислоты. Проростки, достигшие 5-7 см, высаживали в сосуды с почвой и доращивали до созревания в климатической камере при температуре 12 °C ночью и 17 °C днем с 16-часовым фотопериодом. Эксперимент выполнен в 4 повторениях по 60 зародышей на генотип. В ходе исследования определяли следующие показатели: число каллусов на эксплант (каллусогенез), число морфогенных клеточных линий на каллус (морфогенез), число регенерантов на морфогенный каллус (частота регенерации).

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ ВИУА.

Результаты и обсуждение. Результаты тестирования сортов T. aestivum показали, что в полевую вегетацию средняя частота индукции клеточных линий (каллусогенез) составила 91,7 %, варьируя от 76,6 (Жница) до 100,0 % (Целинная 20, Алтайская 88, Россиянка) (табл. 1).

При выращивании донорных растений в условиях зимне-весенней вегетации в теплице средний результат оказался несколько ниже – 87,6 %. Пределы изменчивости составили от 72,9 (Ботаническая 2) до 97,6 % (Скала). Однако реакция сортов на условия выращивания неоднозначна. Для одних (Скала, Спектр, Жница, Зарница) лучшими являются условия закрытого грунта, в то время как другие индуцируют клеточные линии значительно эффективнее от донорных сортов полевой вегетации.

Дисперсионный анализ полученных данных показал, что изменчивость каллусогенеза статистически значимо определяется разнообразием генотипов, условий произрастания растений-доноров и их взаимодействием (табл. 2).

Морфогенез в среднем по всем сортам эффективнее реализовался у эксплантов мягкой пшеницы летнего периода развития, достигнув 65,7 %. Размах изменчивости по признаку составил от 28,4 (*Тулунская 10*) до 91,2 % (*Leones*). Средняя частота формирова-

ния морфогенных каллусов в тепличную вегетацию оказалась несколько ниже -55,7%, варьируя от 43,8 (*Ботаническая 2*) до 76,7% (*Скала*). Условия выращивания исходных

растений в теплице снижали морфогенетические возможности каллусных тканей большинства генотипов, за исключением сортов *Тулунская* 10, Зарница и Алтайская 88.

Tаблица 1 Реакция сортов яровой мягкой пшеницы, выращенных в различных условиях, на культивирование *in vitro*

Сорт	Каллусо	генез, %	Морфогенез, %		Частота регенерации растений, %	
Сорт	1	2	1	2	1	2
Скала	81,8	97,6	88,9	76,7	356,3	275,8
Спектр	84,8	96,8	78,6	53,3	402,3	140,0
Ботаническая 2	97,6	72,9	73,7	43,8	94,3	115,4
Leones	95,3	81,8	91,2	52,2	146,2	49,4
Тулунская 10	92,7	76,3	28,4	53,6	157,1	155,6
Целинная 20	100,0	88,0	75,2	46,6	23,5	17,1
Жница	76,6	81,6	63,9	45,0	117,4	83,3
Зарница	86,0	95,3	43,2	68,3	29,7	46,4
Алтайская 81	98,4	88,8	52,6	50,6	6,6	22,7
Алтайская 50	86,6	86,4	69,0	53,7	3,6	30,8
Алтайская 88	100,0	94,5	56,1	60,5	3,3	23,1
Россиянка	100,0	91,0	67,9	64,0	1,8	25,0
Среднее значение	91,7	87,6	65,7	55,7	111,8	81,3

Примечание. 1 – полевая вегетация; 2 – зимне-весенняя вегетация в теплице.

Данные дисперсионного анализа подтверждают достоверность наблюдаемых различий по признаку «морфогенез» как по генотипам, так и по условиям роста и развития исходных сортов, а также по их взаимодействию (табл. 2).

Tаблица 2 Влияние генотипов и условий произрастания исходного материала на процессы культивирования незрелых зародышей яровой мягкой пшеницы

Источник вариации	F_{Φ}			
источник вариации	Каллусогенез	Морфогенез	Регенерация растений	
Генотипы	4,5**	6,7*	50,8*	
Условия	5,3**	20,6*	6,6**	
Взаимодействие «генотип – условия»	3,1*	5,8*	6,0*	

Примечание. F_{φ} – фактическое значение F-критерия по фактору; *, ** – достоверно при 1 и 5 % уровне значимости соответственно.

Регенерационные процессы в среднем по генотипам активнее протекали в клеточных культурах, полученных из эксплантов летней вегетации. Частота регенерации оказалась равной 111,8 %, в условиях теплицы она составила 81,3 % (табл. 1). Однако реакция изученных образцов была неоднозначной и определялась физиологическим состоянием донорных растений. Условия открытого грунта оказали благоприятное воздействие на реализацию регенерационного потенциала одних сортов (Скала, Leones, Спектр, Целинная 20, Жница) и снижали выход растений-регенерантов у остальных генотипов. Следует отметить, что сорта с низкой регенерационной активностью значительно повышали ее при использовании условий теплицы для выращивания доноров эксплантов. В результате частота выхода регенерантов у сортов Алтайская 81, Алтайская 50, Алтайская 88 и Россиянка возросла в 3,4; 8,6; 7,0 и 13,9 раза соответственно. Указанные сорта обнаружили низкий выход регенерантов (от эксплантов, выращиваемых в поле), несмотря на относительно высокую долю морфогенных каллусов (52,6–69,0 %). Это объясняется тем, что большинство морфогенных клеточных линий развивались по пути ризогенеза, что исключило формирование *in vitro* полноценных растений. Следовательно, условия развития зародышей (будущих эксплантов) *ex vivo* в зимне-весеннюю вегетацию в теплице способствовали в дальнейшем индукции эмбриоидогенеза и гемморизогенеза после введения их в культуру. Это привело к столь существенному изменению направления морфогенеза и многократно повысило выход растений-регенерантов.

Результаты дисперсионного анализа подтвердили статистически значимое влияние на признак «регенерация растений» всех источников вариации (табл. 2). Сравнивая доли вклада генотипического разнообразия и условий в образовательные процессы при культивировании незрелых зародышей пшеницы, мы видим, что каллусо-, морфогенез и регенерация растений определяются в большей степени генотипом и взаимодействием «генотип – условия» (рис. 1).

