№ 16 (135) 2012
Выпуск 19

НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1995 г.

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

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ
Белгородского государственного университета
Медицина Фармация

Belgorod State University Scientific bulletin
Medicine Pharmacy

Учредитель:
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

Издатель:
НИУ «БелГУ».
Издательский дом «Белгород»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-21121 от 19 мая 2005 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор

О.Н. Полухин,
и.о. ректора НИУ «БелГУ», доктор политических наук, профессор

Зам. главного редактора

И.С. Константинов,

и.о. проректор по научной и инновационной деятельности НИУ «БелГУ», доктор технических наук, профессор

Ответственные секретари:

В.М. Московкин,
профессор кафедры мировой экономики НИУ «БелГУ», доктор географических наук

О.В. Шевченко
зам. начальника УНИД НИУ «БелГУ», кандидат исторических наук

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ СЕРИИ ЖУРНАЛА

Главный редактор серии
О.А. Ефремова
доктор медицинских наук, профессор (НИУ «БелГУ»)

Заместитель главного редактора
А.А. Должиков
доктор медицинских наук, профессор (НИУ «БелГУ»)

Ответственный секретарь
О.П. Лебедева
кандидат медицинских наук, доцент (НИУ «БелГУ»)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Актуальные аспекты радиационного канцерогенеза: проблема оценки эффектов воздействия «малых» доз ионизирующего излучения. Аналитический обзор. ***Т.П. Голивец, Б.С. Коваленко, Д.В. Волков 5***

Дифференциальная диагностика гипер-IGE-синдрома (синдром Иова) и гипер-IGE-состояний.***К.А. Бочарова, А.Ю. Щербина 14***

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Характеристика системы гемостаза у больных хроническим миелолейкозом на фоне терапии иматинибом. ***Е.А. Гранкина, Ю.В. Шатохин 19***

Маркеры повреждения миокарда и реакции воспаления у больных с аортокоронарным шунтированием. ***О.А. Осипова 22***

Сравнительная оценка влияния инфликсимаба на параметры ремоделирования сосудистого русла у больных с различными клинико-иммунологическими вариантами ревматоидного артрита. ***Л.И. Князева, Н.С. Мещерина 28***

Уровень эндотелина-1, показатели иммунного статуса и ригидности артериального русла у больных на ранних стадиях хронической болезни почек. ***С.В. Свидовская, Л.И. Князева, Н.А. Михайлевская, О.С. Галченкова 34***

Современные клинико-морфологические аспекты гипотиреоза при беременности. ***Т.В. Павлова, Е.С. Малютина, В.А. Петрухин 40***

Профилактическая и иммунокорригирующая эффективность рибосомальных комплексов в профилактике острых респираторных инфекций у студентов. ***К.А. Бочарова, Н.И. Жернакова 44***

Качество жизни детей с болезнями органов дыхания, ассоциированными с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. ***А.С. Иванникова, А.В. Почивалов 47***

Транспозиция яичников при раке шейки матки в процессе комбинированного лечения. ***Ю.С. Сидоренко, О.Е. Левченко, П.А. Крузе 50***

Стандартное лечение в коррекции структурно-функциональных свойств эритроцитов у больных с гестозом. ***Т.И. Мирошниченко, А.А. Конопля, И.Н. Медведева, Е.В. Гаврилюк, Н.А. Быстрова 55***

Индивидуально-психологические факторы риска психических расстройств после прерывания беременности по медицинским показаниям на поздних сроках. ***В.А. Руженков, М.А. Качан 58***

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Алгоритм постановки развёрнутого диагноза ИБС для программы экспертной системы АРМ-Кардиолог. ***В.М. Никитин, О.А. Ефремова, Е.В. Липунова, И.И. Иванов, Д.А. Анохин, О.В. Ермилов, Н.А. Губарева 64***

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ

Опыт организации оказания медицинской помощи детям и подросткам с врожденными пороками сердца в Белгородской области. ***Т.А. Романова, Е.К. Чернявская, В.И. Акиньшин, Н.Б. Фомина, А.В. Романенко, Е.В. Подсвирова 70***

Оккультные убеждения больных шизофренией (результаты медико-социологического исследования). ***О.В.Севостьянов, В.А. Руженков, А.В. Боева 76***

ГЕНЕТИКА

Исследование ассоциаций генетических полиморфизмов факторов некроза опухоли и их рецепторов с формированием сахарного диабета 2 типа. ***О.Н. Белоусова 79***

Члены редколлегии
А.П. Григоренко
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Н.И. Жернакова
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Е.Т. Жилякова
доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
В.Ф. Куликовский
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
В.Д. Луценко
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
О.О. Новиков
доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
В.С. Орлова
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Т.В. Павлова
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
И.П. Парфенов
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
С.П. Пахомов
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
К.И. Прощаев
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Ф.А. Пятакович
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Т.А. Романова
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
И.В. Спичак
доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Б.В. Трифонов
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Ж.Ю. Чефранова
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
М.И. Чурносов
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
А.А. Шапошников
доктор биологических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

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

Подписано в печать 28.09.2012
Формат 60×84/8
Гарнитура Georgia, Impact
Усл. п. л. 23,71
Тираж 1000 экз.
Заказ 293

Подписной индекс в каталоге агентства «Роспечать» – 18078

Оригинал-макет подготовлен и тиражирован в Издательско-полиграфическом комплексе НИУ «БелГУ»
Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Популяционно-генетический анализ распределения полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков у беременных с преэклампсией. ***И.С. Полякова, М.И. Чурносов. Н.А. Демакова 86***
Использование дерматоглифических признаков в определении антропометрических данных мужчин. ***Н.Н. Клак, Н.С. Горбунов, С.Л. Парилов, Ю.А. Шеховцова, А.Н. Русских. А.А. Залевский 91***

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основные пути загрязнения почвы и воды яйцами Taeniarhynchus Saginatus Goeze, 1782 в Кабардино-Балкарской республике. ***Ж.А. Атабиева, А.А. Биттирова. М.М. Сарбашева, М.А. Шихалиева. А.М. Биттиров, М.З. Жекамухова, З.Ф. Максидова. А.М. Биттиров 95***
Особенности эпидемиологического процесса туберкулеза на территории Белгородской области. ***А.А. Башкирев, О.А. Землянский 100***

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Инновации в применении наноструктурных методов для изучения регенерации. ***Л.А. Павлова, А.И. Щоголев, Т.В. Павлова, А.В. Нестеров 104***
Особенности регенерации костной ткани в условиях травмы. ***Л.А. Павлова, Т.В. Павлова, А.В. Нестеров, Д.А. Колесников 108***
Влияние ловастатина и производных 3-оксипиридина на вариабельность сердечного ритма в условиях сочетанных метаболических нарушений. ***А.А. Усанова, А.В. Зорькина, С.В. Тужилкина, О.Е. Зауралов 112***

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Синтез и биологическая активность амидов и эфиров 2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1н-пиразол-4-ил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислоты. ***А.Ю. Кириков, Н.М. Игидов, А.Г. Гольдштейн, В.П. Котегов, Р.Р. Махмудов 119***

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Использование метода тонкослойной хроматографии для определения верапамила гидрохлорида, лизиноприла дигидрата и продуктов их деструкции при совместном присутствии. ***Е.В. Компанцева, А.В. Бабьяк, Л.П. Мыкоц, С.Г. Тираспольская 123***
Определение веществ полифенольной структуры в некоторых растениях Соловецкого архипелага. ***О.Г. Струсовская 128***
Многокритериальная оптимизация поиска растительных объектов и создание новых лекарственных средств на основе современных информационных технологий. ***И.Ю. Митрофанова, А.В. Яницкая, Д.В. Бутенко 132***
Виды рода золотарник (Solidago):значение для медицинской практики, перспективы изучения. ***В.В. Федотова, В.А. Челомбитько 136***
Растения, содержащие подофиллотоксин. ***Р.Р. Мурадханов, Д.А. Коновалов 146***
Место и роль жирных кислот в нутритивной составляющей современного поколения адаптированных смесей. ***А.А. Поздняков, А.М. Поздняков, В.В. Алабовский 152***
Разработка методики количественного определения флавоноидов в траве Пиретрума девичьего и её валидация. ***Д.А. Коновалов, Д.С. Коновалова 156***
Методология определения и противодействия угрозам технико-технологической безопасности в фармации. ***Д.А. Кузнецов 160***
Жирнокислотный состав масла семян подофилла шеститычиночного (PodophyllumhexandrumRoyle). ***С.П. Лукашук 167***
Исследование фенольных соединений будры плющевидной (GlechomahederaceaL.) , выращенной в условиях Северного Кавказа. ***Е.А. Василенко, О.И. Попова 170***
Изучение органических кислот золотарника кавказского (SolidagocaucasicaKem.-Nath.) и черноголовника многобрачного (PoteriumpolygamumWaldst. &Kit.). ***В.В. Федотова, А.В. Охремчук, В.А. Челомбитько 173***
Клинико-экспериментальное исследование эффективности фосфокреатина при ишемии миокарда. ***Н.И. Жернакова, О.В. Ромащенко, Т.В. Горбач, В.А. Зверева, С.Л. Константинов, С.Ю. Плетнёв, Ю.А. Байбакова, В.В. Румбешт 176***

СТОМАТОЛОГИЯ

Химико-реологические характеристики и сравнительная эффективность использования десенситайзера «Минералгап». ***А.А. Копытов, Е.А. Кузьмина, Е.Г. Колобова, Г.В. Храмов, Ю.О. Сорокина, Е.А. Гольняк 182***
Стоматологический статус больных системной красной волчанкой. ***Н.Л. Елькова, О.В. Ларина 188***

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Синдром средней доли легкого у ребенка. ***Т.А. Крючкова, Т.А. Романова, И.В. Гудова 191***

Сведения об авторах ***194***

Информация для авторов ***199***

©Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2012

№ 16 (135) 2012
Issue 19

SCIENTIFICREVIEWINGJOURNAL

Founded in 1995

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

Founder:
Federal state autonomous educational establishment of higher professional education «Belgorod National Research University»

Publisher:
Belgorod National Research University. Publishing house "Belgorod"

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

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

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL

Editor-in-chief
O.N. Poluchin,
Acting Rector of Belgorod National Research University, doctor of political sciences, Professor

Deputy editor-in-chief
I.S. Konstantinov,
Acting Vice-Rector on Scientific and Innovative Work of Belgorod National Research University, Doctor of Technical Sciences, Professor

Assistant Editors
V.M. Moskovkin,
Professor of world economy department BelgorodNationalResearchUniversity, Doctor of geographical sciences

O.V. Shevchenko,
Deputy head of department of scientific and innovative activity of Belgorod National Research University, Candidate of Historical Sciences

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL SERIES

Editor-in-chief of the series
O.A.Efremova
Doctor of medicinesciences, Professor (Belgorod National Research University)

Deputy of chief editor
A.A.Dolzhikov
Doctor of medicine sciences, Professor (Belgorod National Research University)

Responsible secretary
O.P.Lebedeva
Candidate of medicine sciences (Belgorod National Research University)

Members of editorial board
A.P.Grigorenko
Doctor of of medicine sciences, Professor (Belgorod National Research University)
N.I.Zhernakova
Doctor of medicine sciences, Professor (Belgorod National Research University)

E.T.Zhilaykova
Doctor of pharmacysciences, Professor (Belgorod National Research University)

BelgorodStateUniversity Scientificbulletin
MedicinePharmacy

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ
Белгородского государственного университета

Медицина Фармация

CONTENTS

REVIEWS

Actual aspects of radiative carcinogenesis: problem of an assessment of effects of influence of "low" doses of ionizing radiation. Analytical review. ***T.P Golivets, B.S. Kovalenko, D.V. Volkov*** *5*
Differential diagnostics of hyper-IGE-syndrome (Job`s- syndrome) and hyper-IGE-conditions. ***K.A. Bocharova, A.J. Shcherbina*** *14*

CLINICAL MEDICINE

Characteristic of hemostasis in patients with chronic myeloid leukemia during imatinib mesylate treatment.***E.A. Grankina, Y.V. Shatokhin*** *19*
Markers of myocardial damage and inflammatory reaction in patients with coronary artery bypass grafting. ***O.A. Osipova*** *22*
Comparative evaluation of infliximab effect on parameters of vessel wall remodelling in patients with different clinical-immunological variants of rheumatoid arthritis. ***L.I. Knyazeva, N.S. Mesherina*** *28*
Endothelin-1 level, immune status parameters and arterial vasculature rigidity parameters in patients with early stages of chronic kidney disease.
S.V. Svydovskaya, L.I. Knyazeva, N.A. Mychalevskaya, O.S. Galchenkova *34*
Modern clinical and morphological aspects of hypothyroidism in pregnancy.
T.V. Pavlova, E.S. Malutina, V.A. Petrukhin *40*
Prophylactic and immunocorrection efficiency of ribosomal complex in prevention acute respiratory infectionsat students .***K.A. Bocharova, N.I. Zhernakova*** *44*
Quality of life in children with respiratory diseases associated with undifferentiated connective tissue dysplasia.***A.S. Ivannikova, A.V. Pochivalov*** *47*
Transposition of the preserved ovaries during combined treatment for cervical cancer. ***Y.S. Sidorenko, N.E. Levchenko, P.A. Kruze*** *50*
Standard treatmenт in correcrion of structural functional properties of erythrocytes at patients with gestosis.***T.I. Miroshnichenko, A.A. Konoplya, I.N. Medvedeva, E.V. Gavriliouk, N.A. Bystrova*** *55*
Individual psychological factors of risk on mental disorders after termination of pregnancy for medical indications in a late terms.***V.A. Ruzhenkov, M.A. Kachan*** *58*

NEW TECHNOLOGIES

The algorithm of detailed statement for the diagnosis of IHD for expert system program AWS-Cardiologist.***V.M. Nikitin, O.A. Efremova, E.V. Lipunova, I.I. Ivanov, D.A. Anohin, O.V. Ermilov, N.A. Gubareva*** *64*

HEALTH ORGANIZATION AND HEALTH-PRESERVATION

Experience of organization of health care for children with congenital heart diseases in Belgorod area.***T.A. Romanova, E.K. Chernjavskaja, V.I. Akinshin, N.B. Fomina, A.V. Romanenko, E.V. Podsvirova*** *70*
Occult belief of patients with shizophrenia (results of medico-sociological research).***O.V. Sevostyanov, V.A. Ruzhenkov, A.V. Boeva*** *76*

GENETICS

Research of associations of genetic polymorphisms of factors of a necrosis of a tumor and their receptors with formation of diabetes 2 types.
O.N. Belousova *79*
Population genetic analysis of distribution of xenobiotic biotransformation enzymes genes polymorphisms in pregnant women with pre-eclampsia.
I.S. Polyakova, M.I. Churnosov, N.A. Demakova *86*
Use of dermatoglyphic signs in the determination anthropometric data of men.***N.N. Klak, N.S. Gorbunov, S.L. Parylov, Yu.A. Shehovtsova, A.N. Russian, A.A. Zalevsky*** *91*

V.F.Kulikovsky
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

V.D.Lutsenko
Doctor of of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

O.O.Novikov
Doctor of pharmacysciences, Professor
(Belgorod National Research University)

V.S.Orlova
Doctor of of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

T.V.Pavlova
Doctor of of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

I.P.Parfenov
Doctor of of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

S.P.Pachomov
Doctor of of medicine sciences, Professor
(Belgorod State University)

K.I.Proshchaev
Doctor of of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

F.A.Pjatakovich
Doctor of of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

T.A.Romanova
Doctor ofmedicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

I.V.Spichak
Doctor of pharmacy,
Professor (Belgorod National Research University)

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

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

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

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

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

Passed for printing 28.09.2012
Format 60×84/8
Typeface Georgia, Impact
Printer's sheets 23,71
Circulation 1000 copies
Order 293

Subscription reference
in Rospechat' agency catalogue – 18078

Dummy layout is replicated at Belgorod National Research University Publishing house "Belgorod"
Address: 85, Pobedy str., Belgorod, Russia, 308015

EPEDIMIOLOGY

Main routes of soil and water contamination eggs Taeniarhynchus Saginatus Goeze, 1782 in Kabardino-Balkaria. ***Zh.A. Atabieva, A.A. Bittirova, M.M. Sarbasheva, M.A. Shikhaliyeva, A.M. Bittirov, M.Z. Zhekamukhova, Z.F. Maksidova, A.M. Bittirov 95***
Epidemic process features of tuberculosis on the territory of Belgorod region. ***A.A. Bashkirev, O.A. Zemlyanskiy 100***

EXPERIMENTAL MEDICINE

Innovation in the use of nanostructural methods to study regeneration. ***L.A. Pavlova, A.I. Schogolev, T.V. Pavlova, A.V. Nesterov 104***
Characteristics of bone regeneration in injury. ***L.A. Pavlova, T.V. Pavlova, A.V. Nesterov, D.A. Kolesnikov 108***
Effect of lovastatin and 3-oxypyridine derivatives on heart rate variability in combined metabolic disorders. ***A.A. Usanova, A.V. Zorkina, S.V. Tuzhilkina, O.E. Zauralov 112***

BIOLOGICAL CHEMISTRY

Synthesisandbiologicalactivityofamidesandesters of 2-(4-antipyrilamino)-5,5-dimethyl-4-oxogex-2-enoicacid. ***A.Yu. Kirikov, N.M. Igidov, A.G. Goldstein, V.P. Kotegov, R.R. Machmudov 119***

PHARMACY AND PHARMACOLOGY

Using of thin layer chromatoraphy analysis for simultaneous determination of vera-pamil, lisinopril and products of its degradation. ***E.V. Kompanceva, A.V. Babyak, L.P. Mikotz, S.G. Tiraspolskaj 123***
Determination of polyphenolic compounds in some plants of Solovetsky Archipelago. ***O.G. Strusovskaya 128***
Multicriteria optimization of plants'search and new drugs development based on modern information technology. ***I.Yu. Mitrofanova. A.V. Yanitskaya, D.V. Butenko 132***
Species of goldenrod (Solidago):importance for medical practice, the prospects of studying. ***V.V. Fedotova, V.A. Chelombitko 136***
Plants containing podophyllotoxin. ***R.R. Muradkhanov, D.A. Konovalov 146***
The role of fatty acids in the nutritional component of the current generation of adapted baby food formulas. ***A.A. Pozdnyakov, A.M. Pozdnyakov, V.V. Alabovsky 152***
Development and validation of quantitative method of determination of flavonoids in Pyrethrum parthenium herb. ***D.A. Konovalov, D.S. Konovalova 156***
Methodology of definition and counteraction to menances tehnique-technological safety in pharmacy. ***D.A. Kuznetsov 160***
Fatty acid composition of seed oil of podophyllum hexastemnous (Podophyllum hexandrum Royle). ***S.P. Lukashuk 167***
The study of phenolic compounds of wild snakeroot (Glechoma hederacea L.], cultivated in the North Caucasus. ***E.A. Vasilenko, O. I. Popova 170***
Study of organic acids of goldenrod (Solidago caucasica Kem.-Nath.] and burned salad (Poterium polygamum Waldst. & Kit.) ***V.V. Fedotova, A.V. Okhremchuk, V.A. Chelombitko 173***
Clinical and experimental research of phosphocreatine efficiency at myocardium ischemia. ***N.I. Zernakova, O.V. Romashenko, T.V. Gorbach, V.A. Zvereva, S.L. Konstantinov, S.U. Pletnev, U.A. Baybakova, V.V. Rumbesht 176***

STOMATOLOGY

Chemical and rheological characteristics and the relative efficiency of desensitayzer «Mineralgap». ***A.A. Kopytov, E.A. Kuzmina, E.G. Kolobova, G.V. Hramov, Y.O. Sorokina, E.A. Golnyak 182***
Dental status of patients with systemic lupus erythematosus. ***N.L. Elkova, O.V. Larina 188***

CLINICAL CASES

A syndrome of middle lobe of the lung at a child. ***T.A. Kryuchkova, T.A. Romanova, I.V. Gudova 191***

Information about Authors ***194***

Information for Authors ***199***

©Belgorod National Research University, 2012

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-006:535.23 (470.325)

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РАДИАЦИОННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА: ПРОБЛЕМА ОЦЕНКИ ЭФФЕКТОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ «МАЛЫХ» ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Т.П. ГОЛИВЕЦ
Б.С. КОВАЛЕНКО
Д.В. ВОЛКОВ

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: golivets@yandex.ru

Представлен взгляд исследователей на современное понимание проблемы оценки эффектов «малых» доз ионизирующего излучения. Дискуссионными вопросами являются не только различные гипотезы и концепции, касающиеся в основном канцерогенного действия малых доз ионизирующего излучения на организм человека, но и само определение «малых» доз в количественном их выражении.

Ключевые слова: «малые» дозы ионизирующего излучения, стохастические эффекты, линейная беспороговая концепция, радиационный гормезис, адаптивный ответ.

Введение. В начале 70-х годовпрошлого столетия научные приоритеты стали концентрироваться на фундаментальных исследованиях механизмов биологического действия так называемых «малых» доз ионизирующей радиации (ИИ), возможные эффекты которых получили название стохастических (вероятностных) отдалённых последствий действия радиации. Особую значимость такие исследования приобрели в последние два–три десятилетия. Это обусловлено тем, что в результате стремительного развития атомной энергетики, широкого внедрения в медицинскую практику новых технологий диагностики и лечения с использованием лучевых методов, расширился круг лиц, имеющих, по роду своей профессиональной деятельности и как пациенты, контакт с источниками ионизирующей радиации [1-3].

Кроме того, после аварий на ряде объектов атомной промышленности, испытаний атомных бомб, достаточно большие группы населения вынуждены проживать в регионах, где радиационный фон повышен в результате радиоактивного загрязнения местности [2, 4, 5].

Россия в этом плане занимает одно из первых мест среди всех регионов на пяти континентах [6].

Авария на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), произошедшая 26 апреля1986 г., несомненно, надолго определила экологическое неблагополучие на весьма обширных территориях. В результате аварии радионуклидами были загрязнены территории девятнадцати административных областей России. Загрязнение почв, обусловленное аварией, с плотностью 1 Ки/кв. км и выше, охватывает более 57,5 тыс. кв. км, что составляет 1,6% площади европейской части России [7].

Критерием опасности облучения исследователи считают учащение случаев онкологических заболеваний и генетических нарушений по отношению к спонтанному уровню. Именно поэтому проблема влияния малых доз облучения на здоровье населения на многие годы останется в сфере внимания онкологов, эпидемиологов, медицинских генетиков, руководителей органов здравоохранения. Новый импульс к пониманию популяционных медицинских последствий воздействия малых доз радиации, несомненно, даст авария на АЭС в Фукусиме.

Анализ литературы свидетельствует, что в настоящее время в оценке эффектов облучения в «малых» дозах существуют три не только различных, но и противоположных точки зрения. Одни исследователи указывают на повышенную опасность «малых» доз, другие, исходя из линейной беспороговой концепции, отвергают какие-либо особенности их эффектов, третьи показывают на

существование радиационного гормезиса, т.е. позитивного действия ИИ. Далее мы рассмотрим каждую из указанных точек зрения подробнее.

Проблема оценки стохастических эффектов воздействия ионизирующих излучений. Как известно, все биологические эффекты и последствия действия ИИ на человека принято разделять на два класса: детерминированные и стохастические. Детерминированные – это клинически значимые эффекты, которые проявляются в виде явной патологии, например острой или хронической лучевой болезни, лучевых ожогов. Главной отличительной особенностью детерминированных эффектов является их пороговый характер. Степень тяжести таких эффектов напрямую зависит от поглощенной дозы облучения: чем больше доза, тем тяжелее поражение. Детерминированные эффекты, как правило, возникают при значительных дозах облучения в основном за счет гибели большей части клеток в поврежденных органах или тканях.

Для стохастических эффектов, в отличие от детерминированных, по современным представлениям, не существует дозового порога. Это означает, что реализация стохастических эффектов теоретически возможна при сколь угодно «малой» дозе облучения, при этом вероятность их возникновения тем меньше, чем ниже доза [8].

Стохастические эффекты воздействия ионизирующих излучений на организмбыли неоднократно изучены при проведении эпидемиологических исследований на многочисленных контингентах людей. Основные исследования проведены среди лиц, выживших после атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки, пациентов облученных по медицинским показаниям (терапевтическое или диагностическое облучение) и у населения, проживающего в зонах с повышенным радиационным фоном [9-11].

Опубликованные материалы этих исследований свидетельствуют, что в популяции, включающей все возрастные группы, эффекты облучения в дозах 100 мЗв и менее развиваются так редко, что они не превышают 95% интервала достоверности частоты смерти от спонтанного рака [10].

Следовательно, радиационные последствия при малых дозах на популяционном уровне оценить сложно. Биологические эффекты действия малых доз радиации продолжают оставаться предметом активных дискуссий [12-16].

Прежде всего, среди исследователей обсуждается вопрос о так называемом «безопасном пороге нормы» облучения, поскольку эта проблема актуальна, как для изучения медицинских последствий радиационных катастроф, так и для научного обоснования норм радиационной безопасности [5, 12, 17, 18].

При этом количественная оценка малых доз, а также характер возможных последствий облучения остаются проблемами, сталкивающимися с серьезными научными и методическими трудностями [15, 19-21].

В большинстве случаев для получения сколько-нибудь сопоставимых количественных оценок риска радиационного канцерогенеза при эпидемиологических исследованиях проблему ограничивают выяснением зависимости доза–эффект. В таком случае, поглощенную организмом (в лучшем случае тканью, органом), энергию ионизирующих излучений выражают в величинах эквивалентной дозы (Зв), а эффект – как сумму новообразований за весь жизненный цикл (иногда, если позволяет выборка, выделяют их локализацию, латентный период и т.д.). Указанный подход основан на предположении, что частота рака пропорциональна дозе [2, 22].

Однако сложности и неопределенности этим не устраняются при выяснении канцерогенного эффекта в области действия малых доз, когда для получения достоверных данных требуется изучение в течение жизни однородной многомиллионной популяции людей, не подвергающихся влиянию модифицирующих факторов [23].

Прежде всего, следует заметить, что верхняя граница «малых» доз определяется поразному в различных областях радиобиологии. Вопрос, какие дозы считать «малыми», зависит от критерия оценки. В радиобиологии понятие «малая доза» обычно связывают с величиной дозы, при которой исследуемый эффект начинает проявляться [2, 8, 20].

За основу были взяты «прямые эксперименты на животных» (куда вошел и человек), наиболее чувствительной тест-системой оказались цитогенетические повреждения, а конкретно – нестабильные аберрации в лимфоцитах. Для такого показателя зависимость «доза–эффект» вплоть до 20–40 мГр редкоионизирующей радиации, носит практически линейный характер, а вклад квадратичной компоненты (характеризующей двухтрековые взаимодействия) не более 9–17%. Именно поэтому малыми дозами с радиобиологической позиции Научный комитет по действию атомной радиации при ООН (НКДАР-1993 и НКДАР-2000) считает 20-40 мГр [5].

Существуют также подходы, основанные на микродозиметрических исследованиях, по которым «малой» можно считать дозу, когда критическая мишень (ядро, клетка) получает в среднем не более одного радиационного события. К такому событию относят единичный проход ионизирующей частицы через мишень [19].