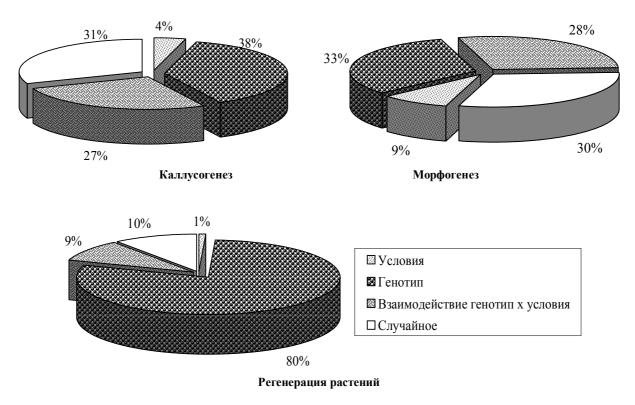


Рис. 1. Вклад источников вариации в общую изменчивость образовательных процессов в культуре незрелых зародышей яровой мягкой пшеницы

Анализ данных по влиянию условий выращивания растений — доноров эксплантов свидетельствует о постоянном, но низком вкладе этого фактора в изменчивость различных культуральных процессов. Количественная оценка влияния данного фактора в зависимости от стадии развития культуры варыровала от 1 до 9 %. Тем не менее полевые условия способствовали увеличению средних значений всех изучаемых процессов в культуре незрелых зародышей: каллусогенез повысился на 4,1 %, морфогенез — на 10,0 % и регенерация растений — на 30,5 %.

Следует также принять во внимание, что генотип-средовое взаимодействие существенно для всех изученных признаков. Его вклад в наблюдаемую изменчивость каллусо-, морфогенеза и регенерацию растений составила 27, 28 и 9 % соответственно. Различные генотипы, подвергнутые одинаковому изменению условий среды, реагировали на него по-разному.

Заключение. Таким образом, различные образовательные процессы в культуре незрелых зародышей пшеницы в большей мере зависят от наследственности сортов и лишь в некоторой степени — от комплекса факторов среды, в которых эти сорта произрастают. Реакция отдельных генотипов на условия выращивания доноров эксплантов специфична. Полевые условия наиболее благоприятны для генотипов с высоким уровнем регенерации, условия зимнее-весенней вегетации в теплице — для сортов с низким регенерационным потенциалом.

- 1. *Батыгина Т. Б.* Прикладные аспекты эмбриологии. Автономность зародыша и эмбриокультура цветковых растений / Т. Б. Батыгина, В. Е. Васильева // Ботанический журн. -1987. Т. 72, № 2. С. 155-161.
- 2. *Гапоненко А. К.* Регенерация растений различных генотипов пшеницы *Triticum aestivum* L. in vitro / А. К. Гапоненко, М. А. Мунтян // Доклады АН СССР. 1984. Т. 278, N 5. С. 12–31.
- 3. *Григорьева Л. П.* Скрининг сортов пшеницы по способности к морфогенезу в культуре незрелых зародышей in vitro / Л. П. Григорьева, И. А. Шлецер // Известия Алтайского гос. ун-та. $2006. N \ge 3$ (51). С. 64—66.

- 4. Дьячук Т. В. Культура пыльников пшеницы и ее использование в селекции / Т. В. Дьячук, П. А. Дьячук // Биология культивируемых клеток и биотехнология : Международная конференция. Новосибирск, 1988. С. 207–208.
- 5. *Ежова Т. А.* Генетический контроль тотипотентности растительных клеток в культуре in vitro / Т. А. Ежова // Онтогенез. 2003. Т. 34, $N_{\rm P}$ 4. С. 245—252.
- 6. *Круглова Н. Н.* Незрелый зародыш пшеницы как морфогенетический компетентный эксплант / Н. Н. Круглова, А. А. Катасонова // Физиология и биохимия растений. 2009. Т. 41, N 2. Р. 124—131.
- 7. *Круглова Н. Н.* Периодизация эмбриогенеза пшеницы как методологический аспект биотехнологических разработок / Н. Н. Круглова // Известия Уфимского научного центра РАН. 2012. 20. 2012.
- 8. *Никитина Е. Д*. Влияние температуры и освещения на прямое прорастание незрелых зародышей *Triticum aestivum* L. в культуре in vitro / Е. Д. Никитина, Л. П. Хлебова // Известия Алтайского гос. ун-та. -2014. -№ 3-1 (83). C. 46-50.
- 9. Никитина Е. Д. Влияние фитогормонов на морфогенез и регенерацию растений каллусных тканей *Triticum aestivum* / Е. Д. Никитина // Генетика. -1994. -№ 30 (прил.). C. 109-110.
- 10. Никитина Е. Д. Разработка отдельных элементов технологии клеточной селекции яровой пшеницы на устойчивость к абиотическим стрессам / Е. Д. Никитина, Л. П. Хлебова, О. В. Ерещенко // Известия Алтайского гос. ун-та. -2014. Т. 2, № 3 (79). С. 50–54.
- 11. Никитина Е. Д. Роль генотипа в реализации морфогенетических процессов в культуре незрелых зародышей у *Triticum aestivum* L. / Е. Д. Никитина // Сибирский вестн. сельскохозяйственной науки. -2004. № 2(152). -C.32–34.
- 12. Никитина Е. Д. Роль физических факторов в реализации морфогенетического потенциала клеточных культур *Т. aestivum* / Е. Д. Никитина // Новые методы биотехнологии растений: материалы II Российского симпозиума. Пущино: Пущинский НЦ, 1993. С. 159.
- 13. Никитина Е. Д. Создание источников устойчивости яровой пшеницы к воздействию никеля методами клеточной селекции *in vitro* / Е. Д. Никитина, Л. П. Хлебова, Г. Г. Соколова // Известия Алтайского гос. ун-та. -2013. -№ 3-1 (79). -C. 088-090.
- 14. Создание стрессоустойчивого материала яровой мягкой пшеницы с использованием клеточной селекции *in vitro* / Е. Д. Никитина [и др.] // Известия Алтайского гос. ун-та. -2013. -№ 3-2 (79). -C. 95-98.
- 15. *Суханов Н. П.* Условия получения каллуса и регенерантов в культуре незрелых зародышей пшеницы / Н. П. Суханов, Н. Д. Папазян // Апо-

миксис и цитоэмбриология растений. — 1983. — N_{2} 5. — С. 124—128.