При этом верхняя граница «малых» доз для редкоионизирующего излучения устанавливается на уровне 0,2 мГр [24].

В свою очередь, с позиций медицинского (эпидемиологического) подхода за «малые» дозы принимаются такие, которые не вызывают заметных нарушений жизнедеятельности, поэтому некоторыми авторами предлагается за «малые» дозы принимать дозы ниже 500 мГр для млекопитающих и дозы ниже 200 мГр для человека [25].

Начиная с 2000 г. целый ряд официальных международных и национальных организаций и институтов (даже научная группа в рамках НКДАР) перешли на новое понимание границы малой дозы для рентгеновского и γ-излучения: – в 100 мГр [22].

Однако позднее были опубликованы данные ряда исследований, показывающие, что канцерогенная опасность при «малых» дозах облучения в 20–30 раз выше значений, представляемых НКДАР и Международным Комитетом по радиационной защите (МКРЗ) и что действующие нормативы недостаточно строги и могут привести к нежелательному риску [26] .

Существует также категория публикаций, в которыхлибо с позиции собственной теории, либо на основании экспериментов, авторы приходят к заключению об усилении эффекта облучения со снижением дозы. Согласно этой гипотезе, в области «малых» доз риск возникновения рака на единицу дозы значительно выше, чем при «больших» дозах [18, 27].

Однако правомочность этих заключений подвергается большой критике, и даже делается вывод на основании более широкой выборки о существовании горметических эффектов [28, 29].

Большинство исследователей придерживается точки зрения, что к«малым» дозам целесообразно относить дозы 0,1 Зв и ниже, а низкой считать мощность дозы 0,1 Зв/год и ниже [8].

Очевидно, что выбор зависимости эффекта от дозы является спорным. Этот выбор различен для исследователей, с одной стороны, – расставляющих акценты в научной плоскости, с другой, – для некоторых специалистов по радиационной защите, которые настаивают на предупредительном принципе.

Так, например, авторы отдельных публикаций указывают, что фактически невозможно исключить канцерогенный эффект низких доз радиации, как и химических канцерогенов даже для покоящихся тканей [30].

Другие рассуждают, что даже для очень малых доз, где вероятность канцерогенного эффекта низка, должен иметься практический порог, или же другие зависимости, типа квадратичной [16].

В тоже время, согласно современной позиции НКДАР, никакая реальная эпидемиология области малых доз априори не способна выявить достоверные относительные риски стохастических эффектов [5].

Тем более, теоретическая вероятность небольшого канцерогенного эффекта при низких дозах не доказывает, что зависимость «доза–эффект» обязательно линейна. Например, частота развития солидных опухолей в Хиросиме и Нагасаке описывается линейной зависимостью от дозы, а лейкемий – нет, что ставит вопрос о различии в механизмах канцерогенеза для различных типов рака и указывает на неприемлемость линейной беспороговой зависимости (ЛБЗ) для оценки риска радиационно-индуцируемых опухолей, обосновывая предполагаемый порог защитными механизмами [31].

Наконец, поскольку люди подвергаются большому разнообразию канцерогенных веществ, возможность синергических взаимодействий также не должна исключаться [16].

Таким образом, если существование порога для детерминированных эффектов доказано абсолютно точно, то отсутствие порога для стохастических эффектов является скорее гипотезой, обсуждению которой посвящены десятки научно-исследовательских работ.

Линейная беспороговая концепция. В 1965 г. МКРЗ выдвинул линейную беспороговую концепцию (ЛБК) и объяснил этот выбор следующим образом: «Поскольку о существовании пороговой дозы неизвестно, предполагается, что даже самые малые дозы дают пропорционально малый риск индукции малигнизации. Сходным образом, вследствие недостатка сведений о характере зависимости „доза–эффект“ при индукции малигнизации у человека, особенно при тех уровнях доз, которые важны для радиологической защиты, Комитет не видит никакой практической альтернативы для целей радиологической защиты принятию предположения о линейной зависимости между дозой и эффектом, а также того, что доза действует кумулятивно. Комитет знает, что предположения о беспороговости и о полной аддитивности всех доз могут быть некорректны, но вряд ли они будут вести к недооценке риска» [32, 33].

Нужно заметить, что довольно большое число специалистов из области радиационной защиты все еще твердо придерживаются ЛБК. Прежде всего, философия радиационной защиты основана на том осторожном предположении, что даже малые дозы ионизирующей радиации (с соответственно малой вероятностью) все же могут индуцировать передающееся по наследству повреждение и привести к радиогенному раку. Сторонники ЛБК рассуждают следующим образом: « Несмотря, что очень низкие дозы (порядка нескольких мЗв) с позиций радиационной защиты приведут к очень незначительным увеличениям частоты неблагоприятных эффектов для здоровья, тем не менее, необходимы наблюдениях и таких эффектов, особенно в регионах с высоким естественным радиоактивным фоном (ЕРФ), в областях техногенных катастроф типа Чернобыля, где имеются радиоактивные загрязнения» [34].

Научная корректность ЛБК в течение двух прошедших десятилетий была поводом для многочисленных дискуссий [35].

Использование линейной экстраполяции от высоких доз до нуля подразумевает, что «одна молекула может причинить рак». Однако такое утверждение игнорирует факт естественного крупномасштабного процесса репарации ДНК [36].

Дело в том, как считает M. Tubiana, (1999) единое мутационное событие может привести к клиническому раку, но при отсутствии клеточной пролиферации или стимуляции (promotion), подобная вероятность весьма невелика. Возможность индукции и прогрессии от повреждения ДНК до клинического рака, вероятно, будет находиться под сильным влиянием других повреждений, образовавшихся в той же самой клетке или в окружающих клетках [16].

Как замечает A.M. Kellerer (2000), молекулярные механизмы канцерогенеза не настолько выяснены, чтобы стали возможными предсказания на основе расчетов. Особенно важно то, что коэффициенты риска для радиационной защиты не должны быть основаны на экстраполяции наблюдений, полученных после облучения в средних или высоких дозах [34].

По заключениюJ. M. Cuttler (2000) была сделана фундаментальная научная ошибка, когда линейную зависимость, характерную для рака при высоких дозах, распространили на диапазон малых доз, где не имеется никаких статистически значимых данных относительно избыточных случаев рака. Постулированное, исходя из ЛБК увеличение частоты раков из-за облучения в малой дозе, ниже 30 сГр, даже если бы оно было истинно, все равно «затенялось» бы статистическими вариациями в спонтанной частоте возникновения фатального рака у приблизительно 25% населения [37].

Заслуживает большего внимания возможность эффекта низких доз (10–20 мЗв) на плод, облученный *inutero* [38], но следует отметить, что быстро делящиеся незрелые клетки зародыша не сопоставимы с солидной тканью, а скорее аналогичны костному мозгу.

Многие известные радиобиологи заявляют, что развитие клеточного рака и опухолей в составе целого организма является комплексным, повторяющимся, прогрессирующим процессом. Это устраняет правомерность положения ЛБК о том, что простое стохастическое «попадание» кванта в ДНК способно привести к канцерогенезу [39, 40].

Отсутствие любого обнаруживаемого эффекта при изменениях ЕРФ, который колеблется от 1,5 мЗв в одних регионах до 100 мЗв в других [41, 42], также не совместимо с ЛБК.

Таким образом, в процессе многолетних исследований определились и до сих пор существуют две точки зрения о возможности развития радиационно-индуцированных биологических эффектов вследствие воздействия малых доз ионизирующего излучения на организм: пороговая и беспороговая концепции. Пороговая концепция утверждает, что существует значение дозы излучения, ниже которой вероятность биологического эффекта равна нулю. В таком случае риск развития радиационно-индуцированных заболеваний прямо пропорционален дозе облучения, при этом всякая дополнительная доза облучения еще больше увеличивает эту вероятность [2, 27, 43].

Сторонники пороговых гипотез также считают первичное поражение ИИ внутримолекулярных связей репарируемым, а в процессе пролиферации добавляется возможность элиминации поврежденных клеток, что и приводит к нулевому эффекту при низких дозах излучения и к значительно меньшему выходу стохастических эффектов по сравнению с ожидаемыми, рассчитанными на основе линейной беспороговой зависимости [8, 44].

В свою очередь, сторонники беспороговой концепции склонны утверждать, что сколько угодно малому уровню воздействия радиационного фактора соответствует отличная от нуля вероятность развития болезней или патологических состояний [5, 17].

В таких исследованиях показано, что канцерогенный эффект ионизирующего излучения (ИИ), не зависит от вида и формы воздействия [13].

Иными словами, сторонники беспороговой зависимости эффекта от дозы исходят из безусловной, т.е. беспороговой инициации повреждения от ИИ, энергия которых выше энергии внутримолекулярных связей клетки.

Как замечают K. Trott, Rosemann (2000), отсутствие порога не является результатом научного анализа, но предположением априори, присущем всем моделям, используемым в канцерогенезе и в радиационном канцерогенезе в частности [15].

К сожалению на сегодняшний день можно констатировать, что объективная ситуация с выходом стохастических эффектов в области малых доз радиации, несмотря на наличие радиобиологических данных «за» и «против» ЛБК остается во власти неопределенности [3].

Действительно, некоторые зависимости «Доза–эффект», наблюдаемые при эпидемиологических обследованиях, кажутся линейными. Однако главной причиной этого, вероятно, является не хаотичность внутриклеточных событий, а простое следствие из того факта, что чувствительность к радиогенному раку может широко варьировать среди индивидуумов в популяции [45, 46].

Научный комитет ООН по действию атомной радиации и Международный комитет по радиационной защите пришли к выводу, что доказано только два основных вида стохастических эффектов облучения. Первый возникает в соматических клетках и может быть причиной развития рака у облученного индивида. Второй вид, появляющийся в зародышевой ткани половых желез, может привести к наследуемым нарушениям у потомства облученных людей [5].

Важно подчеркнуть, что если возможность индукции злокачественных опухолей у облученных людей является фактом, доказанным рядом научных исследований [25, 47], то до настоящего времени прямых научных подтверждений генетически обусловленных эффектов облучения человека не получено [21, 48].

Специалисты в области радиационной генетики обращают внимание на важное обстоятельство, не учитываемое экспертами НКДАР при оценке генетического риска. Дело в том, что индуцированные радиацией мутации и их возможные фенотипы до сих пор рассматривались как возникшие у индивидуумов с нормальным генотипом, не имеющим других мутационных изменений. На самом деле, как следует из представленных материалов, 73,8% людей в норме являются носителями тех или иных серьезных мутационных изменений (иногда двух или даже трех), влияющих на жизнеспособность человека. Из этого следует, что в реальных популяциях индуцированные излучениями мутации в 73,8% случаев будут возникать у индивидуумов уже имеющих серьезные генетические отклонения [46].

Формирование механизмов радиационного канцерогенеза, у пациентов с генетической предрасположенностью к онкологическому процессу, подтверждаются данными исследований на клеточном и молекулярном уровнях *invitro*[49].

Однако располагая прямыми данными о наличии генетических эффектов у других биологических объектов (растения, клеточные культуры, микроорганизмы, мелкие лабораторные животные), МКРЗ в целях исключения возможной недооценки их значимости признал необходимым включить наследственные эффекты в перечень стохастических последствий облучения человека [22].

В обзоре K.R. Trott (2000) рассмотрены результаты исследований в области радиационного молекулярного канцерогенеза с целью определения их значения для зависимости «доза–эффект» в случае рака, индуцированного радиацией в низких дозах и при низких уровнях (мощностях) доз. Высказано мнение, что ЛБК может использоваться в области радиационной защиты как простой и удобный метод оптимизации процедур и инструкций, но не должна рассматриваться как строгое научное основание, непосредственно полученное из современного понятия о процессах, участвующих в развитии радиационного канцерогенеза. Важным умозаключением K.R. Trott было то, что раковые клетки не являются непосредственным результатом начальных повреждений ДНК, инициированных радиацией [15].

Кроме того, автор этого обзора дает ретроспективную оценку эпидемиологическим исследованиям, заключая, что эпидемиологические данные все-таки остаются эталонным тестом для оценки риска, поскольку предоставляют сведения о частоте индуцированного радиацией рака от достигнутого возраста. Также замечено, что любая гипотеза о механизмах, о дозе, о временной зависимости или о типе связанного с радиацией заболевания, которая не совместима с доступными эпидемиологическими данными, должна рассматриваться как необоснованная. Это мнение поддержано и другими исследователями [47].

Радиационный гормезис. В отдельных обзорах, суммированы данные о молекулярных и клеточных последствиях облучения ионизирующим излучением в малых и относительно малых дозах (десятые доли сантигрэя – 50 сГр и выше).Рассмотрены эффекты на уровне генома – повреждения ДНК и их репарация, модификация структуры хроматина, апоптоз и цитогенетические повреждения, экспрессия генов и синтез новых белков, а также отдаленные последствия лучевого воздействия (неопластическая трансформация, мутагенез и др.). Изучены изменения структуры и состава клеточных мембран, стимуляция пролиферации, модификация систем антиоксидантной защиты. При этом сделан вывод, что в диапазоне дозы до 2 сГр включительно не обнаружено повреждающих эффектов излучения, но в этой области отмечаются проявления гормезиса. Некоторый риск появляется при дозе от 2 до 5 сГр, где зарегистрирован нижний предел тестируемых цитогенетических повреждений.

Поскольку доза 2-5 сГр в наибольшей степени благоприятствует проявлению радиоадаптивного ответа, этот диапазон может быть назван зоной отчетливых "условно благоприятных" и неотчетливых повреждающих эффектов излучения. При большей дозе (в особенности, начиная с 10 сГр) выраженность неблагоприятных эффектов излучения возрастает и появляется значимый риск проявления отдаленных последствий. Уровень цитогенетических повреждений повышается и начинает линейно зависеть от дозы излучения, а эффекты гормезиса и радиационной адаптации выражены слабо или вовсе отсутствуют [50].

Методология молекулярной радиобиологии и молекулярной генетики, позволяющие все глубже и глубже проникать в структуру живого, корректно выявляют эффекты все меньших и меньших доз. В опубликованном исследовании зарубежных радиобиологов было обнаружено, что облучение фибробластов рентгеновскими лучами в дозе 1 мГр приводит к двухкратному повышению уровня двунитевых разрывов в ДНК [51].

Однако указанное увеличение уровня нерепарированных разрывов было отмечено для покоящейся клеточной популяции. Как только клетки начинали делиться, показатель возвращался к норме. Авторы указанной работы полагают, что включается защитный механизм апоптоза, элиминирующий клетки, несущие повреждения (заметим, без деления клеток нет канцерогенеза и мутагенеза).

С этой точки зрения выявленный феномен столь малой дозы, как 1 мГр, может рассматриваться как стимуляция защитного механизма, который удалит наиболее слабые клетки (то есть, с наиболее слабыми механизмами репарации, что и сделало возможным индукцию в них повреждений после «флюорографической» дозы).

Как считают авторитетные специалисты в области радиобиологии [52], большинство эффектов, выявленных для самых малых доз облучения, могут быть уверенно отнесены к стимулирующим (как это имеет место, например, в случае радиоадаптивного ответа после воздействия доз в 0,2–20 мГр). И не важно, была ли эта клетка непосредственно облучена, или получила сигнал о радиационном воздействии от другой клетки, пораженной излучением («эффект свидетеля»).

Результаты изучения облученных когорт в результате атомных бомбардировок [10], а также людей, проживающих в областях с повышенным ЕРФ и в регионах с высокими уровнями радоновой экспозиции и др. [53], демонстрируют в большем числе благоприятные, гормезисные эффекты радиации в малых дозах.В частности, в монографии Л.А. Булдакова и В.С. Калистратовой (2005), представлено множество фактов гормезиса и наличия порогов не только для редко-, но и для плотноионизирующего излучения [28].

В современной литературе имеется огромный массив сведений об обнаруженном благоприятном эффекте на здоровье людей после тотального облучения тела в диапазоне малых доз [14].

При этом следует заметить, что вопрос о соотношении гормезисных и повреждающих эффектов излучения все же достаточно сложен [40].

Окончательно не ясно, обусловливают ли они повреждающие эффекты, а не стимулирующие и даже не защитные [39].

Однако во всех пяти томах Отчета НКДАР ООН (2000 г.) практически не имеется данных о каких-либо эффектах, которые можно отнести к повреждающим, ниже дозы 20 мГр [5].

Еще более сложен вопрос об облучении юного организма. Здесь пороговые дозы повреждающих эффектов снижены порой чрезвычайно. Например, показано увеличение частоты опухолеобразования у детей, облучавшихся *inutero* в столь малых дозах [54], как 10–20 мГр (рентгенодиагностика матерей в 1940–1950-х гг.).

В молодом возрасте способность радиации стимулировать репаративные процессы (адаптивный ответ) очень снижена, а для клеток плода отсутствует вообще. Поэтому вероятность благоприятных эффектов излучения на детский организм кажется проблематичной. Данный вопрос требует дальнейшего более углубленного изучения [55].

В конечном итоге, каковы же должны быть критерии того, реализуется ли «чувствительность» клетки к облучению в малых дозах в поражение, или же в благоприятные для всего организма последствия? Критерием истины, как считают некоторые исследователи [21], должна быть все-таки практика, и выводы радиобиологических исследований, обнаруженные на молекулярном и клеточном уровнях, не должны противоречить выявленным эффектам на весь организм и, соответственно, на популяцию в целом. Например, не выявлено никакого повышения частоты наследственных патологий у детей – потомков облученных родителей ни в Японии, ни после аварии на ЧАЭС, ни на территориях с увеличенным ЕРФ [11, 21].

В тоже время многолетние наблюдения за лицами, облученными в малых дозах в результате аварии на ЧАЭС, показали, что у ликвидаторов (средняя поглощенная доза около 100 мГр) наблюдается статистически значимый рост возникновения лейкозов [56].

У детей, проживающих на загрязненных территориях, в том числе и тех, у кого щитовидная железа облучена в малой дозе, зафиксировано увеличение развития рака щитовидной железы [57-59].

Поэтому указанные «эффекты Чернобыля» можно считать свидетельством в пользу беспороговой концепции, хотя нельзя исключить наличия порога в более низком диапазоне малых доз.

Таким образом, за сто с лишним лет, прошедших со времени открытия рентгеновских лучей, накоплен огромный фактический материал по радиационным реакциям на всех уровнях биологической организации: начиная от молекулярного до популяционного. К сожалению, до настоящего времени не сформирована единая точка зрения о механизме канцерогенного действия малых доз радиации, как на клеточном, организменном, так и на популяционном уровне [60].

Биологические эффекты радиационных воздействий остаются предметом предположений, научных дискуссий, логических умозаключений. Несомненно, решать проблему малых доз радиации необходимо комплексно, сочетая теоретические исследования с экспериментальными и эпидемиологическими данными. Как показали наши многолетние наблюдения, без знания общих закономерностей развития спонтанной онкологической заболеваемости, невозможно объективно оценить механизм формирования радиогенной онкопатологии на популяционном уровне [61].

В интересующем нас аспекте в настоящее время важен вопрос: являются ли малые дозы радиации инициирующим фактором опухолевого роста или они реализуют эффект промоции, именно в той части популяции, которая имеет генетическую предрасположенность к заболеванию ЗНО? Если рассматривать радиационный канцерогенез с позиций общих закономерностей развития онкологической патологии на популяционном уровне и, тем более, в той части, где заболеваемость фиксируется только у населения, имеющего генетическую онкологическую предрасположенность, то можно усомниться в генотоксическом действии малых доз радиации [35].

По всей вероятности, видимый эффект роста онкологической заболеваемости не связан с их прямым действием на геном человека, а реализуется за счет опосредованных механизмов по принципу промоции канцерогенеза [30, 62-65].

Мы полагаем, что только комплексный анализ популяционных закономерностей развития ЗНО у населения, длительный период времени проживающего на территориях подверженных влиянию малых доз радиации, позволит пролить свет на интересующую нас проблему. В конечном итоге, результаты таких исследования будут использованы при разработке мероприятий скрининга, ранней диагностики и профилактики злокачественных новообразований, что обеспечит наиболее результативное оказание помощи онкологическим больным.

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

Литература

1. Алексахин, Р.М. Дозы облучения человека и биоты в современном мире: состояние и некоторые актуальные проблемы [Текст] / Р.М. Алексахин // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2009. – № 4. – С. 25-31.
2. Ильин, Л. А. Биологическое действие инкорпорированных радионуклидов и основы защиты организма / Л. А. Ильин, В. С. Калистратова // Радиационная медицина : руководство для врачей-исследователей, организаторов здравоохранения и специалистов по радиационной безопасности : в 4 т. / Гос. науч. центр Рос. Федерации, Ин-т биофизики ; под общ. ред. Л. А. Ильина. – М., 1999-2004. – Т. 1 : Теоретические основы радиационной медицины / [подгот.: М. В. Васин и др.]. – М., 2004. – С. 604-653.
3. The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection [Text] / ed. J. Valentin ; International Commission on Radiological Protection. – Oxford : Published for the International Commission on Radiological Protection by Elsevier, 2007. – 332 p. – (Annals of the ICRP ; vol. 37, № 2-4).
4. Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры / Р. М. Алексахин, Л. А. Булдаков, В. А. Губанов [и др.] ; под ред. Л. А. Ильина, В. А. Губанова. – М. : ИздАТ, 2001. – 751 с.
5. Sources and effects of ionizing radiation [Text]: UNSCEAR 2006 report to the General Assembly, with scientific annexes : 2 vol. / United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. – New York : United Nations, 2008. – Vol. 2. Annex C : Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation. – 80 p.
6. Вакуловский, С. М. Радиационная обстановка на территории России, пострадавшей от аварии на Чернобыльской АЭС [Текст] / С. М. Вакуловский // Чернобыль: экология, человек, здоровье : науч.-практ. семинар, Москва, 6-7 дек. 2006 г. : сб. материалов / под общ. ред. Т. А. Марченко. – М., 2006. – С. 33-37.
7. Атлас радиоактивного загрязнения Европейской части России, Белоруссии и Украины / С. М. Вакуловский, Ю. А. Израэль, Е. В. [и др.]; гл. ред. Ю. А. Израэль ; Федер. служба России по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, Ин-т глоб. климата и экологии Росгидромета и РАН. – М. : Федер. служба геодезии и картографии России, 1998. – 142 с : карт.
8. Ярмоненко, С. П. Радиобиология человека и животных: учеб. пособие / С. П. Ярмоненко, А. А. Вайнсон. – М. : Высш. шк., 2004. – 549 с.
9. Экологические и медицинские последствия радиационной аварии 1957 г. на ПО «Маяк» [Текст] / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Федер. упр. мед.-биол. и экстрем. проблем, Урал. науч.-практ. центр радиац. медицины ; науч. ред.: А. В. Аклеева, М. Ф. Киселева. – М. : Медбиоэкстрем, 2001. – 294 с.
10. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987 [Text] / D. E. Thompson, K. Mabuchi, E. Ron [et al.] // Radiat. Res. – 1994. – Vol. 137, suppl. 2. – P. S17-S67.
11. Wei, L. High background radiation area-an important source of exploring the health effects of low dose ionizing radiation [Text] // High levels of natural radiation 1996 : radiation dose and health effects : proceedings of the 4th International Conference, held in Beijing, China, 21-25 October 1996 / eds.: L. Wei, T. Sugahara, Z. Tao. – Amsterdam [u.a.], 1997. – P. 1-66
12. Кеирим-Маркус, И. Б. Особенности лучевого канцерогенеза у человека при малых дозах и малой мощности дозы [Текст] / И. Б. Кеирим-Маркус // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1998. – Т. 38, № 5. – С. 672-683.
13. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know [Text] / D. J. Brenner, R. Doll, D. T. Goodhead [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100, № 24. – P. 13761-13766.
14. Luckey, T. D. Documented optimum and threshold for ionising radiation [Text] / T. D. Luckey // I nt. J. Nuclear Law. – 2007. – Vol. 1, № 4. – P. 378-409.
15. Trott, K. R. Molecular mechanisms of radiation carcinogenesis and the linear, non-threshold dose response model of radiation risk estimation [Text] / K. R. Trott, M. Rosemann // The effects of low and very low doses of ionizing radiation on human health : proceedings of the first international symposium held at the University of Versailles, Saint Quentin en Yvelines, France, 17-18 June 1999 / WONUC. – Amsterdam ; New York, 2000. – P. 65-77.
16. Tubiana, M. Radiation risks in perspective: radiation-induced cancer among cancer risks [Text] / M. Tubiana // Radiat. Environ. Biophys. – 2000. – Vol. 39, № 1. – P. 3-16.

17. Бурлакова Е.Б., Чернобыль и новые знания. [Текст] / Е. Б. Бурлакова, Д.М. Гродзинский, К.Н. Логиновский и др. // Международная конференция «Двадцать пять лет Чернобыльской катастрофы. Безопасность будущего». 20-22 апреля 2011 года. Киев, Украина. / Сборник докладов. Выводы и рекомендации. 2011, Часть 1, С.32-36.

18. Рождественский, Л. М. Радиобиологический анализ оценок канцерогенного риска в радиационно-эпидемиологических исследованиях [Текст] / Л. М. Рождественский // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2008. – Т. 48, № 4. – С. 389-408.

19. Рябухин, Ю. С. Методологические трудности исследования показателей здоровья при низких уровнях облучения [Текст] / Ю. С. Рябухин // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 1998. – Т. 43, № 1. – С. 37-42.

20. Калистратова В.С. Уровни доз от инкорпорированных радионуклидов и внешнего облучения, не вызывающих развития бластомогенных эффектов [Текст] / В.С. Калистратова, Л.А. Булдаков // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2009. – Т. 54, № 6. – С. 24-29.

21. Котеров, А. Н. Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века [Текст] / А. Н. Котеров // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2009. – Т. 54, № 3. – С. 5-26.

22. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation [Electronic resource] : BEIR VII Phase 2 / Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, National Research Council // The National Academies Press. – 2006. – . – Mode of access: http://books.nap.edu/openbook.php?record id=11340&page=11.

23. Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk [Text] / ed. J. Valentin. – Oxford : Published for the International Commission on Radiological Protection by Elsevier, 2006. – 140 p. – (Annals of the ICRP ; vol. 35, № 4. ICRP publication ; 99).

24. Booz, J. A microdosimetric understanding of low-dose radiation effects [Text] / J. Booz, L.E. Feinendegen // Internat. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Chem. Med. – 1988. – Vol. 53. № 1. – P. 13-21.

25. Новые аспекты закономерностей действия низкоинтенсивного облучения в «малых» дозах [Текст] / Е. Б. Бурлакова, А. Н. Голощапов, Г. П. Жижина [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1999. – Т. 39, № 1. – С. 26-34.

26. Гусаров, И. И. О защитных эффектах действия «малых» доз ионизирующего излучения [Текст] : обзор лит. / И. И. Гусаров, С. И. Иванов // Аппаратура и новости радиационных измерений. – 2001. – № 4. – С. 8-16.

27. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12. Part I. Cancer: 1950-1990 [Text] / D. A. Pierce, Y. Shimizu, D. L. Preston [et al.] // Rad. Res. – 1996. – Vol. 146, № 1. – P. 1-27.