- $16.\, X$ амула $\Pi.\, B.\,$ Влияние генотипа и размера зародыша мягкой пшеницы на частоту каллусообразования / $\Pi.\,$ В. Хамула, В. Д. Солодовниченко, $\Pi.\,$ В. Базько // Селекционно-генетические аспекты повышения продуктивности зерновых культур. Мироновка, 1987.-C.45-48.
- 17. Effect of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and NaCl on the establishment of callus and plant regeneration in durum and bread wheat / A. Pellegrineschi [et al.] // Plant Cell, Tissue, Organ Culture. 2004. Vol. 77, N 3. P. 245–250.
- 18. Identification of callus types for long-term maintenance and regeneration from commercial cultivars of wheat (*Triticum aestivum* L.) / F. E. Redway [et al.] // TAG. -1990. № 79. P. 609–617.

- 19. *Linsmaier E*. Organic growth factor reqularments of tobacco tissue culture / E. Linsmaier, F. Skoog // Physiol. Plant. 1965. Vol. 18, № 1. P. 100–127.
- 20. Ouyang J. W. Induction of pollen plants in *Triticum aestivum* / J. W. Ouyang // Haploids of higher plants *in vitro*. Springer-Verlag; Berlin; Heidelberg; New York, 1986. P. 26–41.
- 21. Plant regeneration from cultured immature embryos and inflorescences of 25 cultivars of wheat (*T. aestivum*) / S. E. Maddock [et al.] // J. Exp. Bot. 1983. Vol. 34, № 144. P. 915–926.
- 22. Przetakiewicz A. The effect of auxin on plant regeneration of wheat, barley and Triticale / A. Przetakiewicz, W. Orczyk, A. Nadolska-Orczyk // Plant Cell, Tissue and Organ Culture. 2003. Vol. 73, № 3. P. 245–256.

MORPHOGENESIS FEATURES OF SPRING WHEAT IN VITRO CULTURE DEPENDING ON GROWING CONDITIONS

E.D. Nikitina¹, L.P Khlebova²

¹Altai Research Institute of Agriculture, Barnaul, ²Altai State University, Barnaul

The effect of growth conditions in 12 spring wheat varieties upon the realization of their morphogenetic potential in the immature embryos culture has been studied. A significant dependence of callus formation, morphogenesis and plant regeneration upon the genotypic diversity of varieties, growing conditions of donor plants and genotype-environment interaction has been stated. Genotypic specificity of the initial material was a dominant factor in determining the effectiveness of all processes in vitro (callus formation by 38 %, morphogenesis by 33 %, plant regeneration by 80 %). The reactions of genotypes on growth conditions of donor explants were specific. Field conditions were the most favorable for genotypes with a high regeneration level, the conditions of the winter-spring vegetation in the greenhouse were the best for varieties with a low regenerative potential. The increasing the output of plants in 3,4–13,9 times were obtained.

Keywords: spring wheat, genotype, growth conditions, immature embryos, callus formation, morphogenesis, regeneration.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФЛЕБОЛОГИЯ



Уважаемый читатель «Ульяновского медико-биологического журнала»!

Этой публикацией мы открываем новый раздел журнала, посвященный проблемам клинической флебологии. В течение многих лет изучение венозной патологии является одним из основных научных направлений кафедры неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры. Необходимость поддержания и дальнейшего развития данного направления обусловлена тем, что на сегодняшний день нет ни одного известного заболевания, в развитии которого не

принимала бы участие венозная система. Учитывая важность проблемы, с целью объединения врачей самых разных специальностей Ульяновским государственным университетом создано Научное общество клинических флебологов, информацию о деятельности которого Вы можете получить на сайте nexus.ulsu.ru.

В данном разделе мы предлагаем рассмотрение и обсуждение широкого спектра вопросов и проблем, касающихся профилактики венозных заболеваний, использования новых технологий в их ранней диагностике, в выявлении молекулярных основ и патофизиологических механизмов развития, а также использования в лечении генных, клеточных, ядерных технологий и новых направлений фармакотерапии.

Мы приглашаем к сотрудничеству врачей, занимающихся проблемами венозной патологии в самых различных ее проявлениях. Будем рады получить Ваши работы для публикации в журнале в виде лекций, обзоров, научных статей, описания клинических случаев. Желаем Вам успеха в Вашей деятельности!

Президент Научного общества клинических флебологов д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры Ульяновского государственного университета Белова Людмила Анатольевна

УДК 611.14(091)+616.1

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ВЕНОЗНОЙ СИСТЕМЫ

Л.А. Белова, В.В. Машин

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»

Вопрос о строении, функциях и роли венозной системы в норме и патологии интересовал врачей и анатомов с древних времен. До наших дней дошло большое количество трудов античных и средневековых ученых, посвященных исследованию закономерностей движения крови в организме человека и животных. Актуальность данной проблемы чрезвычайно высока и в наши дни. Последнее десятилетие медицинской науки ознаменовано пристальным вниманием исследователей к роли нарушений венозной гемодинамики в развитии заболеваний различных органов и систем организма. Это является абсолютно обоснованным, если учесть тот факт, что вены составляют 85 % объема сосудистого русла, следовательно, даже незначительное нарушение венозной гемодинамики имеет яркое проявление в клинической картине любой патологии. Огромное внимание уделяется изучению особенностей строения цереброспинальной венозной системы и исследованию патогенеза неврологических заболеваний, развившихся вследствие нарушений венозной гемодинамики.

Ключевые слова: вены, цереброспинальная венозная система, венозная гемодинамика, неврологические заболевания.

All we know is still infinitely less than all that remains unknown.

William Harvey

Вопрос об участии нарушений венозной гемодинамики в развитии различных неврологических расстройств в настоящее время широко изучается во всем мире. Считается, что одной из причин этого является особенность венозной архитектуры.

Отток крови от головного мозга осуществляется по системе яремных вен и по позвоночному венозному сплетению. Позвоночное венозное сплетение является частью цереброспинальной венозной системы.

Цереброспинальная венозная система (англ. cerebrospinal venous system, CSVS) представляет собой уникальную венозную сеть большой емкости, движение крови в которой, благодаря отсутствию клапанов, осуществляется в двух направлениях. Она состоит из двух венозных систем, связанных богатой сетью анастомозов в субокципитальной области: церебральной венозной системы и позвоночной венозной системы (англ. vertebral venous system, VVS).

Церебральная венозная система включает в себя корковые вены, синусы твердой мозговой оболочки, кавернозные синусы и глазные вены; позвоночная венозная система — позвоночные венозные сплетения, расположенные по всей длине позвоночника. Каудально CSVS свободно сообщается с крестцовыми венами, венами малого таза и венозным сплетением предстательной железы.

Основными функциями CSVS являются регуляция внутричерепного давления при изменении положения тела, обеспечение венозного оттока из головного мозга, поддержание температурного гомеостаза мозга. В то же время CSVS представляет собой прямой сосудистый путь распространения метастазов опухоли, инфекционных агентов или эмболов.

С древних времен врачей и анатомов интересовал вопрос о движении крови в организме человека и животных.

Древнегреческий ученый Aristotel (384—322 до н.э.) на основании наблюдений за наступлением смерти после остановки сердца сделал вывод, что сердце содержит воздух (так называемую пневму — таинственный носитель душевных процессов, проникающий в

материю и оживляющий ее), распространяющийся по артериям.

Древнеримский врач Claudius Galenus (131-201 до н.э.) доказал, что в артериях течет кровь, а не воздух, но кровь наделена пневмой. Кровь в артериях Galenus находил только у живых животных, вследствие чего создал теорию о зарождении крови в печени из пищи и распределении ее через полые вены по венам нижней части тела, слепо заканчивающимся в органах. Согласно его теории, по сосудам кровь движется приливами: вперед-назад. Верхние части тела получают кровь из правого предсердия. Между правым и левым желудочками есть сообщение через стенки: в книге «О назначении частей человеческого тела» он привел сведения об овальном отверстии в сердце.

Первые крупные открытия, касающиеся циркуляция крови, сделал один из выдающихся ученых эпохи Возрождения, итальянский врач, естествоиспытатель и философ Andrea Cesalpino (1519–1603). В своей книге «Перипатические рассуждения» (1571) он дал правильное описание малого круга кровообращения и заявил, что сердце, а не печень является центром движения крови, а система кровообращения является круглой и однонаправленной: полые вены — сердце — аорта.

В последующем английский врач, основоположник физиологии и эмбриологии William Harvey (1578–1657) продолжил развитие теории Andrea Cesalpino и подтвердил ее соответствующими опытами. В 1628 г. во Франкфурте был опубликован труд Harvey «Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных». В нём он сформулировал теорию кровообращения и привел экспериментальные доказательства в ее пользу. Измерив величину систолического объема, частоту сокращений сердца и общее количество крови в теле овцы, Harvey доказал, что за 2 мин вся кровь должна пройти через сердце, а в течение 30 мин через него проходит количество крови, равное весу животного. Отсюда следовало, что, вопреки утверждениям Claudius Galenus о поступлении к сердцу все новых и новых порций крови от вырабатывающих ее органов, кровь возвращается к сердцу по замкнутому циклу:

«Кровь в организме животного движется по кругу непрерывно». Он описал роль венозных клапанов, обеспечивающих однонаправленность потока крови в системе полых вен — к сердцу, и роль капилляров, обеспечивающих замкнутость цикла путем соединения артерий и вен.

Первые упоминания об интракраниальной и позвоночной венозной системах появились в научных трудах в XVI в., но анатомическая связь между ними впервые была описана в 1819 г. французским врачом Gilbert Breschet, позже ставшим профессором медицинского факультета в Парижском университете. Вгеschet точно изобразил в рисунках и описал анастомозы между этими системами.

Тем не менее значимость и физиология этого венозного комплекса оставались неясными еще более века, до публикации основной работы профессора анатомии в Пенсильвании Oscar Batson [3]. В серии экспериментов на живых обезьянах и при вскрытиях человеческих трупов Batson продемонстрировал единство CSVS от области таза до черепа и установил, что CSVS является прямым сосудистым путем для распространения метастазов рака, инфекции, эмболов от органов таза или от позвоночника к мозгу. Прежде всего Batson отмечал роль CSVS в распространении метастазов рака предстательной железы в позвоночник. Эта работа получила столь широкое признание, что позвоночную венозную систему часто называют Batson plexus. Кроме того, Batson посредством рентгенографических методов установил особенности этой уникальной венозной системы, в т.ч. отсутствие клапанов, что позволяет кровотоку двигаться в двух направлениях [4]. При описании позвоночных венозных сплетений Batson отмечал их параллельное взаимодействие с верхней и нижней полыми венами. В последующем исследования Batson нашли подтверждение во многих работах с использованием ангиографии, ультразвуковых методов исседования, КТ, МР-венографии.

Вопрос о строении, функциях и роли венозной системы в норме и патологии изучается с древних времен, и сегодня он не утратил своей актуальности. Каждое новое открытие приближает нас к правильному пони-

манию неизвестных ранее механизмов патогенеза многих заболеваний, их профилактики и лечения. Врачи любой специальности, в частности неврологи, нейрохирурги, окулисты, хирурги, гинекологи, урологи, онкологи, должны иметь глубокое представление обо всех аспектах венозной системы и уметь успешно применить эти знания в своей работе.

1. Бузескул В. П. Введение в историю Греции. Обзор источников и очерк разработки гречес-

- кой истории в XIX и в начале XX в. / В. П. Бузескул ; вступ. ст. и общ. ред. проф. Э. Д. Фролова. СПб. : Изд. дом «Коло», 2005. 672 с.
- 2. *Василенко В. Х.* На грани античной и новой медицины / В. Х. Василенко // Тер. архив. 1983. Т. 55, № 1. С. 136–139.
- 3. *Batson O. V.* The Function of the Vertebral Veins and their Role in the Spread of Metastasis / O. V. Batson // Annals of Surgery. 1940. Vol. 112 (1). P. 138–149.
- 4. Batson O. V. The Vertebral Vein System: caldwell lecture, 1956 / O. V. Batson // Am. J. Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1957. Vol. 78. P. 195–212.

THE HISTORY OF STUDYING OF CEREBROSPINAL VENOUS SYSTEM

L.A. Belova, V.V. Mashin

Ulyanovsk State University

Question of the structure, functions and role of the venous system in normal and pathological anatomists and physicians interested in ancient times. To have survived a large number of works of ancient and medieval scholars dedicated to the study of patterns of blood flow in humans and animals. The urgency of this problem is extremely high in these days. The last decade was marked by medical science researchers to focus the role of disorders venous hemodynamics in the development of diseases of various organs and body systems. This is absolutely justified if we consider the fact that the veins constitute 85 % of the vascular bed, thus, even a minor violation of venous hemodynamics is a vivid manifestation of the clinical picture of any pathology. Great attention is paid to the study of the structural features of the cerebrospinal venous system and the study of the pathogenesis of neurological diseases, disorders disorers venous hemodynamics.

Keywords: vein, cerebrospinal venous system, venous hemodynamics, neurologic disease.