28. Булдаков, Л. А. Радиационное воздействие на организм – положительные эффекты [Текст] / Л. А. Булдаков, В. С. Калистратова. – М. : Информ-Атом, 2005. – 246 с.

29. Biological stress response terminology: Integrating the concepts of adaptive response and preconditioning stress within a hormetic dose-response framework [Text] / E. J. Calabrese, K. A. Bachmann, A. J. Bailer [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2007. – Vol. 222, № 1. – P. 122-128.

30. Weinstein, I. B. Mitogenesis is only one factor in carcinogenesis [Text] / I. B. Weinstein // Science. – 1991. – Vol. 251, № 4992. – P. 387-388.

31. Little, M. P. Evidence for curvilinearity in the cancer incidence dose response in the Japanese atomic bomb survivors [Text] / M. P. Little, C. R. Muirhead // Int. J. Radiat. Biol. – 1996. – Vol. 70, № 1. – P. 83-94.

32. Energie nucléaire et santé [Text] / G. de Thé, A. Aurengo, M. Legrain [et al.] // Bulletin de l'Académie nationale de medicine. – 1999. – Vol. 183, № 6. – P. 1233-1246.

33. Pochin, E. E. Radiation risks in perspective [Text] / E. E. Pochin // Brit. J. Radiol. – 1987. – Vol. 60, № 709. – P. 42-50.

34. Kellerer, A. M. Risk estimates for radiation induced cancer – the epidemiological evidence [Text] / A. M. Kellerer // The effects of low and very low doses of ionizing radiation on human health : proceedings of the first international symposium held at the University of Versailles, Saint Quentin en Yvelines, France, on 17-18 June 1999 / WONUC. – Amsterdam ; New York, 2000. – P. 47-57.

35. Заболеваемость и смертность от рака при облучении в малых дозах: эпидемиологические аспекты [Текст] / А.М. Вайсерман [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2010. – Т. 50, N 6. – С.691-702.

36. Cuttler, J. M. Resolving the Controversy Over Beneficial Effects Of Ionizing Radiation [Text] / J. M. Cuttler // The effects of low and very low doses of ionizing radiation on human health : proceedings of the first international symposium held at the University of Versailles, Saint Quentin en Yvelines, France, 17-18 June 1999 / WONUC. – Amsterdam ; New York, 2000. – P. 463-471.

37. Doll, R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation [Text] / R. Doll, R. Wakeford // Br. J. Radiol. – 1997. – Vol. 70. – P. 130-139.

38. Pollycove, M. Radiation-induced versus endogenous DNA damage: possible effect of inducible protective responses in mitigating endogenous damage [Text] / M. Pollycove, L. E. Feinendegen // Hum. Exp. Toxicol. – 2003. – Vol. 22, № . – P. 290-306.

39. Modulation of radiation responses by pre-exposure to irradiated cell conditioned medium [Text] / P. Maguire, C. Mothersill, B. McClean [et al.] // Radiat Res. – 2007. – Vol. 167, № 4. – P. 485-492.

40. Mortality and cancer incidence in Misasa, Japan, a spa area with elevated radon levels [Text] / W. Ye, T. Sobue, V. S. Lee [et al.] // Jpn. J. Cancer Res. – 1998. – Vol. 89, № 8. – P. 789-796.

41. Kesevan, P. C. Indian research on high levels of natural radiation: pertinent observations for further studies [Text] / P. C. Kesevan // High levels of natural radiation : radiation doses and health effects / eds.: L. Wei, T. Sugahara, Z. Tao. – Amsterdam, Beijing, 1996. – P. 111-117.

42. Булдаков, Л. А. 15 лет после аварии на Чернобыльской АЭС [Текст] / Л. А. Булдаков, А. К. Гуськова // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т. 42, № 2. – С. 228-233.

43. Кудряшов, Ю. Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения) [Текст] : учебник для студентов вузов / Ю. Б. Кудряшов ; под ред. В. К. Мазурика, М. Ф. Ломанова ; [МГУ]. – М. : Физматлит, 2004. – 448 с.
44. Индивидуальная реакция людей и животных на действие ионизирующей радиации в малых дозах [Текст] / А. С. Саенко, И. А. Замулаева, С. Г. Смирнова [и др.] // Новые направления в радиобиологии : тез. докл. междунар. конф., Москва, 6-7 июня 2007 г. – М., 2007. – С. 70-73.
45. Шевченко, В. А. Эволюция представлений о генетической опасности ионизирующих излучений для человека [Текст] / В. А. Шевченко // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – Т. 41, № 5. – С. 615-626.
46. Ron, E. Thyroid Cancer [Text] / E. Ron, A. B. Schneider // Cancer Epidemiology and Prevention / eds. D. Schottenfeld, J. Fraumeni. – 3rd ed. – New York, 2006. – P. 975-994.
47. Лягинская, А. М. Тератогенные эффекты инкорпорированных радионуклидов [Текст] / А. М. Лягинская, В. А. Осипов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т. 42, № 1. – С. 92-99.
48. Streffer, C. Genetische Prädisposition und Strahlenempfindlichkeit bei normalen Geweben [Text] / C. Streffer // Strahlenther. Onkol. 1997. – Bd. 173. – S. 462-468.
49. Биологические и эпидемиологические эффекты облучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы [Текст] : рефераты материалов I междунар. симпоз. «Эффекты малых и очень малых доз ионизирующей радиации на здоровье человека», Версаль, Франция, 17-18 июня 1999 г. – М. : [Б.и.], 2003. – 458 с.
50. Rothkamm, K. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses [Text] / K. Rothkamm, M. Löbrich // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2003. – Vol. 100, № 9. – P. 5057-5062.
51. Радиация и патология [Текст] : учеб. пособие / А. Ф. Цыб, Р. С. Будагов, И. А. Замулаева и др. ; под общ. ред. А. Ф. Цыба. – М. : Высш. шк., 2005. – 340 с.
52. Doses [Electronic resource] / B. L. Cohen // Proceedings of 23rd Annual International Symposium of Uranium Institute, London, 10-11 Sep. 1998 / Word Nuclear Association. – London, 1997-2011. – Mode of access: http://www.world-nuclear.org/sym/1998/restore/coh-rest.htm.
53. Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero [Text] / D. Giles, D. Hewitt, A. Stewart [et al.] // Lancet.– 1956. – Vol. 271, № 6940. – P. 447.
54. Hall, E. J. Lessons we have learned from our children: cancer risks from diagnostic radiology [Text] / E. J. Hall // Pediatr Radiol. – 2002. – Vol. 32, № 10. – P. 700-706.
55. Leukemia and thyroid cancer in emergency workers of the Chernobyl accident: estimation of radiation risks (1986-1995) [Text] / V. K. Ivanov, A. F. Tsyb, A. I. Gorsky [et al.] // Radiat. Environ. Biophys. – 1997. – Vol. 36, № 1. – P. 9-16.
56. Демидчик, Е. П. Рак щитовидной железы у детей: последствия аварии на Чернобыльской АЭС [Текст] / Е. П. Демидчик, А. Ф. Цыб, Е. Ф. Лушников. – М. : Медицина, 1996. – 208 с.
57. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood [Text] / E. Ron, B. Modan, D. Preston [el al.] // Radiat. Res. – 1989. – Vol. 120, № 3. – P. 516-531.
58. Лушников, Е. Ф. Рак щитовидной железы в России после Чернобыля [Текст] / Е. Ф. Лушников, А. Ф. Цыб, С. Ямасита.–М.: Медицина, 2006.–128с.
59. Осмачкин В.С. Об оценках биологических эффектов радиационного воздействия В.С. Осмачкин / Энергия: экономика, техника, экология. – 2001. – № 12. – С. 6 – 14.
60. Медико-биологические закономерности развития злокачественных новообразований на популяционном уровне : обоснование популяционной концепции канцерогенеза / Т. П. Голивец, Б. С. Коваленко, Е. М. Паршков [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2011. – № 22, вып. 16/2. – С. 214-225.
61. Малые дозы радиации – промоторы развития злокачественных новообразований [Текст] / Е. М. Паршков, Т. П. Голивец, В. А. Соколов [и др.] // Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения : материалы V междунар. науч.-практ. конф., Томск-Северск, 13-14 апр. 2010 г. / Северск. биофиз. науч. центр Федер. мед.-биол. агентства. – Томск, 2010. – С. 46-47.
62. Bertram, J. S. The molecular biology of cancer [Text] / J. S. Bertram // Mol. Aspects. Med. – 2000. – Vol. 21, № 6. – P. 167-223.
63. Sarcar, R. R. Cancer self remission and tumor stability – a stochastic approach [Text] / R. R. Sarcar, S. Benerjee // Math. Biosci. – 2005. – Vol. 196, № 1. – P. 65-81.
64. Vanguards of paradigm shift in radiation biology: radiation-induced adaptive and bystander responses [Text] / H. Matsumoto, N. Hamada, A. Takahashi [et al.] // J. Radiat. Res. – 2007. – Vol. 4, № 2. – P. 97-106.

ACTUAL ASPECTS OF RADIATIVE CARCINOGENESIS: PROBLEM OF AN ASSESSMENT OF EFFECTS OF INFLUENCE OF "LOW" DOSES OF IONIZING RADIATION. ANALYTICAL REVIEW

T.P GOLIVETS
B.S. KOVALENKO
D.V. VOLKOV

Belgorod National Reserch University

e-mail: golivets@yandex.ru

The opinion of the researchers on the contemporary understanding of the problems of evaluation of the effects of “low” doses of ionizing radiation was presented . Discussion questions are not only different hypotheses and concepts, mainly concerning carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation on the human body, but also definition of “low” doses in quantification.

Key words: “low” doses of ionizing radiation, stochastic effects, linear no-threshold hypothesis, radiation hormesis, adaptive response.

УДК 612.017:615.37

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕР-IGE-СИНДРОМА (СИНДРОМ ИОВА) И ГИПЕР-IGE-СОСТОЯНИЙ

К.А. БОЧАРОВА[1]
А.Ю. ЩЕРБИНА[2]

[1)]Белгородский государственный национальный исследовательскийуниверситет

[2)]Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, г.Москва

e-mail: Bocharova_k@bsu.edu.ru

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – один из сложных разделов иммунологии. В последние годы отмечается увеличение частоты ПИДС, что сопряжено с рядом серьезных терапевтических и социальных проблем, поскольку данная группа заболеваний является причиной инвалидности больных. В статье представлены данные об одном из ПИДС – гиперIgE-синдром (синдром Иова), а также данные о гипер-IgE-состояниях.

Ключевые слова: первичное иммунодефицитное состояние, гипер-IgE-синдром, атопия, гипер-IgE-состояние.

Гипер-IgE-синдром впервые был описан в 1966 году Davis, Wedgewood, Schaller, и обозначался как синдром Иова. Были описаны два клинических случая пациентов с экземой (дерматитом), рецидивирующим фурункулёзом, гипермобильностью суставов, переломами в результате незначительных травм и наличием характерных черт лица (глубоко посаженные глаза, широкая переносица, выступающий массивный подбородок и широкий нос). А в 1972 году Buckley дополнил клиническую картину заболевания, описав клинические случаи двух мальчиков со схожими внешними признаками и экстремально высокими уровнями IgE, установив ассоциацию синдрома Иова с повышенным содержанием IgE [1].

В настоящее время гипер-IgE-синдром определяется как первичное иммунодефицитное состояние, характеризующееся рецидивирующими кожными абсцессами, повторными пневмониями с образованием пневмоцеле, экзематозным дерматитом и повышенным содержанием в сыворотке крови IgE.

Разнообразные клинические симптомы у пациентов с гипер-IgE-синдромом были объяснены после обнаружения мутации STAT3-гена, как причины аутосомно-доминантного варианта гипер-IgE-синдрома. В первоначальном сообщении о STAT3-мутации у пациентов с гипер-IgE-синдромом описывалась доминантно-негативная мутация в ДНК-связывающем домене STAT3 [2]. В более поздних исследованиях сообщается о наличии двух видов мутаций: ДНК-связывающий и SH2-домен [3]. Несколько позже были обнаружены и другие мутации STAT3-гена у пациентов с аутосомно-доминантным вариантом гипер-IgE-синдрома [4]. STAT3-ген – это ген, включенный в сигнальную трансдукцию множества семейств цитокинов, включая ИЛ-2/общее семейство цепочки G (ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15, ИЛ-21), ИЛ-6/gp130 семейство (ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-27, ИЛ-31, цилиарный нейротрофический фактор, онкостатин М, ингибирующие лейкоз факторы), интерфероны, и семейство ИЛ-10 (ИЛ-10, ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-22, ИЛ-24, ИЛ-26). STAT3-ген также вовлечен в сигнальные пути ИЛ-12, ИЛ-23, Flt3-лиганда, макрофагального колониестимулирующего фактора, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, лептина и гормонов роста [5]. Было показано на примере человека и STAT3-нокаутных мышей, что STAT3-мутация имеет ключевую роль в сигнальных путях множества цитокинов и затрагивает многие системы органов.

Нарушения STAT3-передачи приводят к следующим изменениям:

CD4+ Т-лимфоциты: нарушения STAT3-передачи обусловливают дефицит Th17-лимфоцитов и снижение продукции ИЛ-10 [6]. Th17-лимфоциты – это субпопуляция Т-лимфоцитов, характеризующаяся продукцией ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-26 и CCL20. Эти цитокины играют главную иммунологическую роль в защите против внеклеточных патогенов, таких как микобактерии и грибы. У пациентов с аутосомно-доминантным гипер-IgE-синдромом имеются нарушения дифференцировки Th17-лимфоцитов [7, 8] Они объясняются нарушением процесса работы STAT3-гена, зависящим от ИЛ-6 – ключевого фактора дифференцировки для Th17-лимфоцитов. Нарушения работы STAT3-гена снижают возможность ИЛ-6 и ИЛ-27 индуцировать продукцию ИЛ-10 CD4+Т-лимфоцитами, что приводит к нарушению синтеза ИЛ-10.

В-лимфоциты: в линии STAT3-нокаутных мышей было обнаружено, что эти мыши имеют нарушенный антителогенез против Т-зависимых антигенов. У пациентов с аутосомно-доминантным гипер-IgE-синдромом имеются функциональные нарушения строения антител. В тоже время, у этих пациентов отмечается сниженное количество изотип-переключенных В-клеток памяти, и это не ассоциируется с функциональными нарушениями синтеза антител или инфекционной заболеваемостью пациентов [9].

Миелоидные клетки: у пациентов с аутосомно-доминантным гипер-IgE-синдромом имеется активация продукции провоспалительных цитокинов. Одним из контррегуляторных механизмов влияния провоспалительных цитокинов является аутокринная продукция ИЛ-10 миелоидными клетками – макрофагами и моноцитами. Поскольку в передаче сигнала с рецептора ИЛ-10 участвует STAT3-ген, эта ИЛ-10 опосредованная передача отсутствует у STAT3-нокаутных мышей, также, как и у пациентов с аутосомно-доминантным гипер-IgE-синдромом, имеющих STAT3-мутацию. Этот дефект вероятнее всего описывает гипервоспалительные изменения, характерные для гипер-IgE-синдрома. Нарушение сигнальных путей с участием Flt3-лиганда приводит к нарушению развития дендритических клеток, что приводит в результате к снижению количества дендритических клеток у STAT3-нокаутных мышей [10].

Остеокласты: цитокины семейства ИЛ-6 играют роль в развитии и поддержании основного гомеостаза костной ткани, и их действие опосредуется через сигнальные пути передачи STAT3-гена. Поэтому нарушение STAT3-передачи приводит к повышенной костной резорбции остеокластами. Эти нарушения могут объяснять клинические симптомы, связанные с нарушением состояния скелета у пациентов с аутосомно-доминантным вариантом гипер-IgE-синдрома.

Открытие DOCK8-мутации, являющейся причиной аутосомно-рецессивного варианта гипер-IgE-синдрома, оказало существенную помощь в понимании причины клинических проявлений у пациентов с аутосомно-рецессивным вариантом гипер-IgE-синдрома, имеющих данную мутацию [11, 12]. Аутосомно-рецессивный вариант гипер-IgE-синдрома клинически характеризуется рецидивирующими инфекциями респираторного тракта и лёгких, тяжелыми кожными вирусными инфекциями, часто обусловленными герпесвирусом, вирусом папилломы человека, герпесом зостер и контагиозным моллюском в сочетании с повышенными сывороточными уровнями IgE и аномалиями строения и развития костной системы. Также у таких пациентов повышен риск малигнизации, чаще всего у них развивается плоскоклеточный рак, Т-клеточная лимфома, лимфома Беркитта в детском (школьном) и подростковом возрасте [13].

У пациентов с аутосомно-рецессивным вариантом гипер-IgE-синдрома отмечаются симптомы поражения ЦНС, обусловленные васкулитом и инфекциями, включающими JC-вирус, ассоциированные с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией. DOCK8 является частью DOCK180-суперсемейства белков, которые играют роль в гуанин-нуклеотидной передаче для Rho-семейства гуанинтрифосфатазы. Отмечено, что DOCK180-опосредованные гуаниновые нуклеотидные факторы передачи играют роль в цитоскелетной перестройке с участием актина, клеточной миграции, клеточной адгезии, опосредованной интегринами, фагоцитозе, клеточной фузии, клеточной поляризации и формировании синапсов. Также у этих пациентов имеется нарушение дифференцировки Th17-лимфоцитов [14].

Частота гипер-IgE-синдрома неизвестна. Имеются описания клинических случаев пациентов в США и Европе, в том числе внесенные в реестр пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями. В имеющихся немногочисленных исследованиях отмечается, что частота всех первичных иммунодефицитных заболеваний возросла в период с 1976 по 2006 г.г. [15].

Самому старшему из описанных пациентов с гипер-IgE-синдромом было около 60 лет. Смертность пациентов с гипер-IgE-синдромом во второй и третьей декадах жизни связана с тяжелыми заболеваниями легких и инфицированием пневмоцеле грибами Aspergillus, Pseudomonasaeroginosa или другими микроорганизмами [16]. Инфекции являются главной причиной заболеваемости, у 80% пациентов в качестве осложнений рецидивирующих пневмоний развиваются пневмоцеле, практически такое же количество пациентов имеют хронический кожно-слизистый и ногтевой кандидоз. Также заболеваемость пациентов связана с развитием переломов в результате малых травм – такие переломы встречаются примерно у 60% пациентов с аутосомно-доминантным вариантом гипер-IgE-синдрома.

У пациентов с аутосомно-рецессивным вариантом гипер-IgE-синдрома заболеваемость и смертность тесно ассоциируется с осложнениями со стороны ЦНС, развитием аутоиммунных заболеваний и онкозаболеваний. Пациенты с аутосомно-рецессивным вариантом гипер-IgE-синдрома в раннем детском возрасте часто имеют осложнения в виде тяжело протекающих кожных вирусных инфекций, связанных с герпесом зостер, вирусом герпеса, папиломавирусом, контагиозным моллюском. Довольна высока частота развития у таких пациентов тяжелой инфекции контагиозным моллюском, рефрактерной к проводимой терапии.

Случаи гипер-IgE-синдрома в США описаны среди всех расовых групп населения, но в связи с редкостью данного заболевания точная частота его не может быть установлена. Наличие данного заболевания в разных этнических группах является значимым моментом, поскольку свидетельствует о том, что различные мутации имеются в одних и тех же генах.

Данное заболевание с одинаковой частотой встречается у лиц мужского и женского пола, преобладаний по полу не наблюдается. Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный варианты наследуются с различной степенью пенетрации.

Пациенты с гипер-IgE-синдромом принадлежат к разным возрастным группам (от 0 до 60 лет). Учитывая тот факт, что в зависимости от возраста спектр проявления клинических

симптомов различен (рецидивирующие инфекции, аномалии строения и развития лица, костей и др.), некоторым пациентам с гипер-IgE-синдромом своевременно не выставляется диагноз, а заболевание диагностируется тогда, когда уже развились необратимые осложнения заболевания. Большинству пациентов с аутосомно-рецессивным гипер-IgE-синдромом диагноз выставляется в возрасте до20 лет по наличию характерных клинических симптомов: тяжелых вирусных инфекций, рецидивирующих инфекций респираторного тракта и лёгких, повышения сывороточных уровней IgE.

В анамнезе пациентов с гипер-IgE-синдромом имеются случаи тяжелой экземы на первых неделях (месяцах) жизни, иногда осложненные кожно-слизистым кандидозом, с поражением полости рта и паховой области (пеленочный дерматит). Также в анамнезе могут быть указания на наличие лихенификаций на коже, рецидивирующих средних отитов в более старшем возрасте. Развитие эпизодов свистящего дыхания не является характерным для пациентов с гипер-IgE-синдромом. Чаще встречается персистирующий кашель, который начинается в детском возрасте. У пациентов с аутосомно-рецессивным гипер-IgE-синдромом описаны случаи хронической обезображивающей инфекции контагиозным моллюском.

При проведении рутинных аллерготестов у пациентов могут быть выявлены пищевые и респираторные специфические IgE, однако, отсутствие данных о наличии таковых аллергенов может иметь минимальное влияние на течение дерматита или других проявлений атопии у пациентов.

У пациентов с аутосомно-доминантным гипер-IgE-синдромом случаются переломы в результате малых травм. Наиболее часто случаются переломы длинных трубчатых костей, рёбер, позвонков и костей таза.

Пневмоцеле, как исход рецидивирующих пневмоний, развиваются исподволь, особенно у пациентов с аутосомно-доминантным вариантом гипер-IgE-синдрома. Развитию пневмоцеле способствует длительный хронический кашель с отделяемой гнойной мокротой. При аутосомно-рецессивном варианте гипер-IgE-синдрома пневмоцеле развиваются редко.

Склонность к малигнизации характеризуется развитием плоскоклеточной карциномы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта. Все эти заболевания встречаются у пациентов с аутосомно-доминантным вариантом гипер-IgE-синдрома [17].

У пациентов с аутосомно-рецессивным вариантом гипер-IgE-синдрома часто имеются неврологические симптомы, связанные с сосудистой патологией: стенозы, окклюзии, аневризмы. Этиология сосудистой патологии связана с развитием васкулита ЦНС на фоне хронических инфекций.

Дифференциальный диагноз гипер-IgE-синдрома проводится с такими заболеваниями, как аспергиллёз, атопический дерматит, хроническая гранулематозная болезнь, общая вариабельная иммунная недостаточность, синдром Омен, синдром Вискотт-Олдрича.

Среди тестов лабораторной диагностики исследуются сывороточные уровни IgE. Максимальное увеличение сывороточных уровней IgE свыше десяти стандартных отклонений от верхней границы нормы, характерной для данного возраста является достаточным для постановки диагноза при наличии характерных клинических симптомов. Зачастую уровни IgE повышаются в сто раз и более верхней границы возрастных норм. Однако, клиницисты должны быть внимательными и исключать пациентов с тяжелыми случаями атопического дерматита, у которых уровни IgE могут повышаться до подобных цифр. Уровни сывороточного IgE могут быть ложно низкими у детей младше 6-ти месяцев и у пожилых, у которых наблюдается физиологическое снижение уровней IgE.

Учитывая такие факты, как поражение множества органов и систем при аутосомно-доминантном вариантом гипер-IgE-синдрома, изменчивость клинических симптомов в зависимости от возраста пациента, большие трудности в адекватной и своевременной диагностике данного заболевания, приводящие при несвоевременной постановке диагноза к развитию необратимых поражений органов и тканей и инвалидизации пациентов, Национальным институтом здоровья (США) была разработана и внедрена в использование бальная система диагностики гипер-IgE-синдрома. Согласно которой, количество баллов, превышающее 40, может указывать на высокую вероятность наличия гипер-IgE-синдрома [18]. Клинические симптомы, входящие в оценочную систему, включают в себя следующие показатели: максимальные уровни сывороточного IgE, зафиксированные у данного больного, наличие кожных абсцессов, пневмоний, паренхиматозных поражений лёгких, нарушение (задержка) смены молочных зубов, сколиоз (максимальный угол отклонения), переломы костей в результате малых травм, наивысшее содержание уровня эозинофилов, аномалии строения лица, характерные изменения лица, сыпь в период новорожденности, экзема (степень тяжести), частые инфекций верхних дыхательных путей, кандидоз, другие серьезные инфекции, фатальные инфекции, гипермобильность суставов, лимфомы, широкая переносица, высокое нёбо. Полученное общее количество баллов корректируется с учетом возраста. Однако, существуют работы, в которых указывается на то, что количество баллов более 15 может свидетельствовать о высокой вероятности наличия гипер-IgE-синдрома.

Все пациенты с гипер-IgE-синдромом должны обязательно наблюдаться иммунологами и врачами смежных специальностей (дерматологом, инфекционистом, пульмонологом, неврологом,

хирургом, торакальным хирургом, ортопедом и др.), вести здоровый образ жизни, получать обогащенное микронутриентами и витаминами питание, иметь активные социальные контакты.

Основу лечения пациентов с гипер-IgE-синдромом составляют профилактическая антимикробная терапия, топическая терапия экзематозного дерматита, антимикробная внутривенная терапия развивающихся инфекций, хирургическое лечение (торакальные, ортопедические вмешательства, дренирование абсцессов). Для выявления пораженных членов семьи может потребоваться консультация генетика.

Некоторым пациентам с первичными иммунодефицитными заболеваниями требуется трансплантация костного мозга. Однако, на данный момент имеются сведения только об одном случае трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пациенту с гипер-IgE-синдромом, которая прошла успешно. Позже можно будет оценить эффективность данного вмешательства.

Учитывая вышеописанное, с целью исключения гипер-IgE-синдрома нами были проанализированы клинические случаи пациентов, имеющих сывороточные уровни IgE выше 1000 МЕ (десятикратное превышение верхней границы нормы), рекомендуемое некоторыми авторами как критерий постановки диагноза гипер-IgE-синдром. В данное исследование были включены 54 человека с зафиксированными уровнями IgE более 1000 МЕ, направленными для дообследования с диагнозом «Гипер-IgE-синдром» из различных поликлиник. Возраст пациентов составил от 5 месяцев до 18 лет. Средний возраст обследованных больных составил 9,2±1,4 года. Исследование проводилось по единому плану, включающему анализ данных анамнеза (дебют клинических проявлений, частота, характер заболеваний); анализ клинических симптомов на момент обследования и в динамике, анализ получаемой терапии; стандартное (комплексное) инструментальное и лабораторное обследование пациентов, клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, иммунологическое обследование, включающее оценку гуморального и клеточного иммунитета, риноцитоскопия, бактериологические исследования отделяемого зева, носа, по показаниям: УЗИ внутренних органов, рентгенография лёгких и придаточных пазух. Всем пациентам проводилось комплексное иммунологическое обследование. Содержание иммуноглобулинов A, G, M, E в сыворотке определялось методом нефелометрии на нефелометре BN 100 (Dade Bering, ФРГ) с использованием набора Dade Behring согласно инструкции производителя. Содержание субклассов IgG в сыворотке определялось методом нефелометрии на нефелометре BN 100 (Dade Bering, ФРГ) с использованием наборов и согласно инструкции производителя. Фенотипирование лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии на приборе FacsScan (Becton Dickenson, США) с использованием флюоресцентно-меченных моноклональных антител. Следует отметить, что у всех обследованных детей не было отмечено отклонений от возрастных норм показателей клеточного иммунитета, сывороточные концентрации иммуноглобулинов A, M, G также были в пределах возрастных норм. Из патологических изменений у обследованных больных были зафиксированы следующие:

- повышение уровня IgE выше 1000 МЕ;
- содержание эозинофилов более 700 кл в мкл;
- наличие сыпи в период новорожденности;
- наличие и степень тяжести дерматита;
- частота острых респираторных инфекций свыше 3 раз в год.

Наивысшие уровни IgE, зафиксированные у всех обследованных пациентов, составили от 1011 МЕ до 7510 МЕ. То есть, клинические симптомы, составляющие диагностические критерии гипер-IgE-синдрома, у всех обследованных детей с повышением уровня IgE были немногочисленны. Все клинические и лабораторные изменения корректировались в зависимости от возраста. В зависимости от степени выраженности симптома по таблице подсчета клинических и лабораторных изменений у пациентов с гипер-IgE-синдромом получалось определенное количество баллов, которые суммировались. Несмотря на высокие сывороточные концентрации IgE свыше 1000 МЕ, оказалось, что максимальное количество баллов, соответствующее 30 баллам, было зафиксировано только у одного ребенка. В основном, количество баллов составляло от 8 до 15. Ни у одного из пациентов не было отмечено таких симптомов, как нарушения строения скелета, гипермобильность суставов, лицевые аномалии, пороки развития лёгких, задержка выпадения молочных зубов, переломы, сколиоз, кандидоз, рецидивирующие инфекции, тяжелые инфекции, лимфома – т.е. тех изменений, которые рекомендуются к учёту при подсчёте наличия вероятного гипер-IgE-синдрома.

Таким образом, данное исследование показало, что одного лишь десятикратного повышения сывороточного уровня IgE (и выше) недостаточно для направления пациента для генетического обследования с целью постановки диагноза гипер-IgE-синдром.

Литература

1. Buckley, RH. Disorders of the IgE system / RH Buckley // Steigm ER, ed. *Immunologic Disorders in Infants and Children. – 1996. – Vol.* 4. – P. 413-422.

2. Engelhardt, K.R. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome / K.R. Engelhardt, S. McGhee, S. Winkler, A. Sassi, C. Woellner, G. Lopez-Herrera // *J Allergy Clin Immunol.* – Dec., 2009. – Vol. 124(6). – P. 1289-1302.
3. Freeman, A.F. Causes of death in hyper-IgE syndrome / A.F. Freeman, D.E. Kleiner, H. Nadiminti, et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – May, 2007. – Vol. – 119(5). – P. 1234-1240.
4. Holland, S.M. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome / S.M. Holland, F.R. DeLeo, H.Z. Elloumi, A.P. Hsu, G. Uzel, N. Brodsky, et al // *N Engl J Med.* – Oct 18, 2007. – Vol. 357(16). – P. 1608-1619.
5. Joshi, A.Y. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study / A.Y. Joshi, V.N. Iyer, J.B. Hagan, J.L. St Sauver, T.G. Boyce // *Mayo Clin Proc.* – 2009. – Vol. 84(1). – P. 16-22.
6. Minegishi, Y Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome / Y. Minegishi, M. Saito, S. Tsuchiya, et al. // *Nature.* – Aug 30, 2007. – Vol. 448(7157). – P. 1058-1062.
7. Minegishi, Y. Hyperimmunoglobulin E syndrome and tyrosine kinase 2 deficiency / Y. Minegishi, H. Karasuyama // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – Dec., 2007. – Vol. 7(6). – P. 506-509.
8. Milner, J.D. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome / J.D. Milner, J.M. Brenchley, A. Laurence, et al. // *Nature.* – Apr 10, 2008. – Vol. 452(7188). – P. 773-776.
9. Milner, J.D. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome / J.D. Milner, J.M. Brenchley, A. Laurence, et al. // *Nature.* – Apr 10, 2008. – Vol. 452(7188). – P. 773-776.
10. Renner, E.D. Novel signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) mutations, reduced T(H)17 cell numbers, and variably defective STAT3 phosphorylation in hyper-IgE syndrome / E.D. Renner, S. Rylaarsdam, S. Anover-Sombke , et al // *J Allergy Clin Immunol.* – 2008. – Vol. 122. – P.181-187.
11. Rezaei, N. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies / N. Rezaei, M. Hedayat, A. Aghamohammadi, K.E. Nichols // *J Allergy Clin Immunol.* – Jun, 2011. – Vol. 127(6). – P. 1329-1341.
12. Rezaei, N. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies / N. Rezaei, M. Hedayat, A. Aghamohammadi, K.E. Nichols // *J Allergy Clin Immunol.* – Jun., 2011. – Vol. 127(6). – P. 1329-1341.e2; quiz 1342-3.
13. Schimke, L.F. Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis / L.F. Schimke, J. Sawalle-Belohradsky, J. Roesler, A. Wollenberg, A. Rack, M. Borte // *J Allergy Clin Immunol.* – Sep., 2010. – Vol. 126(3). – P. 611-617.
14. Speckmann, C. Reduced memory B cells in patients with hyper IgE syndrome / C. Speckmann, F. Enders, C. Woellner, et al. // *Clin Immunol.* – Dec 2008. – Vol. 129(3). – P. 448-454.
15. Stepkowski, S.M. STAT3: an important regulator of multiple cytokine functions / S.M. Stepkowski, W. Chen, J.A. Ross, Z.S. Nagy, R.A. Kirken // *Transplantation.* – May 27, 2008. – Vol. 85(10). – P. 1372-1377.
16. Tangye, S.G. Insights into the role of STAT3 in human lymphocyte differentiation as revealed by the hyper-IgE syndrome / S.G. Tangye, M.C. Cook, D.A. Fulcher // *J Immunol.* – Jan 1, 2009. – Vol. 182(1). – P. 21-28.
17. Tangye, S.G. Insights into the role of STAT3 in human lymphocyte differentiation as revealed by the hyper-IgE syndrome / S.G. Tangye, M.C. Cook, D.A. Fulcher // *J Immunol.* – Jan 1, 2009. – Vol. 182(1). – P. 21-28.
18. Zhang, Q. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations / Q. Zhang, J.C. Davis, I.T. Lamborn, A.F. Freeman, H. Jing, A.J. Favreau // *N Engl J Med.* – Nov 19, 2009. – Vol. 361(21). – P. 2046-2055.

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF HYPER-IGE-SYNDROME (JOB`S- SYNDROME) AND HYPER-IGE-CONDITIONS

K.A. BOCHAROVA[1]
A.Y. SHERBINA[2]

[1]Belgorod National Reserch University

[2]Federal Scientific Research Center of Chidlren Hematology, Oncology and Immunology

e-mail: Bocharova_k@bsu.edu.ru

Primary immunodeficiency diseases (PIDS) are caused by inherited genetic mutations. Now days the detecting frequency of PIDS is growing up and causes a lot of medical and social problems. This paper describes the one type of PIDS – hyper-IgE-syndrome (Job`s-syndrome) and it`s difference from hyper-IgE-conditions.

Key words: primary immunodeficiency diseases, hyper-IgE-syndrome, atopic, hyper-IgE-conditions.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.15

ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИМАТИНИБОМ

Е.А. ГРАНКИНА
Ю.В. ШАТОХИН

Ростовский государственный медицинский университет

e-mail: grank-elena@mail.ru

Целью нашего исследования было изучить особенности системы гемостаза больных хроническим миелолейкозом, получающих терапию иматинибом. Выявлены снижение уровня тромбоцитов в сочетании с нормальными показателями времени кровотечения по Дюке, агрегации тромбоцитов и снижение индекса ретракции кровяного сгустка. Изменений со стороны плазменного звена гемостаза не выявлено. У больных хроническим миелолейкозом описаны признаки хронического ДВС-синдрома в стадии компенсации. Влияния иматиниба на показатели системы гемостаза не доказано.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, иматиниб, гемостаз.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) является заболеванием кроветворной ткани, характеризующимся появлением в стволовой кроветворной клетке реципрокной транслокации t(9;22)(q34;q11.2), следствием чего является образование слитного гена *BCR-ABL*. Указанная хромосомная поломка приводит к выработке патологического белка p210, являющегося онкопротеином и обладающего повышенной тирозинкиназной активностью. Появление и широкое использование в клинической практике специфических лекарственных препаратов таргетной терапии – специфических ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназы, целенаправленно блокирующих повышенную пролиферативную активность лейкозных клеток, позволило достигать максимальную элиминацию лейкозого клона и коренным образом менять прогноз хронического миелолейкоза у большинства больных. Основным ингибитором тирозинкиназ, используемым в первой линии терапии больных ХМЛ, у нас в стране является иматиниб [2].

Одной из серьезных проблем, наблюдающихся у больных ХМЛ, является развитие сосудисто-тромбоцитарных и коагуляционных нарушений, механизмы которых до конца не изучены. Окончательно не определена роль лекарственной терапии, в частности иматиниба, в развитии этих нарушений.

Цель исследования. В нашей работе проводилось исследование системы гемостаза у больных ХМЛ, получающих терапию иматинибом; анализ влияния иматиниба на показатели сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза.

Материалы и методы. В исследование было включено 36 пациентов, наблюдавшихся в гематологическом отделении клиники Ростовского государственного медицинского университета с марта 2009 по апрель 2012 года. Группу обследуемых составили 17 мужчин и 19 женщин в возрасте от 23 до 85 лет (медиана возраста – 58 лет). У всех пациентов диагноз ХМЛ был подтвержден цитогенетическим исследованием клеток костного мозга (обнаружение транслокации t(9;22)(q34;q11.2) и/или молекулярно-генетическим методом (обнаружение слитного гена *BCR-ABL* в клетках костного мозга или крови). Все обследуемые получали иматиниб в дозе от 400 до 800 мг. Медиана продолжительности приема иматиниба составила 18 мес. С целью изучения влияния некоторых фармакокинетических параметров на показатели системы гемостаза на фоне терапии иматинибом проводили определение концентрации препарата в плазме крови методом высокоэффективной

жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии. В работе определяли остаточную концентрацию иматиниба через 24 часа после последнего приема.

С целью характеристики сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза при ХМЛ всем больным проводились: подсчет уровня тромбоцитов, определение времени агрегации тромбоцитов (проба с универсальным индукторов агрегации), длительность кровотечения по Дюке, индекс ретракции кровяного сгустка. Содержание тромбоцитов оценивалось светооптическим методом в фазово-контрастном микроскопе. Для оценки плазменного звена гемостаза у больных ХМЛ использовались следующие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, фибриноген, тромбиновое время, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), D-димер, антитромбин III [1, 3, 4].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Excel, Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Были применены непараметрические методы статистической обработки. Данные представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (C25–C75).Проведена ранговая корреляция по Спирмену. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Полученные показатели сравнивались с таковыми в контрольной группе. В качестве контроля было взято 15 человек в возрасте от 18 до 65 лет, у которых не было выявлено первичных заболеваний кроветворной системы.

Результаты и обсуждение. Характеристика основных показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза у больных ХМЛ, получающих иматиниб, и их сравнение с контрольной группой приведена в табл. 1.

Таблица 1

Показатели гемостаза больных ХМЛ, получающих терапию иматинибом

Показатели гемостаза	Контрольная группа (n= 15)	Больные ХМЛ, получающие терапию иматинибом (n= 36)	U-критерий Манна-Уитни
Тромбоциты, [10^9/л] *	238 (215,5-261,5)	181,5 (109,5-244,25)	**163**
Длительность кровотечения по Дюке, [сек]	180 (163-208,5)	238 (165,5-252,75)	251,5
Время агрегации тромбоцитов [сек]	16 (15-17,5)	16 (15-17,25)	261,5
Индекс ретракции кровяного сгустка *	0,37 (0,315-0,42)	0,29 (0,25-0,34)	**130**
АЧТВ [сек]	29 (26,5-32,5)	29 (26-36,5)	236
Протромбиновое время [сек]	14 (14-15)	15 (14-16)	222,5
МНО	1,17 (1,09-1,24)	1,12 (1,06-1,16)	212,5
Фибриноген [г/л]	3,2 (2,84-3,8)	3,55 (2,86-4,71)	211,5
Тромбиновое время [сек]	15 (14-16,5)	15 (14-17)	246,5
Антитромбин III [%]	100 (96-105)	98,5 (88-105,25)	230
D-димер [нг/мл] *	148 (104,5-200,5)	230 (184,25-285)	**129**
РФМК [мг%] *	0 (0-2,3)	3,6 (0-4,65)	**182**
*достоверные различия между показателями в контрольной группе и группе обследуемых больных, $p \leq 0,05$. U-крит=189 (при $p \leq 0,05$)			

У больных ХМЛ, получающих терапию иматинибом, было отмечено снижение уровня тромбоцитов (181,5 (109,5-244,25)*10^9/л; U=163). При этом длительность времени кровотечения по Дюке и времени агрегации тромбоцитов не отличались от нормальных значений. Оба показателя коррелировали с уровнем тромбоцитов в периферической крови (r=-0,905 и r=-0,878 соответственно). Длительность кровотечения по Дюке также коррелировала с показателями времени агрегации тромбоцитов (r = +0,843), индекса ретракции кровяного сгустка (r = -0,653). Возможно, имеет место компенсаторная реакция в виде усиления агрегационной способности тромбоцитов (что объясняет нормальные показатели времени кровотечения по Дюке и времени агрегации тромбоцитов) на фоне имеющейся тенденции к тромбоцитопении. Обращало на себя внимание умеренное снижение индекса ретракции кровяного сгустка (0,29 (0,25-0,34); U=130), что коррелировало с выраженностью тромбоцитопении (r =+0,584).

Значимых отклонений показателей АЧТВ, протромбинового времени, МНО, тромбинового времени, антитромбина III в данной группе больных ХМЛ от нормальных значений не было зарегистрировано.

Отмечалось повышение уровня РФМК (3,6 (0-4,65) мг%; U=182) и D-димеров (230 (184,25-285) нг\мл; U=129) по сравнению с нормальными показателями. Наиболее вариабельным показателем было значение D-димера, которое колебалось от 41 до 843 нг\мл (Me 230 нг\мл). При этом уровень фибриногена достоверно значимо не отличался от нормы (3,55 (2,86-4,71) г\л;

U=211,5). Несмотря на это, наблюдалась умеренная прямая корреляционная связь между уровнем фибриногена и РФМК (r = +0,475).

Учитывая тенденцию к повышению уровня РФМК и D-димера на фоне нормальных показателей фибриногена и антитромбина III, можно предположить о наличии у данной группы больных ХМЛ хронического ДВС-синдрома в стадии компенсации. При анализе не получено достоверно значимых корреляций между уровнем тромбоцитов и показателями РФМК (r=0,131), D-димера (r=0,159) и антитромбина III (r=-0,029), что может косвенно свидетельствовать о том, что наличие хронического ДВС-синдрома существенно не влияет на уровень тромбоцитов.

Полученные данные о времени кровотечения и ретракции кровяного сгустка свидетельствуют об отсутствии формирования вторичной тромбоцитопатии на фоне хронического ДВС-синдрома. Так как это коррелировало с достижением клинико-гематологической ремиссии заболевания, можно предположить, что отсутствие тромбоцитопатии обусловлено гиперпродукцией молодых функционирующих клеток на фоне регрессии лейкозной популяции клеток.

При проведении корреляционного анализа для оценки влияния иматиниба на показатели плазменного звена гемостаза выявлена только обратная корреляционная связь между показателями концентрации иматиниба и АЧТВ (r=-0,375). Однако, нельзя однозначно говорить о влиянии иматиниба на 1 фазу свертывания крови и недостаточности внешнего пути свертывания крови. Вероятнее всего, эти нарушения обусловлены самим заболеванием, но не медикаментозной терапией. Это подтверждает наличие прямой корреляционной связи между уровнем лейкоцитов и тромбоцитов (r =+0,454).

Проведенные исследования позволяют сделать следующие **выводы:**

1. У больных ХМЛ было выявлено снижение уровня тромбоцитов. Несмотря на имеющиеся количественные нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза у больных ХМЛ наблюдались нормальные показатели времени агрегации тромбоцитов и времени кровотечения по Дюке и снижение индекса ретракции кровяного сгустка.
2. Достоверно значимых отклонений от нормы показателей АЧТВ, протромбинового времени, МНО, тромбинового времени, антитромбина III не наблюдалось.
3. Отмечалось повышение показателей РФМК и D-димера в сочетании с нормальным уровнем антитромбина III, что позволяет говорить о компенсированном течении хронического ДВС-синдрома. Уровень фибриногена при этом не был повышен.
4. Выявленная тенденция к снижению уровня тромбоцитов не является тромбоцитопенией потребления на фоне хронического ДВС-синдрома, о чем свидетельствует отсутствие достоверно значимых корреляций между количеством тромбоцитов в периферической крови и показателями РФМК, фибриногеном, D-димера.
5. Влияние иматиниба на показатели активности тромбоцитов и коагуляционное звено гемостаза не выявлено.

Литература

1. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М., 2001. – 305 с.
2. Волкова, М.А. Клиническая онкогематология / М.А. Волкова. – М.: Медицина, 2007. – 1119 с.
3. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза./ В.В. Долгов, П.В. Свирин // М., 2005. – 107 с.
4. Момот, А.П. Патология гемостаза принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Момот. – СПб., 2006. – 138 с.

CHARACTERISTIC OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA DURING IMATINIB MESYLATE TREATMENT

E.A. GRANKINA
Y.V. SHATOKHIN

Rostov State Medical University

e-mail: grank-elena@mail.ru

The aim of the study was to analyze features of hemostasis in patients with chronic myeloid leukemia during imatinib mesylate treatment. Thrombocytopenia accompanied with normal bleeding time of Duke and platelet aggregation and decreased clot retraction time were detected. Coagulation function was intact. Signs of chronic disseminated intravascular coagulation were described. Imatinib`s effects on hemostatic profile was not proven.

Key words: chronic myeloid leukemia, imatinib, hemostasis.

УДК 616.12-089:616.8-022

МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА И РЕАКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АОРТОКОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ

О.А. ОСИПОВА

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail:osipova_75@inbox.ru

Восстановление коронарного кровообращения миокарда после аортокоронарного шунтирования (АКШ) сопровождается появлением послеоперационной дисфункции миокарда, обусловленной повреждением кардиомиоцитов. Изучено содержание в крови миокардиальных ферментов: креатинфосфокиназы (КФК) и её МВ-фракции (МВ-КФК), АСТ, АЛТ, ЛДГ, индикаторов воспаления в крови: лейкоцитоза (Л), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), содержания С-реактивного белка (СРБ), а также структурно-функциональных показателей левого желудочка (ЛЖ) сердца: конечно-систолического и диастолического объемов (КСО, КДО), ударного и сердечного индексов (УИ; СИ), фракции выброса (ФВ) и уровня систолического и диастолического артериального давления (САД; ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС). Проведенное АКШ приводило к снижению уровня САД и ДАД, с появлением тенденции к улучшению функциональных свойств миокарда и в том числе увеличении ФВ. Вместе с тем АКШ характеризовалось возникновением послеоперационного повреждения миокарда, о чем свидетельствовали высокие уровни содержания клеточных ферментов в крови и активацией воспаления за счет увеличения лейкоцитоза и повышения СРБ.

Ключевые слова: реваскуляризация миокарда, аортокоронарное шунтирование, маркеры миокардиального повреждения, воспалительная реакция.

Введение. Коронарная реваскуляризация представляет один из наиболее перспективных восстановительных методов лечения нарушения сократительных и гемодинамических свойств миокарда [1]. Наряду с положительными моментами ее выполнение сопровождается возникновением послеоперационной дисфункции миокарда в результате интраоперационной ишемии и реперфузионного повреждении миокарда, выраженность которых зависит от величины оперативного вмешательства [6]. Существует необходимость диагностики интенсивности интраоперационного повреждения миокарда, которое включает клинические признаки, гемодинамические показатели и патобиохимические изменения, определяемые по содержанию уровня ферментов клеточной деструкции [9] и индикаторов воспаления [7].

Использование сердечных энзимов, таких как МВ-КФК и КФК в качестве ведущих диагностических тестов для определения миокардиального повреждения давно используется при острой коронарной недостаточности [4]. Несмотря на ограничение, их специфичности и чувствительности они нашли применение для диагностики крупноочагового инфаркта миокарда и вместе с определением других ферментов клеточной деструкции (АСТ, АЛТ, ЛДГ) используются для динамики некроза в случаях, где исключены другие источники повышения их концентрации [3].

Иным важным аспектом диагностического определения содержания уровня этих энзимов является их использование при хронической сердечной недостаточности (ХСН), где объективизация ее диагностики могла бы способствовать рациональному ведению больных, оценке лечебного действия препаратов и прогнозированию течения заболевания в целом [8]. В нашем исследовании использование ферментативных маркеров деструкции миокарда и травматического интраоперационного повреждение тканей обусловлено попыткой обозначить, а так же выявить степень ишемического и интраоперационного повреждения при реваскуляризации миокарда аортокоронарном шунтировании (АКШ).

Цель. Изучение концентрации сердечных энзимов и сопоставление этих показателей с изменениями гемодинамики и интенсивностью интраоперационного повреждения у больных при проведении аортокоронарного шунтировании.

Материалы и методы. Обследовано 104 больных стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, мужчин в возрасте (54,0 ± 1,1) год, индекс массы тела (ИМТ) (24,4 ± 1,16) кг/м. ИБС установлена у всех больных и проявлялась приступами стабильной стенокардии напряжения и покоя; II функциональный класс (ФК) был установлен у 44 (42,3%) и III ФК – у остальных (57,7%о), инфаркт миокарда перенесли более чем 6 месяцев тому назад 40 (76,9%) больных (таблица 1). АКШ проведено у всех больных, Из которых один шунт был положен у 66 (63,5%) и 2-4 шунта – у 38 (36,5%) больных. Гиперхолестеринемия более 5,0 ммоль/л имела место

у 76 (73,1%) больных. Контрольную группу составили практически здоровые лица, клиническая и биохимическая характеристика представлена в таблицах 1, 2, 3.

Для определения активности интраоперационного воспалительного процесса использовали показатели лейкоцитоза, СОЭ, С-реактивного белка (СРБ). Оценка наличия клеточного повреждения проводилась по показателям АСТ, АЛТ, КФК, МВ-КФК и ЛДГ. Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась с использованием одномерной (М-режим), двухмерной (В-режим) и допплер-ЭхоКГ по общепринятой методике. Оценивали следующие показатели: конечно-диастолический объем (КДО, см^3), конечно-систолический объем (КСО, см^3), ударный индекс (УИ, 22 мл/м), сердечный индекс (СИ, л/м), фракция выброса (ФВ, %). Больные обследовались до операции, на 2 сутки и на 12 сутки после реваскуляризации. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Все обследованные получали полноценное лечение в соответствии протоколам оказания медицинской помощи.

Группу контроля составили 21 практически здоровых мужчин, средний возраст которых составил 53,1±1,4 года, без признаков поражения сердца и нарушений ритма по данным опроса, физикального обследования, клинических, биохимических, лабораторных данных, данных ЭКГ и ультразвукового обследования.

Статистическая обработка данных проводилась стандартными методами вариационной статистики с использованием пакета статистических программ MicrosoftExcel 2003 и StatSoftStatisticalv.6.0. Результаты приведены в виде (M±SD). Вероятность отклонения между исследуемыми показателями определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Отличия считали достоверными при p<0,05.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатели	Больные со стенозирующим атеросклерозом	Контрольная группа	p
n	104 (100%)	21 (100%)	-
Пол (муж)	104 (100%)	21 (100%)	-
Возраст	54,0 ± 1,1	53,1 ± 1,4	-
ИМТ (кг/м^2)	29,4 ± 1,16	28,2 ± 1,18	-
САД (мм рт. ст.)	140,1 ± 2,8	126,0 ± 2,4	<0,01
ДАД (мм рт. ст.)	88,7 ± 1,8	80,0 ± 1,72	<0,05
ЧСС (уд/мин)	74,5 ± 1,62	73,0 ± 1,5	>0,05
Стенокардия стабильная	104 (100%)	-	-
II ФК	44 (42,3%)	-	-
III ФК	60 (57,7%)	-	-
Постинфарктный кардиосклероз	80 (76,0%)	-	-
АКШ	104 (100%)	-	-
Из них 1 шунт	66 (63,5%)	-	-
2-4 шунта	38 (36,5%)	-	-
АГ в том числе в анамнезе	58 (55,8%)	-	-
АГ I степени на момент обследования	10 (9,6%)	-	-

Результаты и их обсуждение. Сравнительная оценка структурно-функциональных и гемодинамических показателей левого желудочка (ЛЖ) с контрольной группой (табл. 2) показала, что у больных ИБС и стенозирующим коронарным атеросклерозом до операции АКШ имеет место дилатация полостей сердца с увеличением КДО на 43,3% (p < 0,01), КСО – на 82,4% (p < 0,001) и более высокими показателями УИ – на 18,2 % (p < 0,05) и СИ на 17,4% (p < 0,05) при уменьшении ФВ на 31,2% (p < 0,01). Эти изменения сопровождались достоверно повышенными уровнями систолического на 13,0% и диастолического на 10,7% (p <0,05) давления (p<0,05 в обоих случаях).

Таблица 2

Структурно-функциональныепоказателимиокардалевогожелудочка у больных с аортокоронарнымшунтированием

Показатели	Контрольная группа	Больные				
		До операции	На 2 сутки после операции	Р к-1	Р к-2	Р 1-2
	К	1	2			
ЧСС (уд/мин)	75 ± 1,8	74,5 ± 1,62	81,3 ± 1,87	>0,05	<0,05	<0,05
САД (мм рт. ст.)	124,0 ± 2,1	140,1 ± 2,8	126,0 ± 2,4	<0,01	>0,05	<0,05
ДАД (мм рт. ст.)	80,1 ± 1,76	88,7 ± 1,8	80,0 ± 1,72	<0,05	>0,05	<0,05
КДО, мл	87,7 ± 4,67	125,7 ± 5,26	122,2 ± 3,67	<0,05	<0,05	>0,1
КСО, мл	29,5 ± 2,43	53,8 ± 3,79	53,1 ± 2,27	<0,01	<0,01	>0,1
УИ, мл/м²	30,3 ± 1,86	35,8 ± 1,34	34,8 ± 1,22	<0,05	>0,05	>0,05
СИ, л/м²	2,3 ± 0,21	2,7 ± 0,13	2,9 ± 0,11	<0,05	<0,05	>0,05
ФВ, %	74,0 ± 4,81	56,4 ± 1,14	58,7 ± 1,17	<0,05	<0,05	>0,05

После проведения аортокоронарного шунтирования изменения гемодинамических и структурно-функциональных признаков имело следующий характер. Частота сердечных сокращений после операции на 2-ые сутки увеличилась до 81,3 ± 1,87 (р <0,05), уровень артериального давления систолического и диастолического снизился на 11,2% и 10,8% соответственно (р < 0,05) при тенденции к улучшениюКСО, КДО и УИ. Увеличение сердечного индекса (СИ) имело место за счет частоты сердечных сокращений. Улучшились показатели фракции выброса на 4,1 % (р > 0,05).