ЮБИЛЕИ



ГОРБУНОВ

Василий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения УлГУ, заслуженный врач РФ, почетный работник высшего профессионального образования РФ, заслуженный профессор УлГУ, врач-нейрохирург высшей категории

3 декабря 2014 г. исполнилось 65 лет со дня рождения замечательного врача, талантливого организатора здравоохранения, пытливого ученого, замечательного педагога, просто хорошего человека Василия Ивановича Горбунова.

В.И. Горбунов родился в маленьком селе Равнополь Павлодарской области Казахской Республики СССР в простой интеллигентной многодетной семье. Там прошло его раннее детство. Прекрасное воспитание, глубокая

внутренняя порядочность, целеустремленность, твердый дух и упорство - вот качества, переданные ему родителями: матерью - учителем младших классов, отцом - служащим почты. В связи с переездом родителей среднее образование завершал в г. Джамбуле. Со школьных лет Василий Иванович мечтал стать врачом. Окончив в 1966 г. с серебряной медалью среднюю школу, он поступил на лечебный факультет в Семипалатинский государственный медицинский институт. Учеба давалась легко, со студенческих лет увлекался общественной работой, научными исследованиями, ездил в студенческие строительные отряды, был «ленинским» стипендиатом, работал санитаром, а затем медбратом в психоневрологическом отделении.

В 1972 г., получив диплом врачалечебника, работал врачом, заведующим отделением нейрохирургии Семипалатинской областной клинической больницы. Большие организационные способности молодого врача были замечены руководством больницы, и в 1982 г. он назначается на должность заместителя главного врача областной клинической больницы по медицинской части. Именно здесь проявился его талант организатора. Под его руководством в больнице внедрена планомерная работа по анализу эффективности использования коечного фонда, ускорению и улучшению лечебно-диагностического процесса, широкому применению мероприятий по научной организации труда, внедрению новых достижений медицинской науки в практику здравоохранения. Были открыты новые службы: диктофонная, диспетчерская, отделение эндоскопии и гипербарической оксигенации, создан музей истории больницы. Широко стали применяться иммунологические методы диагностики. Полнота догоспитального обследования увеличилась с 73 до 97%, среднегодовая занятость койки составила 344 дня при нормативе 330, а показатель оборота койки вырос с 19 до 24, уменьшилась летальность больных.

Получив достаточную практическую подготовку, ощутив тягу к науке, Василий Иванович Горбунов внимательно анализирует полученные результаты, выступает с докладами, публикует статьи, ведет занятия со студентами медицинского института. Результатом его научных исследований по теме «Прогредиентное течение черепно-мозговой травмы» явилась защита в мае 1990 г. в Специализированном нейрохирургическом совете при НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (г. Москва) кандидатской диссертации.

В декабре 1993 г. В.И. Горбунов переезжает на постоянное место жительства в г. Ульяновск, начинает работать в филиале Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова в г. Ульяновске (с 1995 г. – Ульяновский государственный университет) в должности доцента, заведующего кафедры валеологии, заведующего курсом нейрохирургии. В 1995 г. он избирается на должность заведующего кафедрой общественного здоровья и здравоохранения. Здесь проявилась еще одна грань его таланта - педагога. За период работы зарекомендовал себя опытным организатором, квалифицированным педагогом, пытливым исследователем. Им сформирован коллектив кафедры, произведено полное оснащение преподаваемых курсов учебной, методической литературой, средствами оргтехники, внедрены все учебные дисциплины кафедры. Он читает курсы лекций по общественному здоровью и здравоохранению, истории медицины, экономике здравоохранения, юридическим основам деятельности врача. Участвует в последипломной подготовке врачей, осуществляя руководство клиническими ординаторами, проводя ежегодные учебные циклы по организации здравоохранения с клиническим ординаторами и врачами-интернами, участвует в проведении циклов усовершенствования врачей. Здесь расширяются его научные интересы, продолжается работа над докторской диссертацией. В 2000 г. в Специализированном диссертационном совете при НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (г. Москва) он успешно защищает докторскую диссертацию на тему «Травматическая болезнь головного мозга: периоды течения и иммунопатологические синдромы». В 2008 г. ему присвоено ученое звание профессора.

В.И. Горбунов является автором трех изобретений по вопросам нейротравмы: «Способ прогнозирования осложнений при прогредиентном течении черепно-мозговой травмы», «Способ лечения бактериального осложнения тяжелой закрытой черепно-мозговой травмы», «Способ прогнозирования легочных осложнений в остром периоде черепно-мозговой травмы». Разработанные методы иммунодиагностики позволили прогнозировать осложнения течения черепно-мозговой травмы, особенно тяжелой, и уменьшить летальность пациентов от осложнений на 12,6-14,0 %. Результаты работы изложены в двух главах всероссийского издания «Руководство по черепно-мозговой травме». В.И. Горбунов – соавтор 14 монографий, 415 научных и методических работ, под его руководством защищены 3 кандидатские диссертации и еще 5 готовятся.

С 2002 по 2014 г. работал деканом медицинского факультета Ульяновского государственного университета. В.И. Горбунов активно проводил работу по улучшению материальной базы, укреплению кадрового потенциала факультета. На факультете создана эффективная система довузовского образования по подготовке абитуриентов. Ведется подготовка абитуриентов в 5 специализированных медицинских классах города, ежегодно осуществляются выезды в районы области и Республики Татарстан. Эта работа позволила обеспечить возможность поступления от 71 до 100 % слушателей и поддерживать стабильный нарастающий конкурс поступления на медицинский факультет. Ежегодно по целевому набору поступает 18-20 выпускников сельских школ, в результате каждый пятый обучающийся на медицинском факультете - житель сельских районов области.

Благодаря последовательной политике укомплектованы все кафедры факультета, с 78 до 86 % увеличилось количество преподавателей, имеющих ученую степень. С 2004 г. на факультете успешно функционирует докторский диссертационный совет. За период его деятельности более 120 чел. защитили

кандидатскую и докторскую диссертации. В настоящее время на факультете работают 32 доктора и 68 кандидатов медицинских наук.

При активном участии В.И. Горбунова организован и успешно работает Региональный центр телевизионной медицины, выполняющий образовательную и лечебно-диагностическую функции, издается Ульяновский медико-биологический журнал. На факультете активно ведется научная работа. За последние 5 лет выпущено 30 монографий, опубликовано 2350 научных статей, проведено 17 научных конференций, получено 6 патентов на изобретение, выиграно 26 научных грантов, сформированы 4 научные школы. За последние 2 года созданы Симуляционный и Медико-биологический центры.