Оценка маркеров миокардиального повреждения и воспалительной реакции (табл. 3) позволила установить, что до операции по сравнению с контрольной группой существенных отклонений активности ферментов (АСТ, АЛТ, КФК МВ КФК и ЛДГ), а также СРБ, лейкоцитов и СОЭ не было. На 2-е сутки после операции имело место существенное увеличение активности ферментов, лейкоцитов, СОЭ и СРБ. При этом лейкоцитоз увеличился на 79,7%, СОЭ – 63,6%. Значительно увеличилась активность КФК, МВ КФК, АСТ и ЛДГ и особенно СРБ (табл. 3). На 12 сутки после операции наблюдалась нормализация активности АСТ, АЛТ и МВ КФК. Содержание в крови СРБ и СОЭ, хотя и достоверно снизились, все еще оставались значительно высокими, как по сравнению с нормой, так и содержанием до операции.

Таблица 3

Маркеры повреждения миокарда и реакции воспаления у больных с аортокоронарным шунтированием

Маркеры повреждения миокарда и воспаления	Показатели n=57					
	До операции	2 суткипосле операции	12 сутки после операции	Р 1-2	Р 1-3	Р 2-3
	1	2	3			
Лейкоциты	6,9 ± 0,21	12,4 ± 0,22	10,2 ± 0,53	<0,01	<0,01	>0,05
СОЭ, мм/час	10,7 ± 1,30	17,7 ± 1,86	29,6 ± 2,77	<0,01	<0,01	<0,05
АСТ, ед	27,1 ± 1,51	91,3 ± 13,68	42,2 ± 3,18	<0,01	<0,05	<0,05
АЛТ, ед	29,9 ± 1,86	44,5 ± 5,52	43,1 ± 5,26	<0,01	<0,05	>0,05
КФК, ед	165,6 ± 23,0	1175,8±180,4	809,0 ± 186,2	<0,01	<0,01	>0,05
МВ КФК, ед	27,2 ± 2,08	54,3 ± 6,0	34,0 ± 2,90	<0,01	>0,05	<0,05
ЛДГ, ед/л	86,0 ± 33,91	173,1 ± 72,7	-	<0,01	-	-
СРБ, мг/л	4,3 ± 1,23	156,9 ± 4,79	98,2 ± 134,34	<0,001	<0,001	<0,01

Восстановление коронарного кровотока после проведения АКШ сопровождается улучшением структурно-морфологических показателей ЛЖ сердца, с тенденцией к улучшению гемодинамических его возможностей иувеличением фракции выброса. При этом после АКШ наблюдается значительное повышение содержания в крови ферментов, свидетельствующих о наличии кардиомиоцитарного повреждения, возникшего во время оперативного вмешательства. Это касается в первую очередь КФК и МВ-КФК, активность которых увеличилась.

Для определения миокардиального повреждения, вызванного ишемией и некрозом миокарда, давно и успешно использовались сердечные энзимы такие как КФК и ее МВ фракция, и клеточные ферменты, такие как АЛТ, АСТ и ЛДГ [2]. В наших исследованиях повышение их содержания в крови отмечено на вторые сутки после операции, а нормализация, спустя 10-12 дней, т.е. после заживления раны.

Изменения содержания в крови СРБ, СОЭ и лейкоцитоза отличается от изменения уровня клеточных ферментов, что позволяет утверждать, реваскуляризация миокарда сопровождается наличием воспаления, которое связано с оперативным вмешательством и, возможно, интраоперационной ишемией миокарда и повреждением тканей [8]. Изменения показателей лейкоцитоза свидетельствуют о наличии воспаления, связанного с оперативным вмешательством, в то время как СОЭ и СРБ остаются увеличен даже спустя 12 дней операции.

Следовательно, успешно проведенное АКШ создает необходимые условия для быстрого восстановления сократительной способности миокарда и его гемодинамической возможности, но осложняется интраоперационной ишемией миокарда, наличие и выраженность которой может быть оценено по уровню клеточных энзимов в крови. Для определения длительности восстановительных процессов в миокарде может быть использована динамика содержания СРБ и СОЭ.

Хирургическое лечение стенозирующего коронарного атеросклероза до настоящего времени остается одним из весьма сложных и важных разделов современной кардиохирургии [5]. Операция АКШ у больных ИБС наиболее эффективно используется для лечения осложнений коронарной недостаточности, ее прогрессирования и профилактики ХСН [8]. Реваскуляризация миокарда во многих случаях прогностически предпочтительнее терапевтического лечения таких больных, поскольку она приводит к восстановлению функции жизнеспособного миокарда и значительно снижает риск развития повторных ишемических нарушений [4]. Тем не менее, при использовании венозного трансплантанта она не устраняет прогрессирования атеросклероза коронарных артерий, лежащего в основе заболевания, что приводит к увеличению степени стерозирования проксимального участкашунтированнойкоронарнойартерии и самого шунта [9].Современемэтоможет привести к ухудшениюпоказателейкардиогемодинамики. Это и обусловило необходимость использования артериальных трансплантатов [1], в частности МКШ. С другой стороны, необходима оценка влияния оперативного вмешательства на состояние гемодинамики сразу после проведения операции, так сохранение адекватной кардиогемодинамики является важным прогностическим показателем дальнейшего течения ИБС [8].

Основным направлением реваскуляризации миокарда в начальный период развития хирургии ИБС было аутовенозное АКШ. По мере накопления клинического опыта стали появляться данные о рецидиве стенокардии после реваскуляризации миокарда, основной причиной которого был тромбоз венозных шунтов. К 7-10 году после операции частота непроходимости аутовенозных шунтов достигает 50% из-за гиперпластических и атеросклеротических изменений снижающих кровоток [6]. Другой причиной непроходимости венозных шунтов является их тромбоз. В течение одного года после операции его частота составляет 10-15%, а через 5 лет – 20-25%. Использование аутоартериальных трансплантатов предпочтительнее из-за гораздо лучших отдаленных результатов. Так, проходимость маммарокоронарных шунтов в течение 10 лет сохраняется более, чем в 90% случаев [8].

По нашим данным, сравнительная оценка влияния типа реваскуляризации миокарда и кардиогемодинамики показала, что положительные изменения происходят уже сразу после операции. В настоящее время для реваскуляризации миокарда используют как аортокоронарное шунтирование так и восстановление коронарного кровотока, используя маммарокоронарное шунтирование, имеющее определенные преимущества по сравнению с АКШ. Для оценки влияния этих способов реваскуляризации проведено сопоставление гемодинамических и ферментативных изменений.

Гемодинамическая характеристика больных, подвергшихся маммарокоронарному шунтированию и его сочетанию с АКШ (таблица 4 и 5) с целью реваскуляризации миокарда характеризовалась следующим: уровень систолического и диастолического АД – были повышены на 8,6 и 7,4% по сравнению с контролем соответственно ($p<0,05$), в то время как частота сердечных сокращений соответствовала контрольной группе. Из достоверных показателей отличались увеличение КДО ЛЖ на 22,6% ($p<0,01$), КСО – на 32,8% ($p<0,001$). УИ и СИ на 11% ($p<0,05$) и 3,7 % соответственно. Кроме того имело место снижение ФВ на 28,6% ($p< 0,001$), а также увеличение размера левого предсердия на 33,7% ($p<0,001$).

Таблица 4

Структурно-функциональные показатели больных с реваскуляризацией миокарда методом маммарокоронарного шунтирования (МКШ; M±SD)

Показатели	Обследованные			Сравнение по группам (%)		
	Операция			Уровень изменения (%)		
	Контрольная группа	До	После	1 – 2	1 – 3	2 – 3
Группы	1	2	3			
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
САД	124,0 ± 5,30	135,5 ± 17,05*	119,4 ± 4,49**	+ 9,2%	- 3,7%	- 11,9%
ДАД	80,1 ± 4,30	86,5 ± 10,56*	75,1 ± 4,40**	+ 8,0%	- 6,2%	- 13,2%
ЧСС	76,3 ± 6,40	72,7 ± 8,07	74,2 ± 10,17	- 4,7%	- 2,8%	+ 2,1%
КДО ЛЖ	107,8 ± 8,3	139,1 ± 35,52*	123,9 ± 26,77**	+ 29,0%	+ 14,9%	- 10,9%

Продолжение табл. 4

КСО ЛЖ	41,3 ± 4,50	61,5 ± 31,43*	56,1 ± 15,21**	+ 48,9%	+ 35,8%	- 8,8%
УИ	33,1 ± 5,50	37,2 ± 10,5	32,6 ± 8,26	+ 12,4%	- 1,5%	- 12,4%
СИ	2,6 ± 0.46	2,7 ± 0,82	2,7 ± 0,77	+ 3,8%	+ 3,8	0
ФВ, %	66,6 ± 4,74	51,8 ± 9,65*	56,4 ± 9,44***	- 22,8%	- 15,3	+ 8,9
%ΔS	0,3 ± 0,10	0,3 ± 0,10	0,27 ± 0,04**	0	- 0,9%	- 0,9%
КДР ЛП	26,7 ± 3,9	40,31 ± 5,98*	46,4 ± 5,65	+ 51,0%	+ 73,8%	+ 15,1%

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с контролем
** – p<0,05 по сравнению с состоянием до операции

Успешное маммарокоронарное шунтирование приводило к уменьшению систолического АД на 18% по сравнению с исходным до операции (p<0,01) и диастолического АД – на 15,2 % (p< 0,01) без существенного изменения частоты сердечных сокращений. При этом имело место уменьшение КСО ЛЖ и КДО ЛЖ на 11,0 и 10,2%о соответственно (p < 0,05), некоторое – на 12,4 % снижении е ударного объема, рост ФВ на 8,9% (p < 0,05) и увеличение конечно-диастолических размеров левого предсердия – на 15,1%.

Таблица 5

Структурно-функциональные показатели больных с реваскуляризацией миокарда методом маммаро- и аортокоронарного шунтирования

Показатели	Обследованные			Сравнение по группам (%)		
	Операция			Уровень изменения (%)		
	Контрольная группа	До	После	1 – 2	1 – 3	2 – 3
Группы	1	2	3	1 – 2	1 – 3	2-3
САД	124,0 ± 5,30	138,4 ± 19,0*	114,8 ± 7,86**	+ 11,8%	- 7,4%	- 17,1%
ДАД	80,1 ± 4,30	88,8 ± 14,53*	73,3 ± 8,06**	+10,9%	- 8,5%	- 17,5%
ЧСС	76,3 ± 6,40	74,5 ± 16,31	82,2 ± 13,35**	- 2,4%	+ 7,7%	+ 10,3%
КДО ЛЖ	107,8 ± 8,3	121,2 ± 28,57*	126,9 ± 21,56**	+ 12,4%	+ 17,7%	+ 4,7%
КСО ЛЖ	41,3 ± 4,50	50,2 ± 18,55*	53,8 ± 14,35**	+ 30,3%	+ 30,3%	+ 7,2%
УИ	33,1 ± 5,50	35,9 ± 8,40	36,8 ± 6,44	+ 8,5%	+ 11,2%	+ 2,5%
СИ	2,6 ± 0.46	2,7 ± 0,78	3,0 ± 0,62**	+ 3,8 %	+ 15,4%	+ 11,1%
ФВ, %	66,6 ± 4,74	58,2 ± 6,51	58,8 ± 7,44	- 18,6%	- 11,7%	+ 1,0%
%ΔS	0,3 ± 0,10	0,3 ± 0,10	0,31 ± 0,04	0	+ 3,3%	+ 3,3%
КДР ЛП	26,7 ± 3,9	40,4 ± 4,81*	38,0 ± 3,89**	+ 57,3%	+42,3%	+ 6,0%

Примечание: *p<0,05 по сравнению с контролем
**p<0,05 по сравнению с состоянием до операции

У больных, у которых маммарокоронарное шунтирование сочеталось с аортокоронарным шунтированием сравнительная оценка исходного уровня гемодинамических и структурных изменений между группами с МКШ и (АКШ + МКШ) показала наличие достоверно более низкой ФВ до операции, что подтверждено и более тяжелой гемодинамической ситуацией в группе последней. После реваскуляризации при использовании МКШ и АКШ в качестве восстановительного лечения уровень САД снизился на 28,5%, ДАД – на 17,3% (p < 0,01 в обоих случаях) и частота сердечных сокращений увеличилась на 10,3% (p<0,05). Особенностью структурно-функциональных изменений было то, что КДО в целом по группе увеличился на 7,4%, КСО – на 7,2% соответственно (p<0,05) с повышением систолического индекса на 13,3% (p<0,01), а фракция выброса увеличилась только на 1% (p >0,05).

Улучшение кардиогемодинамических показателей при прямой реваскуляризации миокарда при любом типе реваскуляризации, а особенно МКШ, существенно улучшает функционирование миокарда, что подтверждается изменениями КДО и увеличением ФВ. Положительная динамика создает хорошую основу для проведения физической и психологической реабилитации, а так же адаптации анатомо-физиологического состояния миокарда.

Литература

1. Белов, Ю. В. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда после коронарного шунтирования у больных с постинфарктным ремоделированием левого желудочка / Ю. В. Белов, В. А. Варакcин // Кардиология. – 2003. – № 2. – С. 7-12.

2. Берсенева, Е. А. Прогнозирование течения послеоперационного периода при операциях аортокоронарного шунтирования на основании лабораторных данных / Е. А. Берсенева, О. В. Новоселова // Клинич. лаб. диагностика. – 2004. – № 2. – С. 15-19.

3. Комплексный подход в диагностике периоперационных ишемических повреждений миокарда при операциях на открытом сердце с использованием кардиоспецифических ферментов и радиоизотопных методов / П. А. Федотов [и др.] // Бюл. науч. центра сердеч.-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердеч.-сосудистые заболевания. – 2008. – Т. 9, № 6. – С. 280.

4. Профилактика реперфузионных повреждений миокарда после операции прямой реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения / Р. В. Сидоров [и др.] // Кардиол. и серд.-сосуд. хирургия. – 2009. – № 6. – С. 35-37.

5. Abu-Omar, Y. The present status of off-pump coronary artery bypass grafting / Y. Abu-Omar, D. Taggart // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2009. – Vol. 36, N 2. – P. 312-321.

6. Biochemical injury markers and mortality after coronary artery bypass grafting: a systematic review / L. Petaja [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2009. – Vol. 87, N 6. – P. 1981-1992.

7. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease / D. M. Lloyd-Jones [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2006. – N 145. – P. 35-42.

8. Revascularization in patients with heart failure / R. T.Tsuyuki [et al.]// CMAJ. – 2006. – Vol. 175, N 4. – P. 361-365.

9. With the «universal definition» measurement of creatinekinase-myocardial band rather than troponin allows more accurate diagnosis of periprocedural necrosis and infarction after coronary intervention / C. C. Lim [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57, N 6. – P. 653-661.

MARKERS OF MYOCARDIAL DAMAGE AND INFLAMMATORY REACTION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

O.A. OSIPOVA

Belgorod State National Research University

e-mail: osipova_75@inbox.ru

Restoration of a coronary circulation of a myocardium after aortocoronary bypass grafting (ACBG) is accompanied by occurrence of postoperative dysfunction of the myocardium caused by cardiomyocyte damage. The content of myocardial enzyme blood is studied: KPK and its MB-KPK,, AST, ALT, LDH, inflammation indicators in a blood: leukocytosis (L), erythrocyte sedimentation rate (ESR), maintenances of C-reactive protein (CRP), and also structurally functional indicators of left ventricle: of LV end-diastolic (EDV) and end-systolic (ESV) volumes, shock and cardiac indexes (SI; CI), ejection fraction (EF) and level of systolic and diastolic blood presser (SBP, DBP) and heart rate control (HRC). ACBG has led to the decrease in SBP and DBP level, and with the tendency of improvement to the functional properties of a myocardium including the increase of EF. At the same time ACBG was characterized by emergence of postoperative damage of a myocardium to what high levels of the content of cellular enzymes in a blood and inflammation activation at the expense of augmentation of a leukocytosis and CRP rising testified.

Key words: myocardium revascularization, aortocoronary shunting, markers of myocardial damage, inflammatory reaction.

УДК: 616.12 – 008.334 – 08

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИНФЛИКСИМАБА НА ПАРАМЕТРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Л.И. КНЯЗЕВА
Н.С. МЕЩЕРИНА

Курский государственный медицинский университет

e-mail: kafedra_n1@bk.ru

В данной статье представлены результаты исследования структурно-функциональных свойств сосудистого русла у 50 пациентов ревматоидным артритом (РА). Установлено достоверное снижение времени распространения пульсовой волны (РТТ), повышение индексов ригидности, аугментации и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), увеличение диаметра общих сонных артерий (ОСА), толщины КИМ и индекса жесткости, более выраженные изменения определены при серопозитивном по Jg M РФ варианте РА. Большая эффективность корригирующего действия инфликсимаба на параметры ремоделирования сосудистого русла выявлена у больных с серонегативным по JgM РФ варианте РА.

Ключевые слова: жесткость сосудистой стенки, инфликсимаб, ревматоидный артрит.

Ревматоидный артрит (РА) – самое распространенное хроническое воспалительное заболевание суставов. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в лечении, продолжительность жизни больных остаётся ниже популяционной. Основной причиной смерти больных РА являются сердечно-сосудистые катастрофы, обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов. Уровень сердечно-сосудистой смертности при РА на 60% выше в сравнении с общей популяцией [10]. При этом высокий риск сердечно-сосудистых осложнений регистрируется на 10 лет раньше, чем у лиц без ревматических заболеваний.Его нарастание отмечено уже в дебюте РА и ассоциировано помимо традиционных факторов риска с внесуставными проявлениями, прогрессирующим течением болезни, активностью воспалительного процесса и серопозитивностью по РФ. Известно, что большинство факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений реализует свое действие через изменение свойств сосудистой стенки.

В последние годы в качестве интегрального показателя сердечно-сосудистого риска при кардиоваскулярной патологии рассматривается жесткость артериальной стенки, которая также определяется в качестве независимого фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений в популяции в целом [5]. Увеличение жесткости артериального русла при РА связывают с ростом смертности [11].Согласно современным представлениям атеросклероз относится к хроническим воспалительным заболеваниям [1]. Поэтому аспект кардиоваскулярной патологии при РА непосредственно связан с изучением роли воспаления в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. Многие из медиаторов воспаления, принимающих участие в развитии РА (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, хемокины и т.д.), имеют важное значение в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов [6].

Данные положения обосновывают необходимость изучения функционального состояния системных артерий у больных РА. Являясь фактором риска кардиоваскулярных заболеваний, артериальная жесткость нуждается в медикаментозной коррекции. Поэтому способность современных средств патогенетической терапии РА влиять на показатели артериальной жесткости должны рассматриваться в качестве важнейших характеристик.

В прошедшем десятилетии лечение РА претерпело радикальные изменения с внедрением генно-инженерных биологических препаратов, в частности, антагонистов фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), доказавших высокую эффективность в снижении активности заболевания, рентгенологических признаков поражения суставов при РА [2, 3, 4, 9]. На основании вышеизложенного можно ожидать, что блокирование ФНО-α способно замедлить прогресс атеросклеротических поражений и тем самым снизить нагрузку на сердечно-сосудистую систему у пациентов с РА. Однако, полученные к настоящему времени данные по оценке влияния антагонистов ФНО на развитие атеросклеротического поражения сосудистого русла при РА немногочисленны и противоречивы, что во многом связано с гетерогенностью клинико-иммунологических форм заболевания, так и разнообразием применяемых антагонистов ФНО-α [8, 9].

Данные положения обусловливают актуальность и перспективность проведения исследований по изучению влияния инфликсимаба на ригидность сосудистой стенки,

направленных на оптимизацию терапевтических подходов по коррекции факторов риска сердечно-сосудистых осложнений при РА.

Целью исследования явилось проведение сравнительной оценки влияния инфликсимаба на структурно-функциональных параметры артериального русла у больных с различными клинико-иммунологическими вариантами РА.

Материалы и методы исследования. Обследовано 50 пациентов с ревматоидным артритом умеренной и высокой активностью; длительность заболевания составляла от 12 месяцев до 5 лет. Средний возраст больных составил 38,2±6,5 года. Группа контроля включала 20 клинически здоровых лиц в возрасте 40,5±4,3 года. Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие РА 2-3 степени активности; наличие показаний и отсутствие противопоказаний к применению инфликсимаба; наличие информированного согласия пациента о включении в исследование. Критериями исключения пациентов из исследования явились: РА 1 степени активности; инфекционные процессы любой локализации, сахарный диабет, нарушение функции печени и почек, застойная сердечная недостаточность. Диагноз ревматоидного артрита устанавливался в соответствии с критериями ACR/EULAR, 1987/2010. Общая активность РА и функциональный класс (ФК) определялись согласно классификации РА, принятой на пленуме ассоциации ревматологов России в 2007 году. Количественная оценка активности РА проводилась с использованием индекса DAS 28 (DiseaseActivityScore), рекомендованного EULAR [7]. Для оценки эффективности терапии использовались критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28.

Все больные были рандомизированы на две группы: первую группу (1n=21) составили пациенты с серонегативным по JgM ревматоидного фактора (РФ) вариантом РА, вторую (2n=39) – больные с серопозитивным по JgM ревматоидного фактора вариантом заболевания.

Уровень ревматоидного фактора (РФ) оценивали иммуноферментным методом (Orgentect, Германия). Биохимические и функциональные методы исследования проводились по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить сопутствующие заболевания.

До лечения инфликсимабом базисная противовоспалительная терапия больных включала метотрексат 11,8±8,2 мг/неделю. Инфликсимаб вводили в/венно капельно по 200 мг/сутки в соответствии с рекомендуемой схемой: 0,2,4,6 недели, затем каждые 8 недель в течении 12 месяцев.

Определение состояния сосудистой стенки проводилось до лечения и после 12 месяцев терапии инфликсимабом.

Состояние упруго-эластических свойств сосудистой стенки оценивали с помощью суточного монитора АД компании «Петр Телегин» г. Нижний Новгород и программного обеспечения BPLab®. Определялись следующие параметры: PTT – время распространения пульсовой волны (мс); ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIx – индекс аугментации (%); SAI – систолический индекс площади (%); СРПВ (см/с) – скорость распространения пульсовой волны (вычислялась по формуле $СРПВ = \frac{l_{Ao} + l_{cp}(ASc + AA + 1/3\,AB)}{PTT}$; где l_{Ao} – расстояние между устьем аорты и подключичной артерии, измеренное сонографически; l_{cp}(ASc+AA+1/3 AB) сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой.

Визуализацию общих сонных артерий выполняли с использованием ультразвукового комплекса Acuson X /10, оснащенного линейным датчиком 7 МГц в β-режиме. Измерение КИМ общей сонной артерии осуществлялось в ее дистальном отделе на 1 см проксимальнее области бифуркации с обеих сторон.

Для оценки структурно-функциональных свойств общих сонных артерий (ОСА) определялся индекс жесткости (stiffnesindexB) по формуле:

B=log (САД/ДАД)/(ΔД/Д) (усл. ед.), где Д – диаметр артерий; ΔД – изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0 for Windows. Статистический анализ количественных переменных основывался на различии средних арифмитических совокупностей. В случае двух несвязанных выборок использовался t-критерий Стъюдента с раздельной оценкой дисперсии для независимых групп. Для оценки зависимости между количественными параметрами рассчитывались коэффициенты линейной корреляции Пирсона, а в случае порядковых переменных вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.Для оценки достоверности изменений показателей на фоне лечения применялись критерии Стьюдента и Уилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что у всех обследованных больных РА имеет место уменьшение эластичности сосудистой стенки по сравнению с контрольной группой. При этом следует отметить статистически более значимое снижение эластических свойств сосудов у больных с серопозитивным по JgM РФ вариантом РА.

Так, показатель времени распространения пульсовой волны (PTT) у больных этой группы был достоверно ниже на 29,1±2,6% (p<0,05) по сравнению с контролем и 9,1±1,1% (p<0,05) по сравнению с величиной у больных с серонегативным по JgM РФ вариантом РА (табл. 1).

Таблица 1

Влияние инфликсимаба на ригидность артериального русла у больных ревматоидным артритом в зависимости от серопозитивности по JgMревматоидному фактору

Показатель	Группы обследованных больных				
	Группа контроля (n=20)	Больные с серонегативным по JgM РФ вариантом РА		Больные с серопозитивным по JgM РФ вариантом РА	
		До лечения (n=21)	После лечения (n=21)	До лечения (n=39)	После лечения (n=39)
	1	2	3	4	5
PTT , мс	163,2 ±3,9	139,3±3,4*1	149,9±3,6*1,2	128,6±2,8*1	139,2±3,3*1,3,4
$(dPdt)_{max}$, мм.рт.ст./с	1204,7 ±11,5	963,6 ±10,8	1008,5±10,7*1,2	838,9±9,3*1	882,4±10,1*1,3,4
ASI	37,1 ±2,7	43,3±1,8	40,2±1,9*1,2	51,4±2,6*1	45,3±2,3*1,3,4
AIx, %	-30,7±2,1	-17,7±0,8	-25,8±2,3*1,2	-12,9±0,6**1	-18,2±1,9*1,3,4
Ssys, %	53,5 ±2,6	61,1±1,5	57,8±2,1*1,2	67,9±3,1*1	62,8±2,9*1,3,4

Примечание: Звездочкой (*) отмечены достоверные отличия средних арифметических (p<0,05), цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Максимальная скорость нарастания артериального давления ($dPdt_{max}$) была в 1,5±0,2 раза (p<0,05) меньше у больных с серопозитивным вариантом РА по сравнению с ее величиной при негативном по JgM РФ варианте РА. Индекс ригидности (ASI) у больных с серонегативным РА на 13,9±0,4% и 12,6±0,6% (p<0,05) соответственно превышал среднее значение контрольной группы и показателя при серопозитивном РА.

Систолический индекс площади (Ssys) был повышен у больных с серопозитивным и серонегативным вариантом заболевания на 29,1±2,3% (p<0,05) и 11,4±0,3% (p<0,05) в сравнении с контролем.

СРПВ, определяющая жесткость артериального русла, при серонегативном РА составила 125,6±3,4 см/с, при серопозитивном по РФ течением заболевания 132,4±3,2 см/с (рис. 1), что соответственно на 10,6±1,2% (p<0,05) и на 15,1±2,5% (p<0,05) превышало значение контроля (117,2±2,6 см/с). При серопозитивном РА СРПВ была на 7,4±1,6% (p<0,05) выше, чем у больных с серонегативным РА. Установлена достоверная корреляционная связь между СРПВ и сывороточной концентрацией РФ (r=0,53; p<0,05).

Сравнительный анализ упруго-эластических свойств артериального русла показал, что при серопозитивном варианте РА в большей степени повышена жесткость (увеличение СРПВ) и снижена эластичность (увеличение AIx, ASI) в сравнении с показателями при серонегативном варианте РА.