Результатом эффективной деятельности медицинского факультета под руководством В.И. Горбунова являлся ежегодный выпуск более 180 врачей, а за 15 лет функционирования медицинского факультета подготовлено более 2500 врачей. Около 75 % выпускников медицинского факультета трудятся в лечебно-профилактических учреждения Ульяновской области.

В.И. Горбунов активно участвует в реформировании системы здравоохранения области, повышении уровня ее эффективности в решении кадровой политики области. При его активном участии проведен анализ кадровой политики в Ульяновской области, подготовлен проект закона «О здравоохранении Ульяновской области», разрабатываются областная целевая программа «Кадры здравоохранения Ульяновской области» и программа «Здоровье». В рамках реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» им подготовлено учебно-методическое пособие для врачей ординаторов и практикующих врачей «Приоритетный национальный проект

«Здоровье» в системе охраны здоровья граждан РФ». В 2007–2012 гг. усилиями группы авторов и В.И. Горбунова проведено исследование влияния экологии на здоровье жителей Ульяновской области, и были впервые выпущены медико-биологические атласы «Здоровье населения Ульяновской области и среда обитания».

В.И. Горбунов является членом Ученого совета университета и Института медицины, экологии и физической культуры, Научно-координационного совета при территориальном органе Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по Ульяновской области, членом Совета Ульяновской национальной медицинской палаты. Он — главный внештатный нейрохирург города, заместитель председателя Областного общества нейрохирургов.

В.И. Горбунов имеет высшую квалификационную категорию, сертификат врачанейрохирурга и организатора здравоохранения, участвует в диагностической и лечебноорганизаторской деятельности лечебно-профилактических учреждений, ведет консультации больных в муниципальном учреждении здравоохранения «Городская поликлиника № 1» г. Ульяновска.

В 1998 г. за хорошую работу В.И. Горбунову объявлена благодарность министра образования РФ, в 2001 г. он награжден нагрудным знаком «Почетный работник высшего профессионального образования РФ», в 2010 г. ему присвоено почетное звание «Заслуженный врач РФ».

Редакционный совет и редакционная коллегия «Ульяновского медико-биологического журнала», коллектив Института медицины, экологии и физической культуры горячо поздравляют Василия Ивановича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и долгих лет творческой жизни.



НАФЕЕВ
Александр Анатольевич,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры инфекционных
и кожно-венерических болезней
Ульяновского государственного университета

Нафеев Александр Анатольевич родился в 1965 г. в сельском районе Ульяновской области.

В 1988 г. с отличием окончил санитарногигиенический факультет Казанского государственного медицинского института и был принят на работу на санитарно-эпидемиологическую станцию Ульяновской области в отдел особо опасных инфекций, где продолжает трудиться в настоящее время.

С первых дней своей трудовой деятельности Александр Анатольевич проявлял повышенный интерес к научным изысканиям, результаты которых вылились в защиту первой среди специалистов санитарно-эпидемиологической службы области кандидатской диссертации (1996 г.), а затем и докторской диссертации по специальности 14.00.30 – эпидемиология (2007 г.).

В 1999 г. А.А. Нафеев по конкурсу был избран на должность старшего преподавателя кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней УлГУ. С 2006 г. занимал должность доцента, а с 2011 г. – профессора кафедры. Сочетание практических навыков с научным пониманием эпидемиологии и других смежных дисциплин позволяет ему на высоком профессиональном уровне читать курс лекций и проводить практические занятия по эпидемиологии.

Александр Анатольевич является организатором областных сертификационных циклов усовершенствования врачей-эпидемиологов, помощников врачей-эпидемиологов, дезинфекторов.

А.А. Нафеев уделяет большое внимание работе в практическом здравоохранении, он проводит совместные научные исследования с ведущими научными институтами РФ по особо опасным, природно-очаговым и зоонозным инфекциям, что способствует своевременной организации необходимых противоэпидемических мероприятий при локализации вспышек в Ульяновской области.

Нафеев Александр Анатольевич – врач высшей категории, секретарь Ульяновского отделения Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. За достигнутые успехи в работе награждён нагрудным знаком «Отличник здравоохранения РФ», почетными грамотами Администрации Ульяновской области, Министерства здравоохранения и Управления Роспотребнадзора по Ульяновской области, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ульяновской области». Является автором более 300 публикаций, 13 учебно-методических работ, соавтором Медико-экологического атласа по природно-очаговым инфекциям и Атласа по геморрагической лихорадке с почечным синдромом по Ульяновской области.

Редакционный совет, редакционная коллегия Ульяновского медико-биологического журнала, коллектив ИМЭиФК поздравляют Александра Анатольевича с днём рождения. Желают ему здоровья, дальнейшего самосовершенствования, профессионального роста, творческого долголетия.



МАШИН
Виктор Владимирович,
доктор медицинских наук, профессор,
зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии,
физиотерапии и лечебной физкультуры
Ульяновского государственного университета

25 апреля 2015 г. отметил свой 60-летний юбилей талантливый преподаватель, грамотный специалист, успешный ученый Виктор Владимирович Машин.

Виктор Владимирович в 1978 г. окончил лечебный факультет Крымского медицинского института по специальности «Лечебное дело». В 1989 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Украинском институте усовершенствования врачей (г. Харьков). В 1994 г. ему присвоено ученое звание доцента кафедры медицинской психологии, неврологии и психиатрии. В 2003 г. им защищена докторская диссертация в ГУ НИИ неврологии РАМН (г. Москва), в 2007 г. Виктору Владимировичу присвоено ученое звание профессора кафедры неврологии.

Стаж научно-педагогический работы в вузах составляет 31 год, в т.ч. в Ульяновском государственном университете — 23 года. С 1992 г. он являлся доцентом кафедры ва-

леологии медицинского факультета филиала МГУ в г. Ульяновске, а с 01.10.1993 переведен на кафедру медицинской психологии, неврологии и психиатрии. С 01.04.2004 он занимал должность профессора кафедры медицинской психологии, неврологии и психиатрии, а в 2005 г. после раздела кафедры стал заведующим кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры.

В.В. Машин проводит научно-исследовательскую работу по проблемам сосудистых заболеваний головного мозга. Им опубликовано 360 научных и учебно-методических трудов, в т.ч. 5 монографий, 18 учебнометодических рекомендаций. Под его руководством защищено 10 кандидатских и 1 докторская диссертация, осуществляется научная работа аспирантов.

Кроме того, под его руководством совместно с ОАО «УКБП» разработан прибор для суточного мониторирования артериального давления. В 2004 г. выигран грант Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере, и в 2010 г. создано ООО «Нейрон» для освоения серийного производства разработанного устройства.