Проведенный корреляционный анализ установил наличие положительных достоверных связей между СРПВ и индексом активности DAS28 (r=0,41, p<0,05); индексами DAS28 и AIx (r=0,49, p<0,05); DAS28 и ASI (r=0,39, p<0,05). Установлена достоверная связь между СРПВ и длительностью РА (χ^2=14,2 p<0,05). Обратная корреляционная связь установлена между DAS28 и PTT (r=-0,37, p<0,05), что свидетельствует о патогенетической роли активности и длительности воспаления в развитии структурно-функциональных нарушений сосудистого русла при РА.

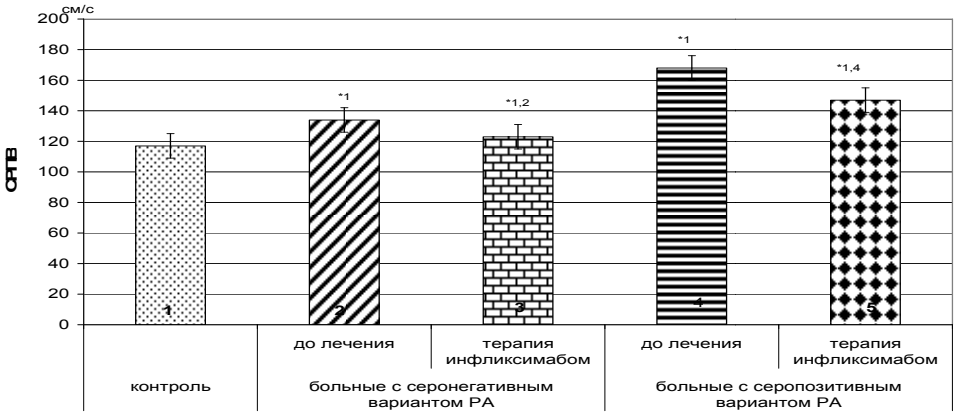


Рис.1. Динамика СРПВ у больных РА в зависимости от серопозитивности поJgMревматоидному фактору

Для оценки процессов ремоделирования сосудистого русла проведено изучение структурно-функциональных показателей ОСА у больных РА (табл. 2), показавшее большую степень изменения параметров ОСА при серопозитивном варианте заболевания, что проявлялось увеличением диаметра ОСА на 8,4±0,4% (p<0,05), толщины КИМ на 15,1±1,3%(p<0,05), индекса жесткости на 11,2±0,5%,(p<0,05) в сравнении с их значениями у больных с серонегативным ревматоидным артритом.

Таблица 2

Эффективность влияния инфликсимаба на структурно-функциональные показатели общих сонных артерий у больных РА в зависимости от серопозитивности по JgM ревматоидного фактора

№ п/п	Группы обследованных	Показатели		
		Диаметр ОСА, мм	Комплекс интима медиа, мм	Индекс жесткости, усл. ед.
1.	Контроль (n=20)	6,0±0,2	0,75±0,1	4,8±0,4
До лечения				
2.	Больные РА с серопозитивным по JgMРФ(n=39)	6,7±0,3*1	1,2±0,1*1	6,9±0,3*1
3.	Больные РА с серонегативным по JgMРФ(n=21)	6,4±0,2*1,2	0,91±0,2*1,2	6,2±0,2*1,2
После лечения				
4.	Больные РА с серопозитивным по JgMРФ(n=39)	6,4±0,1*1,2	0,96±0,1*1,2	6,0±0,2
5.	Больные РА с серонегативным по JgMРФ(n=21)	6,1±0,1*3,4	0,80±0,2*1,3,4	5,3±0,3*1,3,4

Примечание: Звездочкой (*) отмечены достоверные отличия средних арифметических (p<0,05), цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Учитывая ключевую роль хронического воспаления в повышении жесткости артериального русла, являющейся фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, важное место в их профилактике занимает проведение противовоспалительной терапии, поэтому несомненный интерес представляет изучение кардиоваскулярных эффектов ингибитора ФНОα – инфликсимаба.

Оценка клинической симптоматики после 12-ти месяцев лечения инфликсимабом показала большую эффективность терапии при серонегативном варианте РА, о чем свидетельствуют следующие данные: ремиссия (DAS28<2,6) была диагностирована у 16 (76,2%) больных (p<0,05); у 5 (23,8%) больных (p<0,05) определена минимальная активность заболевания (DAS28<3,2). При серопозитивном РА клинико-лабораторная ремиссия была достигнута у 10 (25,6%) больных (p<0,05), минимальная активность заболевания имела место у 14 (35,9%) больных и умеренная активность заболевания сохранялась у 13 (33,3%) пациентов; отсутствие клинического эффекта определено у 2 (5,2%) пациентов.

Изучение влияния инфликсимаба на показатели ригидности сосудистого русла показала, что у больных с серонегативным вариантом РА показатель PTT увеличился на 15,9±0,3% (p<0,05); при серопозитивном варианте заболевания после лечения повышение PTT составило 9,2±0,5% (p<0,05), однако оставалось ниже показателя, определенного после лечения у больных с серонегативным вариантом РА (на 8,1±0,2%, p<0,05). После терапии инфликсимабом у больных с серонегативным РА установлено достоверное увеличение dP/dt_{max} на 10,5±0,2%, при серопозитивном РА dP/dt_{max} увеличилась до 882,4±10,1 мс, при этом оставалась ниже на 12±0,3% (p<0,05) показателя при серонегативном варианте заболевания. Выявлено так же достоверное снижение индекса ригидности (ASI) после лечения у всех обследованных РА, в большей степени при серонегативном варианте заболевания. На фоне терапии инфликсимабом определена достоверная положительная динамика индекса аугментации (AIx), определяющего эластичность артериальной стенки. У больных с серонегативным РА после лечения индекс AIx был на 19±1,3% (p<0,05) ниже показателя при серопозитивном варианте заболевания. Величина Ssys после применения инфликисмаба у больных с серонегативным РА уменьшилась до 57,8±2,1% (p<0,05) и приближалась к контролю (53,5±2,6%); при серопозитивном варианте заболевания после лечения Ssys составляла 62,8±2,9% (p<0,05) и превосходило эту величину при серонегативном РА на 12,4±0,3% (p<0,05).

Определение СРПВ, характеризующей жесткость сосудистого русла показала, что после 12 месячного курса терапии инфликсимабом было достигнуто достоверное снижение СРПВ во всех группах обследованных больных. Сравнение результатов терапии у больных с серопозитивным и серонегативным вариантами РА выявило снижение СРПВ при серонегативном варианте до 123,1±3,1 см/с (p<0,05), что всего на 6,5±0,4% (p<0,05) превышало уровень контроля. При

серопозитивном РА СРПВ после лечения составила 128,9±3,6 см/с (p<0,05), что на 10,4±0,4% (p<0,05) превышало данную величину после лечения у больных серонегативным РА.

Анализ результатов влияния длительной терапии инфликсимабом на параметры ремоделирования ОСА показал большую активность действия препарата при серонегативном варианте РА, что проявилось уменьшением диаметра ОСА до 6,1±0,1 мм, КИМ до 0,8 мм и индекса жесткости до 5,3±0,3 (p<0,05), у больных с серопозитивным вариантом болезни величина данных показателей была достоверно выше и составляла: 6,4±0,1 мм, 0,96±0,1 мм, 6,0±0,2 усл. ед. соответственно.

Таким образом, проведенные исследования показали, что наряду с противовоспалительной активностью инфликсимаб обладает корригирующим влиянием на параметры жесткости артериального русла при РА. При этом вазопротективная эффективность инфликсимаба варьировала в зависимости от клинико-иммунологического варианта заболевания, большее влияние препарата на структурно-функциональные свойства артериального русла было достигнуто при серонегативном варианте РА. Надо отметить, что снижение жесткости сосудистой стенки сопровождалось достоверным регрессом признаков ремоделирования ОСА, уменьшением КИМ и индекса жесткости ОСА. На основании полученных данных можно полагать, что вазопротективное действие инфликсимаба обусловлено связыванием ФНО-α и инактивацией его провоспалительной активности, что сопровождается подавлением продукции провоспалительных и проатерогенных медиаторов — СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, хемокинов, факторов роста (ТФР-β1, ВЭФР-А, фактора роста фибробластов), клеточных молекул адгезии; также деплецией CD4+CD28- Т-лимфоцитов, играющих важную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки, и увеличивающих количество эндотелиальных прогениторных клеток, недостаток которых ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых осложнений [3].

Полученные данные свидетельствуют о корригирующем влиянии инфликсимаба на сосудистую жесткость, что открывает возможности снижать риск возникновения кардиоваскулярной патологии, связанной с атеросклеротическим поражением сосудов и свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований по изучению влияния ГИБП на факторы сердечно-сосудистого риска у больных с ревматологической патологией.

Литература

1. Кухарчук, В.В. Спорные и нерешенные вопросы в проблеме атеросклероза в первой декаде XXI века / В.В. Кухарчук // Терапевтический архив. – 2009. – №5. – С.14-20.

2. Насонов, Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы / Е.Л.Насонов // Рус. мед. журн. – 2006. – Т.14, №18. – С. 573-578.

3. Насонов, Е.Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 14. – №25. – с. 1778-1782.

4. Насонов, Е.Л. Рациональная терапия ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов, Н.В. Чичасова. – М., 2010. – 223 с.

5. Новикова, Д.С. Ригидность артерий – интегральный показатель риска у больных ревматоидным артритом / Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Э.С. Мари // Науч.-практ. ревматология. – 2009. – № 5. – С. 38-47.

6. Попкова, Т.В. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. – 2011. – №2. – С. 46-53.

7. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 852 с.

8. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis / L.S. Tam, B. Tomlinson, T.T. Chu et al. // Clin. Rheumatol. – 2007. – Vol. 26. – P. 1495-1498.

9. Maki-Petaja K.M., Hall F.C., Booth A.D. et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. Circulation, 2006;114:1185—92.

10. Solomon, D.N. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis / D.N. Solomon, E.W. Karlson, E.B. Rimm // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1303-1307.

11. Van Halm, V.P. Risk factors for cardiovascul ar disease in patient with rheumatoid arthritis / V.P. Van Halm, A.E. Voskuyl, W.F. Lems // EULAR J. – 2006. – Vol. 61. – P. 70-75.

COMPARATIVE EVALUATION OF INFLIXIMAB EFFECT ON PARAMETERS OF VESSEL WALL REMODELLING IN PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL-IMMUNOLOGICAL VARIANTS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

L.I. KNYAZEVA
N.S. MESHERINA

Kursk State Medical University

e-mail: kafedra_n1@bk.ru

This article contains the results of research of structural-functional properties of the vessel wall in 50 patients with RA. Significant decrease of pulse wave transmission time (PTT), increase of rigidity and augmentation indices, pulse wave transmission velocity (PTV), increase of CCA diameter, intima-media complex thickness and stiffness index were determined; more prominent changes were determined in Jg M RF-seropositive RA variant. Higher efficacy of infliximab corrective action on parameters of vessel wall remodeling was detected in patients with Jg M RF-seronegative RA variant.

Key words: vessel wall rigidity, infliximab, rheumatoid arthritis.

УДК: 616. 61-08: 616.12-008.334

УРОВЕНЬ ЭНДОТЕЛИНА-1, ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА И РИГИДНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ НА РАННИХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

С.В.СВИДОВСКАЯ [1]
Л.И. КНЯЗЕВА [2]
Н.А, МИХАЙЛЕВСКАЯ[3]
О.С. ГАЛЧЕНКОВА[2]

[1)] Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа

[2)] Курский государственный медицинский университет

[3)] Курская областная клиническая больница

e-mail: kafedra_n1@bk.ru

В статье представлены результаты исследования уровня эндотелина-1 (ЭТ-1), оценка показателей цитокинового профиля сыворотки крови, жесткости и эластичности сосудистого русла у 96 больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита (ХГН) с I-II стадией хронической болезни почек (ХБП). Установлено повышение содержания интерлейкинов (ИЛ)-1β, ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)-α в сыворотке крови обследованных больных в большей степени при IIст. ХБП. Выявлены нарушения ригидности сосудистого русла, характеризующиеся уменьшением времени распространения пульсовой волны, увеличением индексов аугментации и ригидности, скорости распространения пульсовой волны. Определены достоверные корреляционные связи между уровнем ЭТ-1 в сыворотке крови, показателями цитокинового профиля и параметрами жесткости артериального русла при гипертоническом варианте ХГН. Установлено плейотропное корригирующее влияние фелодипина и зофеноприла на показатели иммунного статуса и упруго-эластические свойства сосудистого русла у больных с гипертоническим вариантом ХГН.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гипертонический вариант хронического гломерулонефрита, жесткость сосудистого русла, провоспалительные цитокины, фелодипин, зофеноприл.

За последнее десятилетие в мире отмечен рост заболеваемости хроническим гломерулонефритом (ХГН). Среди пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии в Российской Федерации, больные ХГН составляют до 60%. Хронический гломерулонефрит является ведущей причиной ренопаренхиматозных артериальных гипертензий. Артериальная гипертензия (АГ) вносит существенный вклад в ремоделирование артериального русла, формирование кардиоренального континуума, изучение механизмов развития которого, является актуальной проблемой современной нефрологии [13]. Важно отметить значение системной эндотелиальной дисфункции, являющейся универсальным патогенетическим звеном многих заболеваний, в том числе ХГН. Известно, что около 30% всей эндотелиальной выстилки сосудов организма локализуется в почках [11]. В последние годы в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска признана жесткость артериальной стенки [2, 6], весомый вклад в прогрессирование которой вносит эндотелиальная дисфункция. Надо отметить, что артериальная гипертензия является одним из основных модифицируемых факторов повышения жесткости артерий [8]. К настоящему времени установлено, что такие показатели воспаления, как интерлейкины 1,6, фактор некроза опухолей α и др. ассоциируются с высокой частотой возникновения осложнений при сердечно-сосудистой патологии и рассматриваются в качестве иммунологических маркеров кардиоваскулярного риска [3]. Субклиническое воспаление эндотелия сосудистой стенки рассматривается как важное звено патогенеза АГ и атеросклероза [15]. Поэтому изучение структурно-функциональных свойств артерий и механизмов их определяющих у больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита, является актуальной задачей не только с позиций оценки прогноза заболеваний, но и определения эффективности медикаментозной терапии. В этой связи представляет интерес проведение сравнительной оценки влияния основных групп антигипертензивных препаратов (ингибиторов АПФ, антагонистов кальция и их комбинации) на показатели цитокинового профиля, эндотелиальной функции и ригидности сосудистой стенки при гипертоничнеском варианте ХГН, что направлено на оптимизацию терапии и уменьшение риска кардиоваскулярных осложнений.

В связи с чем, **целью работы** явилось проведение сравнительной оценки влияния антигипертензивной терапии на показатели цитокинового профиля, упруго-эластических свойств сосудистого русла и уровня эндотелина-1 у больных с начальными стадиями ХБП.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 96 больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита: 40 мужчин и 56 женщин, средний возраст больных составил 41,3±5,8 года. Диагноз хронического гломерулонефрита устанавливался на основании анамнеза и клинико-лабораторных исследований. Диагностика артериальной гипертензии (АГ) у больных ХГН осуществлялась на основании рекомендаций ВНОК (2010). Больные ХГН были раз-

делены на 2 группы в соответствии со значением СКФ: СКФ>90 мл/мин. (I ст. ХБП); СКФ от 60 до 90 мл/мин. (II ст. ХБП). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD (ModificationDietinRenalDiseaseStudy).

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	ХБП I (n=38)	ХБП II (n=58)	p
Возраст, годы	38,8±2,5	42,8±2,8	> 0,05
Длительность АГ, годы	3,2±0,9	6,1±1,2	< 0,05
Систолическое АД, мм рт.ст.	138±8	176±2	< 0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	86±3	91±8	< 0,05
Длительность ХБП, годы	3,5±0,5	6,9±0,6	< 0,05
Креатинин, моль/л	0,81±0,002	0,103±0,002	< 0,05
Протеинурия, г/сут.	1,31±0,52	1,96±0,42	< 0,05
СКФ, мл/мин	93,5±3,8	74,6±2,9	< 0,05

Критерии включения в исследование: гипертонический вариант ХГН, СКФ>60 мл/мин.

Критерии исключения: все виды артериальных гипертензий, не обусловленные гипертоническим вариантом ХГН; СКФ<60 мл/мин; ХБП более II по классификации K/DOQI; инфаркт миокарда, стенокардия и наличие указаний на них в анамнезе; хроническая сердечная недостаточность более II ФК по классификации Нью-йоркской ассоциации кардиологов (NYHA, 1998), воспалительные процессы любой локализации, в том числе мочевыводящих путей, сахарный диабет, подагра.

Группу контроля составили 24 здоровых донора: 10 мужчин и 14 женщин в возрасте от 35 до 50 лет, средний возраст составил 40,2±6,3 лет.

Исследование параметров ригидности сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании “Петр Телегин” (г. Нижний Новгород) и программного комплекса BPLab.

Определялись: PTT – время распространения пульсовой волны (мс); ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIx – индекс аугментации (%); SAI – систолический индекс площади (%); СРПВ (см/с) – скорость распространения пульсовой волны. Последняя вычислялась по формуле

$$СРПВ = \frac{l_{Ao} + l_{cp}(ASc + AA + 1/3AB)}{PTT},$$

где l_{Ao} – расстояние между устьем аорты и подключичной артерией, измеренное сонографически; l_{cp}(ASc+AA+1/3 AB) – сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой артерий.

Содержание в сыворотке крови ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 исследовали иммуноферментным методом согласно инструкциям к тест–системам (“Протеиновый контур”, г. Санкт-Петербург). ЭТ-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (Biomedica, Австрия).

Лечение больных включало диету – диетотерапию с ограничением поваренной соли до 5 г/сут. Пациенты с нефрогенной артериальной гипертензией в качестве гипотензивной терапии получали зофеноприл в дозе 15-30 мг/сут, фелодипин (10-20 мг/сут) или их комбинацию в зависимости от степени АГ. В соответствии с рекомендациями ВОЗ целью гипотензивной терапии было достижение целевого уровня артериального давления (САД<140 мм рт.ст., ДАД<90 мм рт. ст.).

Оценка показателей иммунного статуса, ригидности сосудистой стенки, уровня ЭТ-1 в сыворотке крови проводилось дважды: при первом визите и через 6 месяцев терапии. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента корреляции Пирсона с применением программного комплекса Statistica 6,0 forWindows.

Результаты исследования и их обсуждение. Определение исходного уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных гипертоническим вариантом ХГН показало достоверно более высокое их содержание в сравнении с контролем (табл. 2). У больных ХГН со II ст. сывороточная концентрация ФНО-α в 1,4±0,2 (p<0,05), ИЛ-1β – в 1,5±0,2 (p<0,05) и ИЛ-6 – в 1,4±0,3 (p<0,05) раза превосходила уровень провоспалительных цитокинов у больных I стадией ХБП.

Таблица 2

Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита (M±m)

	Группы обследованных больных	N	ФНО-α, пг/мл	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл
1	Контроль	24	30,4±3,6	32,4±4,1	10,8±3,9
2	I стадия ХБП	38	42,6±1,4^{*1}	40,4±3,8^{*1}	30,2±4,4^{*1}
3	II стадия ХБП	58	90,5±9,2^{*1,2}	86,6±6,7^{*1,2}	40,6±3,4^{*1,2}

Примечание: в этой и следующей таблице * отмечены достоверные отличия средних арифметических (p<0,05), цифры рядом со звездочкой указывают, по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Таблица 3

Показатели жесткости сосудистой стенки у больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита (M±m)

Параметры	Группы обследованных больных ХГН		
	Контроль (n=24)	I стадия ХБП (n=38)	II стадия ХБП (n=58)
	1	2	3
PTT (мс)	165,2±1,6	145,9±3,1*1	132,1±3,1*1,2
(dPdt)max	1208,2±9,3	993,4±6,9*1	915,9±6,4*1,2
ASI	38,2±1,4	44,9±3,1*1	54,9±2,3*1,2
AIx (%)	-31,4±1,3	-23,9±1,5*1	-16,4±1,1*1,2
Ssys (%)	53,1±1,5	62,6±2,2*1	74,3±2,4*1,2

Результаты исследования выявили повышение содержания ЭТ-1 во всех анализируемых группах больных. Максимальный уровень ЭТ-1 (0,443±0,05 фмоль/мл) определен в сыворотке крови больных при II ст. ХБП, который в 2,1±0,5 раза (p<0,05) превышал величину контроля (0,231±0,06 моль/мл) и на 7,2±0,8 % (p<0,05) – показатель при I ст. ХБП. Увеличение сывороточной концентрации ЭТ-1 – самого мощного из известных в настоящее время вазоконстрикторов, является проявлением эндотелиальной дисфункции. Примечательно, что продукция ЭТ-1 и ангиотензина II (АТ II) тесно взаимосвязаны. АТ II стимулирует синтез ЭТ-1, который, в свою очередь, регулирует превращение АТ I в АТ II, обусловливая прогрессирование эндотелиальной дисфункции с развитием воспаления эндотелия сосудов. Определены достоверные корреляционные связи между ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ЭТ-1 (r=0,49, p<0,05; r=0,46, p<0,05; r=0,51, p<0,05).

Проведенные исследования упруго-эластических свойств сосудистой стенки показали повышение жесткости артериального русла у всех обследованных больных ХГН нарушений (табл. 3). При II ст. ХБП определено достоверное снижение в сравнении с контролем и показателем при I стадии ХБП величины PTT, соответственно в 1,4±0,3 раза (p<0,05), в 1,3±0,2 раза (p<0,05). Индекс ригидности (ASI) у больных ХГН со II стадией ХБП превышал значение контроля в 1,6±0,4 раза (p<0,05) и в 1,3±0,3 раза (p<0,05) – его значение при I стадии ХБП. Индекс аугментации (AIx), отражающий сопротивление мелких артериол потоку крови, у больных со II стадией ХБП был более чем в 2,3 раза ниже контроля. У больных с I стадией ХБП индекс AIx был выше, чем при II ст. заболевания в 2,1±0,9 раза (p<0,05). Минимальная скорость нарастания артериального давления (dPdt)max, косвенно отражающая нагрузку на стенку сосудов во время прохождения пульсовой волны, при I ст. ХБП была меньше в 1,2±0,2 раза (p<0,05) в сравнении с контролем, но превышала показатели у больных ХГН со II стадией ХБП на 8,1±0,9 % (p<0,05).

У больных ХБП I стадии выявлено повышение систолического индекса площади Ssys в 1,2±0,2 раза (p<0,05) по сравнению с контролем. Максимальная величина данного параметра (82,2±1,2, p<0,05) была зарегистрирована у больных ХБП при II стадии. Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся показателем жесткости сосудистой стенки и маркером кардиоваскулярного риска, выявило ее повышение у больных с гипертоническим вариантом ХГН в сравнении с контролем. При этом следует отметить, что при I стадии ХБП СРПВ была выше контроля (117,1±2,9 см/с) на 8,1±1,3% (p<0,05) и на 12,3±1,1% (p<0,05) – показателя при II стадии ХБП. Наибольшая величина СРПВ (142,1±4,6 см/с, p<0,05) определена у больных ХГН со II стадией ХБП. Повышение жесткости артериального русла приводит к нарушению демпфирующей функции артерий, негативно влияет на гемодинамику и вносит существенный вклад в развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, его диастолической дисфункции, что в свою очередь способствует к прогрессированию нарушений почечной гемодинамики, усугублению почечной недостаточности [2,4,10].

Проведенный многофакторный корреляционный анализ, установил наличие достоверных прямых корреляционных связей между сывороточной концентрацией ИЛ-1β и величиной СРПВ (r=0,47, p<0,05); ИЛ-6 и СРПВ (r=0,49, p<0,05, r=0,47, p<0,05 соответственно); ФНО-α и СРПВ (r=0,45, p<0,05); между ИЛ-1β и AIx (r=0,51, p<0,05); ИЛ-6, ФНО-α и AIx (r=0,42, p<0,05, r=0,47, p<0,05); между ИЛ-1β и ASI (r=0,37, p<0,05); ИЛ-6 и ASI (r=0,41, p<0,05); ФНО-α и ASI (r=0,45, p<0,05); обратная зависимость установлена между ИЛ-1β и PTT (r= -0,39, p<0,05); ИЛ-6 и PTT (r=0,-43, p<0,05); ФНО-α и PTT (r=0,-57, p<0,05). Также прямая зависимость выявлена между уровнем ЭТ-1, СРПВ, индексами ASI, AIx (r=0,61, p<0,05; r=0,49, p<0,05; r=0,63, p<0,05); обратная связь имела место между уровнем ЭТ-1 и PTT (r=-0,67, p<0,05). Выявленные корреляционные связи свидетельствуют о патогенетической роли провоспалительной цитокинемии в прогрессировании эндотелиальной дисфункции, повышении жесткости и снижении эластичности сосудистого русла при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита, что обусловлено свойства-

ми провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6) индуцировать развитие эндотелиальной дисфункции. Известно, что ФНО-α активирует лейкоциты, участвующие в воспалительных реакциях, вызывает экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов. Следствием чего является адгезия нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов с развитием воспалительной инфильтрации сосудистой стенки. Данный цитокин является мощным фактором активации перекисного окисления липидов, активирует систему свертывания крови, усиливает тромбогенную и вазоконстриктивную активность эндотелия, снижает синтез NO [3,7], что приводит к прогрессированию эндотелиальной дисфункции, потенцирует повышение жесткости артериального русла. ИЛ-1β оказывает провоспалительное действие на эндотелиоциты, гладкомышечные клетки сосудов, макрофаги, усиливает инфильтрацию сосудистой стенки воспалительными клетками, атерогенез [1,3]. ИЛ-6 действует через ФНО-α и ИЛ-1β, вызывает дисфункцию эндотелия, потенциально являясь триггером острых коронарных событий. По разнообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, который принимает участие в реализации иммунного ответа и воспалительных реакций, проявляя свою активность не только в жировой ткани, но и системно [1,3,7]. Кроме того, в ряде исследований показана прямая зависимость между уровнем ИЛ-6 и умеренным подъемом артериального давления при АГ [14]. Измененные клетки сосудистого эндотелия приобретают свойства продуцировать провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, ростовые факторы и другие медиаторы воспаления [9], поддерживая воспаление сосудистой стенки, потенцируя, тем самым, прогрессирование эндотелиальной дисфункции и структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистого русла. АГ, в свою очередь, увеличивая напряжение сдвига на эндотелий, выполняет функцию механизма, запускающего и модулирующего поражение артериального русла, приводя к развитию ишемических и склеротических изменений в органах, обусловливающих формирование кардиоренального континуума [8].

Результаты исследований показали, что на фоне проводимой антигипертензивной терапии во всех группах больных был достигнут положительный клинический эффект, что проявлялось достижением целевого уровня АД. Важно при этом отметить наличие органопротективного действия препаратов, проявившегося уменьшением суточной протеинурии до 0,3±0,01 мг/сут. и увеличением скорости клубочковой фильтрации до 87,6±2,4 мл/мин. у больных со II ст. ХБП после лечения зофеноприлом; терапия фелодипином сопровождалась аналогичными изменениями данных параметров без достоверных отличий в сравниваемых группах. При I ст. ХБП отмечено уменьшение МАУ до с 98,3±5,2 мг/сут. до 74,5±2,4 мг/сут. ($p<0,05$), СКФ до 101 мл/мин. ($p<0,05$). При комбинированном применении препаратов величина СКФ у больных со II ст. ХБП составила 92,3±1,2 мл/мин. ($p<0,05$), уровень протеинурии снизился до 0,15±0,02 г/сутки ($p<0,05$).