В.В. Машин выступает организатором региональных конференций, конгрессов с международным участием; является инициатором международного курса Nexus Medicus в 2013–2015 гг.

Виктор Владимирович - член проблемной комиссии «Заболевания центральной нервной системы» Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России, президиума правления Всероссийского общества неврологов, правления Всероссийской научной ассоциации исследования артериальной гипертонии им. Г.Ф. Ланга и А.Л. Мясникова, Лицензионного комитета и Общественного совета при Министерстве здравоохранения Ульяновской области, редакционных советов журналов «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» (г. Москва), «Клиническая неврология и реабилитология» (г. Москва), «Альтернативная медицина» (г. Казань) и «Ульяновский медико-биологический журнал» (г. Ульяновск). Он является председателем областного отделения Всероссийского общества неврологов, руководит региональным центром «Инсульт и артериальная гипертония» (филиал Научного центра по изучению инсульта Минздрава России при НЦ неврологии РАМН, г. Москва).

Виктор Владимирович награжден почетными грамотами главы Администрации Ульяновской области, главы г. Ульяновска, Департамента здравоохранения и фармации Администрации Ульяновской области, Министерства образования России и ректора Ульяновского государственного университета. В 2004 г. награжден нагрудным знаком «Почетный работник высшего профессионального образования Российской Федера-

ции», в 2013 г. – памятной медалью «25 лет УлГУ», занесен на доску почета «Лучшие люди Ульяновской области». В 2013 г. совместно с коллективом авторов занял I место во Всероссийском конкурсе на соискание премии им. проф. П.Я. Гапонюка в области сосудистой патологии мозга.

Редакционный совет и редакционная коллегия «Ульяновского медико-биологического журнала», сотрудники кафедры неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры искренне поздравляют Виктора Владимировича с юбилейной датой, желают творческих успехов, здоровья, счастья, семейного благополучия.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абакумова Татьяна Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Управления научных исследований; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: taty-abakumova@yandex.ru.

Александров Вячеслав Георгиевич – доктор биологических наук, профессор кафедры анатомии и физиологии человека и животных; ФГБОУ ВПО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», e-mail: vg_aleks@yahoo.com.

Александрова Нина Павловна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией физиологии дыхания; ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН»; e-mail: n aleks@yahoo.com.

Алексеева Анастасия Сергеевна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: alekseeva nastia88@mail.ru.

Алексеева Анастасия Сергеевна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: junau@yandex.ru.

Антонеева Инна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: aii72@mail.ru.

Артамонова Марина Николаевна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: artamonovamn2013@yandex.ru.

Арутюнян Ншан Овикович – студент 6 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: cagkaf@mail.ru.

Арямкина Ольга Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: AOL56@yandex.ru.

Белова Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и ЛФК; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: labelova@mail.ru.

Бурганова Рамиля Фаридовна – кандидат медицинских наук, заведующая клиникодиагностической лабораторией; ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»; e-mail: ramilafar@mail.ru.

Варганова Дарья Леонидовна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения; ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»; e-mail: datich@ya.ru.

Верушкина Александра Сергеевна — врач-методист, заведующая организационно-методическим отделом; ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» (Перинатальный центр); e-mail: danale.sem@ mail.ru.

Возженникова Галина Витальевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: ozziog@bk.ru.

Воронова Ольга Сергеевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник УНИ; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Baby13.87@mail.ru.

Гимаев Ринат Худзятович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: cagkaff1998@yandex.ru.

Горбунов Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: ozziog@bk.ru.

Данилова Галина Анатольевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физиологии дыхания; ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН»; e-mail: galdanilova@rambler.ru.

Демьяненко Анна Артуровна – аспирант кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: vir-eruditus@yandex.ru

Долгова Динара Ришатовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник УНИ УлГУ, доцент кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: dolgova.dinara@yandex.ru.

Жмырко Екатерина Викторовна – заведующая лабораторией; ООО «Джинэкст»; e-mail: jmirko@testgen.ru.

Золотовский Игорь Олегович – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры квантовой электроники и оптоэлектроники; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Rafzol.14@mail.ru.

Ипастова Ирина Д**митриевна** – аспирант кафедры анатомии, физиологии и гигиены человека; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный педагогический университет»; e-mail: ii@praesens.ru.

Климова Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением отделение гастроэнтерологии; ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница; e-mail: AOL56@yandex.ru.

Лысова Ольга Викторовна – врач-ординатор кафедры акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: qwe456.08@mail.ru.

Макеев Кирилл Юрьевич – студент 6 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: cagkaf@mail.ru.

Мардиханов Алмаз Наилевич – студент 6 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: ozziog@bk.ru.

Машин Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и ЛФК; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: victor_mashin@mail.ru.

Мельникова Наталья Георгиевна – кандидат психологических наук, доцент, лаборатория физиологии и психологии деятельности; Институт горной физиологии Национальной Академии наук Кыргызской Республики; e-mail: ifepv@mail.ru.

Молчанова Жанна Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии; БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; e-mail: hmgmi2006@mail.ru.

Немова Ирина Сергеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: nemova irina@bk.ru.

Нестеров Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: nesterov-alex@mail.ru.

Нестерова Алёна Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: nesterova-alena@mail.ru.

Никитин Алексей Георгиевич – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией генетики; ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр» ФМБА России; e-mail: avialn@gmail.com.

Никитина Елизавета Давыдовна – кандидат сельскохозяйственных наук, старший научный сотрудник, заведующий отделом координации научных исследований и информации; ФГБНУ «Алтайский научно-исследовательский институт сельского хозяйства»; e-mail: aniizis@ab.ru.

Овсянникова Анна Николаевна – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и ЛФК; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: anna-ovs73@mail.ru.

Пантелеев Сергей Викторович — кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и биологической химии; $\Phi\Gamma$ БОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: panteleevsv@sv.ulsu.ru

Попатуркина-Нестерова Наталия Иосифовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: microprofi@gmail.com

Разин Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: razin1975@mail.ru.

Рахимова Регина Ильнуровна — студент 6 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: ozziog@bk.ru.

Рузов Виктор Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: cag-kaf@mail.ru.

Ряженов Василий Вячеславович — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии; ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: ryazhenov@mail.ru.

Саенко Юрий Владимирович — доктор биологических наук, доцент лаборатории молекулярной и клеточной биологии; Научно исследовательский технологический институт им. С.П. Капицы; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: saenkoyv@yandex.ru.

Слесарев Сергей Михайлович – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой биологии, экологии и природопользования; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: sergey sl@mail.ru.

Слесарева Елена Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой морфологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: gistology2@mail.ru.

Солдатова Оксана Александровна – кандидат медицинских наук, соискатель кафедры адаптивной физической культуры и медико-биологических наук; Курский институт социального образования (филиал) РГСУ; e-mail: ilmedv1@yandex.ru.

Тороповский Андрей Николаевич – кандидат медицинских наук, генеральный директор OOO «ТестГен»; e-mail: director@testgen.ru.

Трубникова Лариса Игнатьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: kafaig@mail.ru.

Фролов Андрей Андреевич – аспирант кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Хлебова Любовь Петровна – кандидат биологических наук, доцент кафедры экологии, биохимии и биотехнологии БФ; ФГБОУ ВПО «Алтайский государственный университет»; e-mail: khlebov@bk.ru.

Хохлова Анна Викторовна — студентка 5 курса экологического факультета; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: sergey sl@mail.ru.

Чарышкин Алексей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: charyshkin@yandex.ru

Чынгышпаев Даниял Шамильевич — кандидат медицинских наук; исследовательский центр Международной высшей школы медицины Международного университета Кыргызстана; e-mail: tilek 70@mail.ru.

Шамеева Ольга Валерьевна – аспирант кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: cagkaf@mail.ru.

Шестаков Виталий Викторович – аспирант кафедры биологии, экологии и природопользования; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: sergey sl@mail.ru.

Шроль Ольга Юрьевна – кандидат биологических наук, доцент, декан экологического факультета; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: blatta@mail.ru.

Юдин Александр Николаевич – аспирант кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: san alexandr@mail.ru.

Юдин Александр Николаевич – аспирант кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: san alexandr@mail.ru.

Юрикова Марина Васильевна – врач-терапевт; лечебно-диагностический центр высокоэффективных медицинских технологий «Альтернатива»; e-mail: alternativa.life@yandex.ru.

ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ

ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы в области медицины по следующим направлениям: терапия, хирургия, акушерство и гинекология, онкология и лучевая диагностика, иммунология и эндокринология, педиатрия, фармакология и фармация, неврология, психиатрия и медицинская психология, спортивная медицина и ЛФК, общественное здоровье и здравоохранение. Публикуются материалы в области биологии и экологии по направлениям: морфология, физиология, микробиология, биохимия, зоология, ботаника, биоразнообразие и охрана природы, междисциплинарные исследования в области медицины, биологии и экологии. Публикуются материалы по вопросам профилактики и коррекции здоровья, реабилитации больных и инвалидов, проблемам спорта высших достижений и адаптации к мышечной деятельности.

- 2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.
- 3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.
- 4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).
- 5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.
- 6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСЕЙ

- 1. В редакцию представляются электронная версия материалов и одна распечатка: интервал 1,5, кегль 14, шрифт Times New Roman, на одной стороне листа формата A4, все поля 2,5 см, абзацный отступ (красная строка) 1,27. Отдельно оформляют сведения об авторах.
- 2. Формат публикации Microsoft Office Word 2003. Название файла по фамилии первого автора.
- 3. Объем рукописи с учетом таблиц, иллюстраций, списка литературы не должен превышать 20 страниц для обзорных, теоретических и дискуссионных статей и 15 страниц для прочих материалов. Для хроник, статей, посвященных юбилеям и памятным датам, до 10 страниц. Статьи большего объема печатаются только по согласованию с редакционной коллегией.
- 4. Изложение материалов в статье строится в определенном порядке: краткое введение, методика, результаты исследований и их обсуждение, выводы (или заключение), список литературы.
- 5. Язык публикаций русский. В конце статьи приводят ее название, инициалы и фамилию(и) автора(ов), название учреждения(ий), резюме на английском языке. Перевод (в резюме) должен быть сделан с учетом используемых в англоязычной литературе специальных терминов и правил транслитерации фамилий авторов на английский язык.
- 6. Название статьи должно быть кратким и точно отражать затронутую проблему. Слова названия используются как ключевые в различных информационных системах. Названия организмов целесообразно давать в заголовке по-латински, полностью (род, вид).

ОБЩИЙ ПОРЯДОК РАСПОЛОЖЕНИЯ ЧАСТЕЙ СТАТЬИ

В скобках указаны параметры форматирования.

- 1. УДК (выравнивание по левому краю).
- 2. Название статьи (шрифт полужирный, все буквы прописные, выравнивание по центру).
- 3. Инициалы, фамилия автора (шрифт полужирный, выравнивание по центру).
- 4. Название учреждения (выравнивание по центру).
- 5. Резюме на русском языке (выравнивание по ширине). Объем не более 15 строк.
- 6. Ключевые слова на русском языке (выравнивание по ширине). Не более 10 слов.
 - 7. Текст статьи (выравнивание по ширине).
- 8. Библиографические ссылки оформляются в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.05–2008 (ссылки выносятся в конец статьи со сплошной нумерацией, отсылки приводятся в квадратных скобках в тексте статьи с указанием порядкового номера статьи).

- 9. Благодарности (курсив, выравнивание по ширине), если таковые имеются.
- 10. Список литературы (все буквы прописные, выравнивание по центру).
- 11. Библиографическое описание статьи осуществляется в соответствии с ГОСТ 7.1–2003.
- 12. Название статьи на английском языке (шрифт полужирный, все буквы прописные, выравнивание по центру).
- 13. Инициалы, фамилия автора на английском языке (шрифт полужирный, выравнивание по центру).
- 14. Название учреждения на английском языке (выравнивание по центру).
- 15. Резюме на английском языке (выравнивание по ширине). Приводится перевод резюме, данного на русском языке.
- 16. Ключевые слова на английском языке (выравнивание по ширине).
 - 17. Сведения об авторах (на отдельном листе).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Оформляются на отдельном листе, содержат следующую информацию:

- 1) ФИО (полностью);
- 2) место работы (учебы) (с указанием подразделения);
 - 3) ученая степень;

- 3вание:
- 5) почтовый адрес (с указанием индекса);
- 6) e-mail;
- 7) телефон (для связи).

Следует указать, с каким автором (если их несколько) следует вести переписку.

Рукописи направлять в адрес редакции: 432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42, Ульяновский государственный университет, Институт медицины, экологии и физической культуры, профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8(8422) 27-24-51 (добавочный – 1); e-mail: ulsubook@yandex.ru

Подробно с правилами оформления работ Вы можете ознакомиться на сайте: http://www.ulsu.ru/com/institutes/imephc/ulmedbio/