Определение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов у больных гипертоническим вариантом ХГН на фоне терапии показало следующие результаты. В группе больных с I ст. ХБП после лечения зофеноприлом уровень провоспалительной цитокинемии значимо уменьшился, средняя концентрация ФНОα снизилась в 2,1±0,2 раза ($p<0,05$), ИЛ-1β – в 1,8±0,3 раза ($p<0,05$), ИЛ-6 – в 2,2±0,3 раза ($p<0,05$) в сравнении с исходными данными. При применении фелодипина была достигнута аналогичная динамика исследуемых показателей без достоверной разницы в сравнимых группах: уровень ФНОα уменьшился в 2,1±0,2 раза ($p<0,05$), ИЛ-1β – в 1,7±0,2 раза ($p<0,05$), ИЛ-6 – в 2,3±0,3 раза ($p<0,05$); рИЛ-6р в 1,4±0,3 раза ($p<0,05$). Результаты терапии фелодипином (20 мг/сут) при II ст. ХБП показали уменьшение уровня ФНО-α на 28,9±4,7% ($p<0,05$), ИЛ-1β – на 31,1±3,5% ($p<0,05$), ИЛ-6 – на 11,9±2,3% ($p<0,05$) и не имели статистических различий с уровнем провоспалительной цитокинемии, определенным после применения зофеноприла (30 мг/сут) у больных аналогичной группы. Назначение комбинации антигипертензивных препаратов фелодипин+зофеноприл больным со II ст. ХБП характеризовалось существенным уменьшением провоспалительной цитокинемии: уровень ФНО-α уменьшился в 2,5±0,4 раза ($p<0,05$), ИЛ-1β – в 2,4±0,3 раза ($p<0,05$), ИЛ-6 – в 2,6±0,6 раза ($p<0,05$).

Изучение уровня ЭТ-1 после лечения зофеноприлом и фелодипином показало его снижение у больных гипертоническим вариантом ХГН со II ст. ХБП соответственно на 7,8±1,2% ($p<0,05$) и на 7,6±0,9% ($p<0,05$); при I стадии ХБП эндотелинемия уменьшилась в сравнении с исходными данными соответственно на 6,9±0,8% ($p<0,05$) и 7,1±0,9 ($p<0,05$). При комбинированной терапии у больных со II стадией ХБП уровень ЭТ-1 снизился на 8,5±0,5% ($p<0,05$).

Нарушения механических свойств сосудистой стенки являются одним из основных факторов риска кардиоваскулярных событий и маркером оценки эффективности терапевтического воздействия [4,6,7], поэтому значимым представлялось определение влияния иАПФ (зофеноприла), антагониста кальция (фелодипина) и их комбинации на параметры жесткости сосудистого русла. Результаты исследований показали, что у больных с I ст. ХБП после 6 месяцев терапии как зофеноприлом, так и фелодипином было достигнуто достоверное увеличение РТТ на 7,1±0,6% и 6,8±0,6% соответственно. Снижение СРПВ в сравнении с исходными данными соответственно составило 5,2±0,3% ($p<0,05$) и 4,6±0,6% ($p<0,05$). Также определено уменьшение индексов ASI и AIx на 4,7±0,4% и 4,2±0,5% – после лечения зофеноприлом; после применения фелодипина в сравне-

нии с исходными показателями разница индексов ASI и AIx составила 4,6±0,4% и 4,7±0,8% (p<0,05) соответственно. У больных со II ст. заболевания назначение фелодипина (20 мг/сут) сопровождалось уменьшением жесткости сосудистого русла, что проявлялось увеличением РТТ на 7,7±0,9%, снижением СРПВ на 9,8±0,7%, индекса ASI и AIx (на 8,6±0,5% и в 1,3±0,5 раза соответственно) без достоверной разницы в сравнении с аналогичными показателями, определенными после лечения зофеноприлом (30 мг/сут). Применение зофеноприла (15 мг/сут) в комбинации с фелодипином (10 мг/сут) при II ст. ХБП сопровождалось большей активностью вазопротективного действия, что проявлялось достоверным увеличением РТТ на 14,5±0,5%, повышением максимальной скорости нарастания артериального давления (мм рт. ст./сек) на 25,6±0,5% (p<0,05), снижением индекса ASI и СРПВ на 13,4±0,6% (p<0,05) и на 15,8±0,5% (p<0,05) соответственно; индекс AIx уменьшился в 1,6±0,5 раза (p<0,05).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии у зофеноприла и фелодипина плейотропных противовоспалительного, вазопротективного и органопротективного действий. Что напрямую обусловлено свойствами зофеноприла снижать продукцию ангиотензина II, следствием чего является уменьшение образования ЭТ-1, играющего центральную роль в нарушении метаболизма NO, усилении артериолоконстрикции, определяющих развитие эндотелиальной дисфункции. Следует отметить, что ангиотензин II обладает свойствами индуцировать гиперэкспрессию провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, определяющих активность воспаления сосудистой стенки, прогрессирование эндотелиальной дисфункции. Кроме того, важным свойством зофеноприла является наличие антиоксидантного эффекта, который вносит существенный вклад в потенцирование противовоспалительной и вазопротективной активности препарата [12]. Механизмы действия фелодипина включают увеличение продукции оксида азота, обладающего мощным противовоспалительным и эндотелиопротективным действиями; что приводит к подавлению миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и макрофагов, торможение окисления липопротеидов низкой плотности, снижение экспрессии молекул адгезии – ICAM-1, VCAM-1 и E селектина, определяющих развитие противовоспалительного и эндотелиопротективного эффектов [5]. При комбинированном применении препаратов происходит суммирование механизмов действия препаратов, что проявляется увеличением противовоспалительной, вазопротективной и органопротективной активности терапии.

Выводы.

1. При гипертоническом варианте ХГН повышено содержание в сыворотке крови цитокинов провоспалительного действия (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α), эндотелина-1, в большей степени при наличии II стадии ХБП.
2. У больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита имеют место нарушения упруго-эластических свойств сосудистого русла, характеризующиеся повышением жесткости (увеличение СРПВ), снижением эластичности (увеличение AIx, ASI), более выраженные при II стадии ХБП.
3. Достоверные корреляционные взаимосвязи имеют место между показателями цитокинового профиля, эндотелиальной функции и параметрами жесткости артериального русла при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита.
4. Зофеноприл и фелодипин обладают сопоставимыми по эффективности противовоспалительным, вазопротективным и органопротективными действиями у больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита.
5. Применение зофеноприла в комбинации с фелодипином характеризуется увеличением корригирующего влияния на провоспалительную цитокинемию, уровень эндотелина-1 и нарушения упруго-эластических свойств артериального русла при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита.

Литература

1. Ващурина, Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита / Т.В. Ващурина, Т.В. Сергеева // Нефрология и диализ. – 2002. – Т4. – №3. – с. 171-181.
2. Динамика показателей упругости сосудистой стенки у больных сердечной недостаточностью, перенесших острый инфаркт миокарда. /С.В. Недогода, О.В. Илюхин, В.В. Иваненко и др. // Журнал “Сердечная недостаточность”. – т. 4., №2. – 2009. – С.95-98.
3. Кетлинский, С.А. Цитокины./ С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев // – СПб, 2008. – 552с.
4. Кисляк, О. А. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией / О. А. Кисляк, А. В. Стародубова //Consilliummedicum. – 2009. – Т. 11. – №10. – с. 42-47.
5. Клинические преимущества и плейотропные эффекты антагонистов кальция / Т. В. Адашева, В.С. Задионченко, Н. Ю. Тимофеева, Н. В. Данилова // Актуальные вопросы болезни сердца и сосудов. – №4 – 2010. – с. 52-58.

6. Кобалава, Ж.Д. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Б.А. Баркова, С.В. Виллеваяце // Кардиоваск. терапия и профилакт. – 2006. №5. – С.10-16.

7. Князева, Л. И. Динамика показателей цитокинового статуса, факторов роста и эластичности сосудистого русла у больных ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом / Л. И. Князева, Н. С. Мещерина, И. И. Горяйнов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – №2. – С.60-66.

8. Лукьянов, М. М. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска и прогноза в клинической практике / М. М. Лукьянов, С. А. Бойцов // Сердце. – 2010. – №3(53), Т. 9. – С. 156-164.

9. Марков, Х. М. Оксидантный стресс и дисфункции эндотелина / Х. М. Марков // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2005. – №4. – С. 5-9.

10. Мартынов, С.А. Синдром артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом: дис. канд. мед. наук. / Мартынов С.А. 14.00.48 – Нефрология. – М, 2004. – 172 с.

11. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании ХГН, современные возможности ее коррекции. / Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Рамеев В.В. и др. // Тер. архив. – 2005. – №6. – с. 92-96.

12. Терещенко, С. Н. Место зофеноприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Все ли ингибиторы АПФ одинаково эффективны при остром инфаркте миокарда? / С. Н.Терещенко, И. В. Жиров // Сердце. – 2006. – т.5, №7. – с. 372-376.

13. Уровень эндотелина-1 и реактивность сосудов микроциркуляторного русла у больных на ранних стадиях хронической болезни почек. / Смирнов А.В., Петрищев Н.Н., Панина И.Ю. и др. // Тер. архив. – 2011. – №6. – с. 13-18.

14. Aerich, P. C., Behrmann I. et all. Principles of interlenkin [IL]-6-type cytokine signalling and its regulation // Biochem. J. – 2003. – v. 374. – p. 1-20.

15. Cheung, C.M. Epidemiology of renal dysfunction and patients' outcome in atherosclerotic renal occlusion / C.M. Cheung, J.R. Wright, A.D. Shurrab // J. Am. Soc. Nephr. – 2002. – V. 13. – P. 140-157.

ENDOTHELIN-1 LEVEL, IMMUNE STATUS PARAMETERS AND ARTERIAL VASCULATURE RIGIDITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH EARLY STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

S.V. SVYDOVSKAYA[1]
L.I. KNYAZEVA[2]
N.A. MYCHALEVSKAYA[3]
O.S. GALCHENKOVA[2]

[1] Belgorod Regional Clinical Hospital Of Prelate Ioasaf

[2] Kursk State Medical University

[3] Kursk Regional Clinical Hospital

e-mail: kafedra_n1@bk.ru

This article contains the results of research of endothelin-1 (ET-1) level, as well as the evaluation of cytokine status parameters, vasculature rigidity and elasticity parameters in 96 patients with chronic kidney disease (CKD). Serum levels of interleukin (IL)-1β, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)-α were increased in patients with the 2nd stage of CKD. We found disturbances of vasculature rigidity in patients with various stages of CKD, such as the decrease of pulse wave transmission time, increase of augmentation and rigidity indices, as well as of pulse wave transmission velocity. Significant correlation relationships were determined between serum ET-1 levels, cytokine status parameters and arterial vasculature rigidity parameters. It was found out that felodipin and zofenopril had a pleiotropic corrective impact on cytokine status parameters and rigid-elastic vasculature properties in examined patients.

Key words: chronic kidney disease, hypertonic variant of chronic glomerulonephritis, vasculature rigidity, proinflammatory cytokines, felodipin, zofenopril.

УДК618.3-06.616.441

СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПОТИРЕОЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Т.В. ПАВЛОВА[1]
Е.С. МАЛЮТИНА[1]
В.А. ПЕТРУХИН[2]

[1)] Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2)] Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

e-mail:pavlova@bsu.edu.ru

Течение беременности у пациенток с гипотиреозом характеризуется высокой частотой осложнений, таких как анемия – 64,1%, гестоз – 50,2%, фетоплацентарная недостаточность (ФПН) – 47,7%, угроза прерывания беременности – 60,5%. При анализе зависимости формирования осложнений беременности и течения гипотиреоза достоверные различия получены при развитии гестоза и ФПН.

Ключевые слова: гипотиреоз, беременность.

Частота гипотиреоза при беременности составляет от 0,3 до 2,5% [1, 3, 6, 11, 12]. В России 2-5% женщин, вставших на учет в женских консультациях, имеют недиагностированный гипотиреоз [2, 4, 7, 8].Сниженное поступление йода во время беременности приводит к хронической стимуляции щитовидной железы (ЩЖ), относительной гестационнойгипотироксинемии, формированию зоба, развитию гипотиреоза.В настоящее время не вызывает сомнения, что на фоне имеющейся патологии ЩЖ развиваются серьезные акушерские и перинатальные осложнения [5, 9, 10]. Ранняя диагностика и своевременное лечение патологических изменений тиреоидной функции у женщин с гипотиреозом, коррекция йододефицитных состояний способствуют пролонгированию беременности и рождению физически и интеллектуально здоровых детей. В связи с этим целью нашего исследования явилось проведение клинико-морфологическихпараллелий между состоянием матери, плода, новорожденного и плаценты.

Материалы и методы. В ходе проведенных исследований было проанализировано течение беременности и родов у 50 пациенток. 20 человек составили контрольную группу. Чаще всего встречался гипотиреоз вследствие аутоиммунного тиреоидита. Для определения гормональной функции фетоплацентарного комплекса у пациенток с гипотиреозом изучались следующие показатели: плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол, кортизол и альфа-фетопротеин (АФП).

Проведено комплексное исследование плацент, полученных как после завершения родов через естественные родовые пути, так и во время операции кесарева сечения. Плаценты изучались макроскопически. Для гистологического исследования с помощью световой микроскопии из различных частей плаценты вырезалось по 5 кусочков размером 1×1 см^3, которые маркировали и затем фиксировали в 10% нейтральном формалине. После заливки кусочков в парафин на микротоме готовили срезы с последующей окраской гематоксилином и эозином. Образцы просматривали и фотографировали в световом микроскопе «TOPIC-T» CETI. Для растровой электронной микроскопии образцы просматривали и фотографировали в электронном микроскопе «FE1 Quanta 200 3D». Для трансмиссионной электронной микроскопии образцы фиксировались в стандартном фиксаторе, а затем заливались в смесь эпон-аралдита. Срезы просматривали и фотографировали на микроскопе фирмы «Phillips».

Результаты исследования. У 88,7% пациенток гипотиреоз был выявлен до наступления беременности, у 11,3% пациенток заболевание диагностировано во время беременности. При исследовании стажа гипотиреоза у беременных с разными патогенетическими формами заболевания установлено, что у пациенток с врожденным гипотиреозом была наибольшая длительность заболевания 180 месяцев ($p<0,05$).

Характеризуя степень компенсации заболевания на момент наступления беременности, следует отметить, гипотиреоз был декомпенсирован чаще у беременных с врожденным гипотиреозом в 57,1% наблюдениях. Декомпенсированное течение гипотиреоза наблюдалось у 21,1% беременных с аутоиммуннымтиреоидитом.

Изучалась зависимость возникших осложнений от длительности компенсации заболевания. Установлено, что у 64% беременных основной группы отмечалось компенсированное течение гипотиреоза в I, II и III триместрах, у 20% беременных – во II и III триместрах, у 16 % – компенсации удалось достичь только в III триместре.

Изучение функции ЩЖ у беременных с гипотиреозом позволило уточнить характерные особенности функции гипофизарно-тиреоидной системы у данной группы на протяжении гестации на фоне лечения:

- для беременных с гипотиреозом характерно значительное повышение тиреотропного гормона (ТТГ), снижение Т4, повышение титра антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) по сравнению с нормой;
- уровни ТТГ, Т4, АТ-ТПО изменяются на протяжении гестации;
- на фоне лечения основного заболевания отмечено достоверное уменьшение частоты случаев повышения значений ТТГ, снижение показателя ТТГ в течение всего процесса гестации, уменьшение частоты случаев снижения значений Т4 во II и III триместрах и незначительные колебания его значений на протяжении гестации, уменьшение частоты случаев повышения значений АТ-ТПО и снижение его показателей во II, III триместрах.

При изучении наследственного анамнеза по заболеваниям ЩЖ отмечено, что пациентки с эндокринной патологией имеют отягощенный семейный анамнез значительно чаще, чем беременные группы сравнения (8,2% и 2 %, соответственно).

Среди пациенток с эндокринной патологией выявлен большой процент отягощенного акушерского анамнеза: беременность в 15,3% случаях заканчивалась самопроизвольным выкидышем, в 4,6% –неразвивающейся беременностью. У пациенток с гипотиреозом преждевременные роды зафиксированы в 5,1% наблюдениях, в группе сравнения данное осложнение имело место в 2% наблюдении.

Анализ течения и исходов данной беременности у пациенток с гипотиреозом показал, что наиболее частым осложнением беременности являлись: анемия – в 64,8% наблюдений ($p<0,05$), угроза прерывания беременности – в 60,5 % ($p<0,05$) наблюдений, гестоз– в 51% ($p<0,05$) наблюдений, фетоплацентарная недостаточность – в 48% наблюдений ($p<0,05$), многоводие – в 19,5% наблюдений.

Следует отметить, что при компенсированном течении гипотиреоза частота присоединения тяжелого гестоза была меньше. Частота плацентарной недостаточности в группе пациенток с гипотиреозом отмечена в значительном количестве наблюдений (48%). При сопоставлении частоты формирования плацентарной недостаточности в группах в зависимости от компенсации гипотиреоза установлено, что развитие синдром задержки развития плода (СЗРП) II-Ш степени и маловодия диагностируется чаще при меньшей ее длительности.

При изучении значений кровотока фето-плацентарного комплекса (ФПК) до 32 недель беременности повышение резистентности в артериях пуповины чаще выявлялось у беременных с полигландулярным синдромом, в аорте – у пациенток с врожденным гипотиреозом. Изменения кровотока в средней мозговой артерии отмечено не было. Анализ характера кровотока до 32 недель беременности у пациенток с разной длительностью компенсации гипотиреоза статистически достоверных различий не выявил. Однако после 32 недель гестации установлена большая частота нарушений показателей гемодинамики у пациенток с недостаточной длительностью компенсации гипотиреоза. Медиана С/Д в аорте была достоверно выше у беременных, компенсация заболевания у которых была достигнута лишь в III триместре.

При анализе результатов гормональных исследований достоверные различия между группами с разными патогенетическими формами гипотиреоза зафиксированы в уровнях плацентарного лактогена и общего эстриола. В ходе исследований установлено достоверное снижение значений плацентарноголактогена в III триместре.

Значительное снижение ($p<0,05$) эстриола зарегистрировано у беременных с наименьшей длительностью компенсации. У пациенток с врожденным гипотиреозом для этого гормона характерен второй тип гормональной адаптации. Показатели прогестерона отражали реакцию истощения. Показатели кортизола были повышены, соответствуя реакции напряжения. Аналогичная динамика выявлена в концентрации АФП.

Проведен сравнительный анализ течения родов у женщин гипотиреозом и выявлены следующие особенности. Показано, что среди осложнений родов у рожениц с гипотиреозом развитие аномалий родовой деятельности отмечено почти в 3 раза чаще, чем у рожениц из группы сравнения (11,2% и 4% наблюдений соответственно), несвоевременное излитие вод почти в 1,5 раза чаще (43,3% и 30% наблюдений соответственно). Показанием к плановому кесареву сечению у пациенток с гипотиреозом в 34,5% наблюдений явилась тяжесть экстрагенитальной патологии.

Проведен анализ течения родов в зависимости от компенсации гипотиреоза. Выявлено, у беременных с недостаточной компенсацией гипотиреоза чаще проводилась индукция родов. У рожениц с компенсацией гипотиреоза только в III триместре чаще отмечено несвоевременное излитие околоплодных вод. Достоверно длительнее у них была продолжительность безводного промежутка и длительность I периода родов, течение родов также чаще осложнялось слабостью родовой деятельности ($p<0,05$), гипоксией плода, разрывами шейки матки и влагалища. Кровопотеря у них была наибольшей.

95,9% детей родились в срок. В группе сравнения роды завершились рождением 96% доношенных детей. В основной группе масса новорождённых была от 1140 до 4740 г, рост от 37 до 56 см. В группе сравнения масса детей была от 3100 до 3780 г, рост от 49 до 52 см. Медианы (квартили) массы были, соответственно, 46 (27,5-77,8) и 53,2 (29,5-76,1). В группе сравнения оценка состояния по шкале Апгар у всех детей составляла 8 баллов и выше. Оценка состояния по шкале Апгар составила 8 баллов и выше на 1 минуте у 80,4% детей ($p<0,05$), на 5 минуте – у 96,4% новорожденных основной группы.

Последствия фетоплацентарной недостаточности (задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР), гипотрофия) были выявлены у 29,5% детей от матерей с гипотиреозом. Признаки ЗВУР отмечены у 14,1% новорождённых из этой группы, из них I степени – 11,8%, II степени – 2,1%, III степени – 1%. Гипотрофия имелась у 15,4% новорождённых, из них I степени – 11,3%, II степени – 3,1%, III степени – 1%. Признаки ЗВУР I степени в группе сравнения отмечены у 18% детей.

Масса плацент женщин с гипотиреозом была меньше, чем в контрольной группе, и составляла в среднем 410,50±20,5 г, размеры: 16,5±0,5х15±0,36х2,1±0,2 см. Площадь занимаемая инфарктами, кавернами и гематомами, здесь также больше и составляла 10,50±0,5% от общей площади. Как в плодной, так и в материнской поверхности в ряде случаев наблюдались обширные отложения фибриноида. В материнской поверхности сосуды частично склерозированы. В отдельных сосудах выявлены тромбы. При анализе гистологического строения ворсинчатого дерева нами выявлено, что вариант патологической незрелости плаценты наблюдался в большей степени, чем в контрольной группе. Возрастало содержание афункциональных зон и тромбов в межворсинчатом пространстве. На значительной площади доминировали ворсины промежуточного типа с умеренной васкуляризацией их стромы и уменьшением числа боковых ветвей. Ворсины располагались в большинстве своем неплотно. В плацентах преобладали промежуточные и терминальные ворсинки мелкого калибра. В отдельных участках ворсинчатое дерево со значительным уменьшением числа всех ворсин. Возросло и число фибриноидноизмененных и склерозированных ворсин. Синцитиоцитотрофобласт на большом протяжении десквамирован. Наблюдалось незначительное количество синцитиальных узелков, резко увеличивалось число ядер с кариопикнозом и кариорексисом. Строма рыхлая. Капилляры ишемичны.

Таким образом, у пациенток с гипотиреоидным состоянием отмечался высокий показатель угрозы прерывания беременности, гестозов, хронической фетоплацентарной недостаточности. Морфофункциональные изменения в плаценте находились в прямой зависимости от вида патологии ЩЖ. Сочетание соматической и эндокринной патологии увеличивает риск осложнений беременности и родов при патологии ЩЖ у матери. Одной из главных причин перинатальной заболеваемости при патологии ЩЖ является хроническая фетоплацентарная недостаточность, которая сопровождается гипоксией и задержкой внутриутробного развития плода.

Литература

1. Арбатская, Н.Ю. Йоддефицитные заболевания и беременность: профилактиака, диагностика и лечение / Н.Ю. Арбатская // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, №13. – С.755-758.

2. Вопросы эпидемиологии, этиологии, классификации и морфогенеза заболеваний щитовидной железы / под ред. Т.В.Павловой. – Белгород:БелГУ, 2004. – 113 с.

3. Малютина, Е.С. Особенности течения беременности и родов у женщин с гипотиреоидным состоянием/Е.С. Малютина, Т.В. Павлова, В.А. Петрухин// Фундаментальные исследования. – 2011. – №5. – С. 99-103.

4. Павлова, Т.В. Влияние патологии щитовидной железы матери на формирование взаимосвязей в системе мать-плацента-плод/ Т.В. Павлова, Р.В.Рябых, В.А. Петрухин, Л.А. Павлова // Архив патологии. – 2006. – Т. 68, №4. – С. 22-24.

5. Павлова, Т.В. Морфофункциональные особенности плацент при соматической и гестационной патологии у матери/Т.В. Павлова, О.Д. Жиляева, В.И.Рябых // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2002. – Т.1, № 3. – С. 248-250.

6. Павлова, Т.В. Влияние патологии щитовидной железы на течение беременности и родов: литературный обзор/ Т.В. Павлова, Е.С. Малютина, В.А. Петрухин// Фундаментальные исследования. – 2011. – №3. – С. 15-22.

7. Перминова, С.Г. Гипотиреоз и нарушения репродуктивной функции женщины // Гинекология. – 2006. – Т. 8 , №1. – С.6-21.

8. Петрухин, В.А. Беременность в условиях йодного дефицита / В.А. Петрухин // Фарматека. – М., 2007. – № 14. – С. 48-50.

9. Петрухин, В.А. Особенности течения беременности и родов у пациенток с различными формами гипотиреоза/ В.А. Петрухин, С.А. Колендо, Ф.Ф. Бурумкулова//Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 6. – С. 29-31.

10. Петрухин, В.А. Распространенность тиреоидной патологии среди беременных, проживающих на территории Московской области /В.А. Петрухин, Н.В. Шидловская, С.А. Витушко и др.// Российский вестник ассоциации акушера-гинеколога. – 2004. – Т.4, № 5. – С. 67-70.

11. Poppe, K. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women / K. Poppe, D. Glinoer, A. Van Steirteghem, H. Tournaye, P. Devroey, J. Schiettecatte, B. Velkeniers// Thyroid, 2002. – V.11. –P. 995-999.

12. Idris, I. Maternal hypothyroidism in early and late gestaion: effects on neonatal and obstetric outcome // ClinEndocrinol (Oxf). – 2005. – Vol. 63, № 5. – P. 560-565.

MODERN CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS OF HYPOTHYROIDISM IN PREGNANCY

T.V. PAVLOVA[1]
E.S. MALUTINA[1]
V.A. PETRUKHIN[2]

[1)] Belgorod National Research University

[2)] Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology

e-mail:pavlova@bsu.edu.ru

During pregnancy patients with hypothyroidism were characterized by high rate of complications such as anemia – 64,1%, gestosis – 50,2%, fetoplacental insufficiency (FPI)- 47,7%, the threatening of miscarriages – 60,5%. After analyzing of the dependence between formation of pregnancy complications and course of hypothyroidism significant differences were obtained in development of preeclampsia and the FPI.

Keywords: hypothyroidism, pregnancy.

УДК 616.921.5: 615.37

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИБОСОМАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У СТУДЕНТОВ

К.А. БОЧАРОВА
Н.И. ЖЕРНАКОВА

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: Bocharova_k@bsu.edu.ru

Представлены результаты изучения эффективности рибосомальных комплексов в профилактике острых респираторных инфекций (ОРИ) у часто болеющих студентов, в том числе студентов-медиков с бронхиальной астмой средней тяжести. Совокупность имеющихся данных зарубежных исследований, а также результаты собственного наблюдения позволяют сделать вывод о том, что рибосомальный комплекс оказывает положительное влияние на динамику основных клинических симптомов ОРИ у студентов с бронхиальной астмой средней тяжести, уменьшает потребность в антибактериальной терапии, ускоряет процесс выздоровления.

Ключевые слова: острая респираторная инфекция, рибосомальный комплекс, бронхиальная астма, профилактика.

Бронхиальная астма (БА) является хроническим аллергическим воспалительным заболеванием дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Заболевание занимает ведущее место в структуре хронической патологии органов дыхания [1]. Пациенты с аллергопатологией болеют острыми респираторными инфекциями (ОРИ) в два раза чаще, чем пациенты без аллергозаболеваний [2], у них чаще наблюдаются осложнения ОРИ, связанные с активацией условно-патогенной и воздействием патогенной микрофлоры [3] с развитием гнойных осложнений. Вследствие этого пациенты, страдающие БА при лечении респираторных инфекций чаще подвергаются повторным курсам антибактериальной терапии с целью уменьшения риска хронизации очагов инфекции [4].

ОРИ занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения. Повышенная частота ОРИ у пациентов с аллергозаболеваниями связана с особенностями иммунологического ответа, преобладанием реакций по Th2-пути. Допустимой частотой ОРИ согласно рекомендаций международной группы иммунологов при поддержке J. ModellFoundation считается 3-4 раза в год у взрослого населения [6]. Однако слишком частые эпизоды респираторных инфекций могут приводить к формированию хронической патологии, нарушению физического и нервно-психического состояния, ограничению социальной адаптации пациента. Расходы на лечение и уход за пациентом с частыми эпизодами ОРИ наносят ощутимый экономический ущерб не только пациенту, но и бюджету страны [7]. Поэтому профилактика частых респираторных инфекций является актуальной задачей.

Одним из эффективных методов профилактики частых ОРИ является применение системных иммуномодуляторов микробного происхождения, назначение которых не требует предварительного обязательного иммунологического обследования пациента. Иммуномодуляторы микробного происхождения, по сути, не являются вакцинами как таковыми, и не приводят к формированию длительной иммунологической памяти, а также значимо не влияют на уровень иммуноглобулинов в биологических средах организма. Механизм действия данных препаратов связан с усилением естественной защиты организма против ряда возбудителей респираторных инфекций. Эффект реализуется посредством стимуляции клеток врожденного иммунитета и синтеза ими противовоспалительных цитокинов [8].

В данной группе иммуномодуляторов микробного происхождения, которые с успехом применяются для профилактики частых ОРИ в клинической практике, особый интерес представляет Рибомунил. Препарат состоит из рибосомальных фракций наиболее частых возбудителей инфекций дыхательных путей: Haemophilus influenzae, Streptococcus pyogenes, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae и мембранных фракций K. pneumoniae. Являясь иммуномодулятором системного действия, Рибомунил при приеме peros стимулирует систему иммунитета организма через лимфоидные фолликулы слизистой оболочки кишечника. Это приводит к активации Th1 и B лимфоцитов. Важным моментом действия препарата является доказанное увеличение синтеза секреторного IgA, который фиксируется на слизистых оболочках дыхательных путей и поддерживает их защитную барьерную функцию, а также увеличение синтеза интерферона (ИФН) γ [9]. Оценка эффективности профилактического лечения бактериальными лизатами при частых ОРИ изучалась неоднократно [10]. Однако крупных исследований профилактической эффективности данного препарата у пациентов с хроническими фоновыми заболеваниями не проводилось.

Ниже представлены результаты изучения эффективности применения бактериальных лизатов для профилактики ОРИ у часто болеющих студентов НИУ «БелГУ» с БА средней тяжести.

Исследование проведено на базе медицинского факультета БелГУ. Под амбулаторным наблюдением в течение 12 мес находились 20 студентов в возрасте 17-20 лет с подтвержденным диагнозом БА средней степени тяжести и имеющих в анамнезе >4 эпизодов ОРИ за предыдущий до начала исследования год. Все пациенты получали базисную терапию БА согласно рекомендациям национальной программы стратегии и профилактики БА (сальметерол 100 мкг + флутиказон 500 мкг в сутки в 2 приема), с удовлетворительным контролем БА. Из числа пациентов, находившихся под наблюдением, 10 получали Рибомунил по рекомендуемой схеме: 0,75 мг утром натощак, ежедневно первые 4 дня каждой недели в течение трех недель подряд, в последующие 2-5 мес – первые 4 дня каждого месяца. Группу сравнения составили 10 студентов, лечение которых включало только симптоматические средства. На каждого включенного в исследование пациента имелось подписанное пациентами информированное согласие до начала исследования. Для лечения эпизодов ОРИ в каждой группе применяли средства комплексной терапии.

В исследование не включали пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями, острым ОРИ на момент начала исследования, тяжелыми системными аллергическими реакциями в анамнезе, непереносимостью компонентов препарата, тяжелыми сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, туберкулез, хронические заболевания печени, почек, ВИЧ, онкозаболевания), применявших иммунокорригирующие препараты за 6 мес до начала наблюдения. При несоблюдении назначений врача пациент мог быть исключен из исследования.

За всеми студентами проводили наблюдение ежемесячно в течение 12 мес. Группу сравнения осматривали в те же сроки. Оценивали число перенесенных ОРИ, длительность и характер обострений БА, их связь с фактом развития ОРИ, тяжесть заболевания, необходимость в применении антибиотиков. Профилактическую эффективность бактериального лизата оценивали после окончания курса лечения (через 6 мес) в течение последующих 6 мес в процессе катамнестического амбулаторного наблюдения.

Всем пациентам до и после окончания лечения было произведено лабораторное обследование, в том числе клинический анализ крови и мочи, исследование иммунного статуса методом ИФА с использованием анализатора Multiskan и проточной цитометрии с использованием стандартных тест-систем и анализа результатов на цитометре Beckmancoulter. Лабораторные исследования проводились централизованно на базе клиники лечебно-профилактической медицины БелГУ и областной клинической больницы города Белгорода.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программы STATISTICA 5.0 (StatSoftInc, США). Количественные признаки описаны с помощью среднего арифметического значения ± стандартное отклонение, сравнение их в группах произведено с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия в частоте дискретных признаков в независимых группах оценены с помощью критерия χ^2. Оценка связь между количественными показателями проводилась с использованием корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции (r) по Пирсону. Статистически значимыми считались различия при $p< 0,05$.

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Бактериальные лизаты получали 8 юношей и 2 девушки, средний возраст 19,2±1,7 лет; в группу сравнения были включены 8 юношей и 2 девушки, средний возраст которых составил 18,9±2,1 лет. Состояние здоровья всех пациентов было схожим, все болели ОРИ >4 раз в течение предшествовавшего исследованию года.

В 1-й месяц на фоне приема бактериальных лизатов заболели ОРИ 3 (30%) человека. Ни в одном случае не потребовалось назначения антибиотиков. Течение ОРИ у 2 пациентов, заболевших на 9–11-й день было легким (субфебрилитет, слабо выраженная интоксикация, ринит – 1–3 дня). Во время приема бактериальных лизатов не было зафиксировано каких-либо побочных эффектов, препарат хорошо переносился. В группе сравнения в течение 1-го месяца заболели 5 (50%) студентов, из них 2 потребовалось назначение антибиотиков по поводу развития интеркуррентных заболеваний. В последующие 5 мес заболеваемость у студентов, получавших бактериальные лизаты, была ниже, чем у студентов в группе сравнения (табл. 1). Количество обострений БА в течение указанного срока уменьшилось в среднем в 2,1±0,6 раза ($p<0,05$). Тяжелых обострений БА за исследуемый период у студентов контрольной группы не отмечалось. Следует также отметить, что у 2 (20%) студентов при применении бактериальных лизатов обострений астмы за год не отмечено вообще.

За весь период наблюдения в группе студентов, принимавших бактериальные лизаты, только 2 (20%) получили антибактериальную терапию по поводу ОРИ. В то время как в группе сравнения частота назначения антибактериальной терапии на фоне ОРИ в течение 12 мес была выше (40%, $p<0,001$).

Таблица

Частота ОРИ в течение 12 мес после начала исследования

Число эпизодов	Основная группа *n* (%)	Группа сравнения *n* (%)	*p*
0	2 (20)	0	0,001
1-2	5 (50)	3 (30)	0,005
3-5	2 (20)	5 (50)	0,011
6 и более	1 (10)	2 (20)	0,018

Изучение иммунологических параметров исходно и через 6 месяцев после лечения показало, что назначение Рибомунила не изменило содержание IgE. Уровень ИФН γ имел тенденцию к повышению, что может свидетельствовать о повышении способности клеток периферической крови на фоне лечения Рибомунилом вырабатывать данный цитокин. При анализе средних значений уровней IgA, IgM и IgG в сыворотке крови статистически значимых изменений в сравниваемых группах не выявлено. При оценке состояния местного иммунитета в смывах со слизистой оболочки носоглотки у студентов, принимавших бактериальные лизаты, выявлено увеличение уровня секреторного IgA после терапии (с 1,3±0,1 до 11,2±3,8 пг/мл). В группе сравнения изменение этого показателя отмечено не было (исходно – 1,2±0,5; через 6 мес – 1,0±0,3 пг/мл).

Заключение. Рибомунил может быть показан для профилактики повторных ОРИ у студентов, страдающих БА. Его назначение снижает частоту, тяжесть и длительность респираторных инфекций, уменьшает потребность в приеме антибактериальных препаратов, как во время приема, так и в течение 6 мес после прекращения приема препарата.

Работа выполнена в рамкахреализации ФЦП «Развитие научного потенциала высшей школы 2010г -2013 годы» (внешний грант). – 1.1 – 300 – 151 – 0136.

Литература

1. Богомильский, М.С. Сб.трудов «Актуальные проблемы пульмонологии». Под ред. А.Г.Чучалина. / М.С. Богомильский, Т.И. Геращенко, Т.П. Маркова. — М., 2000. — С.785–799.
2. Бойль, П. Метанализ опубликованных клинических испытаний рибомунила в профилактике бронхолегочных и ЛОР-инфекций / П. Бойль, К. Робертсон, Дж7А7 Белланти // Мед. Новости. — 2000. — №9. — С.32-38.
3. Намазова, Л.С. Терапия бактериальными иммуномодуляторами детей с аллергическими заболеваниями / Л.С. Намазова, И.И. Балаболкин, В.В. Ботвиньева // Опыт применения рибомунила в российской педиатрической практике: Пособ. для педиатра. — М., 2002. — С. 90—98.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма. Стратегия лечения и профилактика» (3-е изд.). – М.: Атмосфера. – 2008. – 108 с.
5. Сенцова, Т.Б. Острые респираторные вирусные инфекции и их профилактика у детей с атопическими болезнями / Т.Б. Сенцова, И.И Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.Н. Короткова // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – № 2 (3). – С. 8-15.
6. Хаитов, Р.М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2003. –№ 4. – С. 196–203.
7. Bene, M. Бактериальные лизаты и рибосомы — стимуляторы специфического иммунного ответа. Сравнительное исследование / M. Bene, L. Kahi, A. Perruchet et al. // Совр. педиатрия. — 2005. — №3 (8). — С. 1—3.
8. Bellanti, J.A. Ribosomal Immunostimulation. Assessment of Studies Don M. Recurrent respiratory infections and phagocytosis in childhood / J.A. Bellanti, D. Olivieri, E. Serrano // Pediatr Int. – 2007. – № 49. – P. 40–7.
9. Evaluating its Clinical Relevance in the Prevention of Upper and Lower Respiratory Tract Infections in Children and Adults / BioDrugs (Biotechnology and Clinical Innovation). — 2003. — Vol.17. – №5. — P. 355—367.
10. The 10 warring signs of primary immunodeficiency. The Jeffrey ModellbFoundation, Copyright 2003. Accessed October 6, 2003, at: http://npi.jmfworld.org/patienttopatient/index.cfm section=warning sings

PROPHYLACTIC AND IMMUNOCORRECTING EFFICIENCY OF RIBOSOMAL COMPLEX IN PREVENTION OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS AT STUDENTS

K.A. BOCHAROVA
N.I. ZHERNAKOVA[1]

Belgorod National Reserch University

e-mail: Bocharova_k@bsu.edu.ru

The article presents the results of the efficiency of ribosomal complex for acute respiratiry infections prefention in RRI students, which includes medical students with moderately severe bronchial asthma. The complex of the available results of international researches and the results of our own observations let us come to the conclusion that ribosomal complex effects positvely the dynamics of the core symptoms of ARI in the students with moderately severe asthma, reduces the necessity of antibacterial tratment and hastens the recovery process.

Key words: acute respiratory infection, ribosomal complex, asthma, prevention.

УДК 616.24-008.4-018.2-053:330.12

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.С. ИВАННИКОВА
А.В. ПОЧИВАЛОВ

Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко

e-mail:ivannikofff@yandex.ru

В статье приведены результаты проведенной оценки качества жизни детей с респираторной патологией, протекающей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. С этой целью использована русскоязычная версия PediatricQualityofLifeInventory — PedsQLтм 4.0 для родителей и детей. В ходе исследования было выявлено, что наличие дисплазии соединительной ткани снижает качество жизни детей с патологией органов дыхания.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, качество жизни, бронхиальная астма, пневмония, бронхит.

В современном мире исследованию качества жизни придается огромное значение. Ежегодно возрастает число работ, посвященных данной проблеме [1, 4, 6, 9]. Под термином «качество жизни» понимают интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанную на его субъективном восприятии [7]. Определение качества жизни является неотъемлемой частью оценки эффективности проводимой терапии и реабилитации пациентов [4]. Актуальность данной проблемы в педиатрии неоспорима в связи с огромным значением определения показателей состояния здоровья ребенка в общей оценке качества жизни населения. Основой адекватной оценки качества жизни является правильный выбор опросных инструментов. Несмотря на широкий диапазон методологических подходов к данной проблеме, в педиатрии количество существующих опросников ограничено, особенно для детей раннего возраста.

На протяжении нескольких лет болезни органов дыхания остаются самой распространенной патологией среди детского населения. В последние годы получены убедительные данные о значении дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в формировании хронических и рецидивирующих форм ряда респираторных заболеваний у детей [5, 8]. Большинство авторов определяют ДСТ как генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогредиентным течением и определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарств [2, 3, 10]. Исследование качества жизни детей с респираторной патологией, ассоциированной с ДСТ, является актуальной проблемой, требующей тщательного изучения.

Цель исследования. Изучить качество жизни детей с болезнями органов дыхания на фоне ДСТ.

Материалы и методы. В исследование были включены дети в возрасте от 2 до 18 лет с бронхиальной астмой, острым бронхитом и пневмонией. Больные были разделены на 2 группы. В I (основную) группу вошли 33 пациента с бронхолегочной патологией, имеющие признаки ДСТ. II группу (сравнения) составили 30 детей с болезнями нижних дыхательных путей, без соединительнотканной дисплазии. Наличие ДСТ выявлялось на основании критериев Т.И. Кадуриной (2009 г.): наличие 6-8 и более клинико-инструментальных признаков соединительнотканных нарушений, заинтересованность не менее 2-3 органов и систем, наличие биохимических маркеров нарушения обмена соединительной ткани. С целью оценки качества жизни использовалась русскоязычная версия опросника PediatricQualityofLifeInventory – PedsQLтм 4.0 для родителей детей в возрасте от 2 до 4 лет, для родителей и детей в возрасте от 5 до 7 лет, с 8 до 12 лет и с 13 до 18 лет. Опросник состоял из 23 вопросов, разделенных на блоки, оценивающие физическую активность, эмоциональное состояние, общение и жизнь в школе. Вопросы для детей и родителей имели одинаковое смысловое содержание и отличались лишь формулировкой. Оценка результатов опроса проводилась по 100-балльной шкале. Наивысшие баллы свидетельствовали о лучшем качестве жизни.

Результаты: в ходе обследования 63 пациентов было выделено 19 больных с острым бронхитом, 21 пациент с пневмонией и 23 пациента с установленным диагнозом «бронхиальная астма». Из них у 33 детей были отмечены диспластикозависимые изменения (52,4%).

При анализе клинических проявлений ДСТ был выявлен полиорганный характер соединительнотканных изменений. При этом наиболее часто наблюдалось поражение опорно-двигательного аппарата (нарушение осанки – у 30,3%, сколиоз – у 21,2%, плоскостопие – у 15,2%, деформация грудной клетки – у 9,0%). Также были выявлены сопутствующие заболевания сердеч-

но-сосудистой (пролапс митрального клапана – у 6,0%), пищеварительной (хронический гастродуоденит – у 33,3%, гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь – у 12,1%), нервной (расстройство вегетативной нервной системы – у 45,5%) систем. Патология органов зрения (миопия, гиперметропия, астигматизм) выявлена у 12,1% детей. При проведении осмотра больных основной группы выявлялись следующие внешние фены ДСТ: гиперрастяжимость кожи, келоидные рубцы, голубые склеры, аномалии ушных раковин, аномалии прорезывания зубов, арахнодактилия, долихостеномелия. Большинство пациентов предъявляли характерные для ДСТ жалобы астенического и косметического характера.

Обследовано 19 детей с острым бронхитом. У всех детей бронхит сопровождался бронхообструктивным синдромом. В основную группу вошло 9 детей (47,3%), имеющих признаки соединительнотканной дисплазии. Общий показатель качества жизни больных из I группы был ниже как среди детей (69,4 балла против 80,5 баллов), так и среди родителей (72,4 балла против 77,1 балла) в сравнении с данным показателем у детей из II группы (табл. 1). Уровень физического функционирования в основной группе также был ниже, чем в контрольной группе по оценкам детей и родителей. Статистически значимая разница была выявлена при анализе показателей психосоциальной составляющей качества жизни, при этом у пациентов с острым бронхитом, имеющих признаки ДСТ балльная оценка по данной шкале была ниже, чем у детей без признаков соединительнотканных изменений. При проведении анкетирования пациенты отмечали затруднения при общении со сверстниками, плохой сон. Оценка уровня психосоциального функционирования детей родителями имела низкие значения в обеих группах.

Таблица 1

Показатели качества жизни больных в исследуемых группах

Группа	Физическое функционирование		Психосоциальное функционирование		Общий показатель качества жизни	
	Дети от 5 до 18 лет	Родители	Дети от 5 до 18 лет	Родители	Дети от 5 до 18 лет	Родители
Острый бронхит						
Основная группа, баллы	71,4±8,3	76,8±5,2	69,6±3,6*	70,7±3,8	69,4±5,4	72,4±3,5
Контрольная группа, баллы	79,9±4,0	83,5±2,4	80,5±3,0*	77,6±4,3	80,5±3,0	77,1±3,9
Пневмония						
Основная группа, баллы	74,6±3,0**	77,6±3,2**	68,1±7,0	66,9±3,7*	71,2±5,6*	71,5±3,2*
Контрольная группа, баллы	91,1 ±2,5**	92,2±2,9**	80,9±3,3	78,8±4,3*	84,9±3,4*	84,4±4,1*
Бронхиальная астма						
Основная группа, баллы	80,4±4,4	79,3±3,5*	70,5±3,7**	73,2±2,4**	74,6±2,9**	75,3±2,6**
Контрольная группа, баллы	87,5±3,5	88,8±2,6*	86,3±3,4**	87,2±2,1**	87,6±2,9**	88,8±2,0**

Примечание:
* – различия достоверны на уровне P<0,05
** – различия достоверны на уровне P<0,01

Среди детей, больных бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения было выделено 13 пациентов, имеющих признаки соединительнотканной дисплазии и 10 больных без соединительнотканных изменений. В обеих группах распределение по тяжести заболевания было однородным. Общий показатель качества жизни в основной группе как по оценке детей, так и по оценке их родителей был значительно ниже, чем у пациентов из группы сравнения (P<0,01). При этом уровень показателей физического функционирования у детей от 5 до 18 лет с признаками ДСТ не имел статистически значимой разницы по сравнению с таковым среди пациентов из группы контроля. Несмотря на это, родители больных, имеющих соединительнотканную дисплазию дали более низкую балльную оценку (79,3 балла) физической составляющей качества жизни, чем родители детей, не имеющих признаков ДСТ (88,8 баллов), (P<0,05). Оценка психосоциального здоровья была значительно ниже у больных основной группы (P<0,01). Анализ анкет показал, что у детей данной группы наиболее часто имеются затруднения при общении со сверстниками, они часто испытывают чувство грусти и страха. Родителями этих детей также была дана более низкая балльная оценка психосоциального благополучия в сравнении с оценкой родителями пациентов из группы контроля (P<0,05). При этом ими отмечались в поведении детей чувство злости, частые переживания о будущем, а также трудности в школе в связи с пропуском занятий по болезни.

В ходе исследования был выделен 21 пациент с внебольничной пневмонией. Из них у 9 (42,9%) детей были выявлены признаки ДСТ. Общий показатель качества жизни по результатам анкетирования детей и родителей в основной группе был ниже, чем в группе контроля (P<0,05). Уровень физического функционирования у пациентов, имеющих соединительнотканные изменения был ниже (74,6 баллов) по сравнению с таковым среди больных без признаков ДСТ

(91,1 балла), (P<0,01). Детьми часто отмечались трудности при беге, выполнении физических упражнений, подъеме тяжестей. Родителями пациентов с соединительнотканной дисплазией также была дана более низкая оценка физического здоровья, в сравнении с данными родителей больных, не имеющих признаков ДСТ (P<0,05). При этом ими зачастую отмечались затруднения при выполнении детьми домашних обязанностей и беге. Анализ показателей психосоциального функционирования среди детей обеих групп не показал статистически значимой разницы в данных. Несмотря на это, данные показатели среди родителей пациентов основной группы были существенно ниже, чем в группе контроля (P<0,05).

Обсуждение результатов: снижение психосоциального функционирования у детей основной группы, скорее всего, связано с наличием таких проявлений соединительнотканной дисплазии, как астенические нарушения, косметические дефекты. Более низкие показатели физического функционирования у детей с пневмонией на фоне ДСТ в сравнении с детьми контрольной группы отражают значимость влияния соединительнотканной дисплазии на течение и выраженность симптомов пневмонии. Низкая оценка общего уровня качества жизни пациентов с бронхиальной астмой предположительно связана с эмоциональным состоянием больных, их глубокими переживаниями о наличии серьезного хронического заболевания.

Выводы:

1. Острый бронхит на фоне ДСТ отличается низким уровнем психосоциального функционирования.
2. Пневмония на фоне ДСТ характеризуется низким суммарным показателем качества жизни за счет значительного снижения физического здоровья.
3. Бронхиальная астма, ассоциированная с ДСТ сопровождается выраженным снижением общего показателя качества жизни за счет психосоциальной составляющей.

Литература

1. Винярская, И.В. Качество жизни детей как критерий оценки состояния здоровья и эффективности медицинских технологий : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.В. Винярская ; ГУ науч. центр здоровья детей рос. акад. мед. наук. – М., 2008. – 44 с.
2. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце / Э.В. Земцовский. – СПб.: Ольга, 2007. – 80 с.
3. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб.: Элби – СПб, 2009. – 714 с.
4. Каримова, И.П. Некоторые аспекты исследования качества жизни детей 2-7 лет при респираторной патологии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.П. Каримова ; Челябинск. гос. мед. акад. – Челябинск, 2006. – 22 с.
5. Кондусова, Ю.В. Особенности течения и реабилитации бронхиальной астмы, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, у детей / Ю.В. Кондусова, А.В. Почивалов // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Рос. сб. науч. тр. – М. – Тверь – СПб.: ООО РГ «ПРЕ100», 2011. – Вып. 2. – С. 271 – 275.
6. Мурзина, Ю.М. Состояние здоровья и качество жизни детей, посещающих детские дошкольные образовательные учреждения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.М. Мурзина; Оренбургск. гос. мед. акад. – Оренбург, 2011. – 23 с.
7. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – М.: ЗАО ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 320 с.
8. Острые бронхиты у детей раннего возраста с недифференцированной соединительнотканной дисплазией / А.А. Балдаев [и др.] // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Рос. сб. науч. тр. – М. – Тверь – СПб.: ООО РГ «ПРЕ100», 2010. – Вып. 1. – С. 172 – 176.
9. Черников, В.В. Исследование качества жизни детей с нарушениями зрения / В.В. Черников // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т.8, №1. – С. 10 – 12.
10. Яковлев, В.М. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана / В.М. Яковлев, Р.С.Карпов, Е.В. Швецова. — Томск: Сибирский издательский дом, 2003. —144 с.

QUALITY OF LIFEIN CHILDREN WITH RESPIRATORY DISEASESASSOCIATED WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

A.S. IVANNIKOVA
A.V. POCHIVALOV

Voronezh State Medical Academy

e-mail: ivannikofff@yandex.ru

The article reports about the results of the assessment of quality of life in children with respiratory disorders having undifferentiated connective tissue dysplasia. The Russian version Pediatric Quality of Life Inventory – PedsQLtm 4.0 for parents and children was used for this purpose. The study found that the presence of connective tissue dysplasia affects the quality of life in children with respiratory disorders.

Key words: dysplasia of connective tissue, the quality of life, asthma, pneumonia, bronchitis.

УДК 618.14-006: 618.11

ТРАНСПОЗИЦИЯ ЯИЧНИКОВ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Ю.С. СИДОРЕНКО
О.Е. ЛЕВЧЕНКО
П.А. КРУЗЕ

Ростовский аучно-исследовательский онкологический институт

e-mail: rnioi@list.ru

Фиксация оставленных яичников к круглой маточной связке позволяет сохранить овариальную функцию не только во время лучевой терапии рака шейки матки IB, благодаря их транспозиции, но и после нее, ввиду сохранения сосудов яичника в физиологическом положении. Этот метод препятствует хирургической и лучевой кастрации.

Ключевые слова: рак шейки матки, мобилизация сохраненных яичников.

Введение. В настоящее время отмечается рост заболеваемости раком шейки матки среди молодых социально активных женщин (до 35 лет), что составило в последние годы 20% от общего количества заболевших [1,2,3,4]. Наряду с радикализмом лечения онкологических больных преследуется цель повышения качества жизни. Так, при раке шейки матки Ib стадии у репродуктивных женщин, рекомендуемой операцией является расширенная гистерэктомия с сохранением яичников и выведением их из зоны облучения для предотвращения развития посткастрационного синдрома.

К сожалению, после удаления матки функция яичников может страдать ввиду вероятной редукции в них кровотока. Уже давно доказано, что существует 3 типа кровоснабжения яичников. Один подразумевает равномерный приток крови к гонадам из ветви маточной и яичниковой артерии, при другом, питание происходит преимущественно из ветви маточной артерии, а третий характеризует преобладание кровоснабжения из яичниковой артерии [5]. Таким образом, является нецелесообразным использование органосохраняющих операций при третьем типе кровоснабжения, так как при пересечении собственной связки яичника возникает резкое угнетение в нем кровотока, вплоть до полной ишемии яичниковой ткани [6]. В связи с этим необходимо проводить оценку типа кровоснабжения яичников до операции (с помощью изучения ультрасонографических параметров, таких как скорость кровотока, индекс резистентности), что позволит определить тактику оперативного вмешательства [7], обеспечивающую адекватное кровоснабжение и как следствие, функционирование оставленных желез.

С 2003 года в РНИОИ применяется хирургическая методика мобилизации сохраненных яичников в процессе комбинированного лечения (Сидоренко Ю.С., Неродо Г.А., Крузе П.А., патент № 2254064).

Цель. Сохранить функцию оставленных интраоперационно яичников, применяя модифицированную методику.

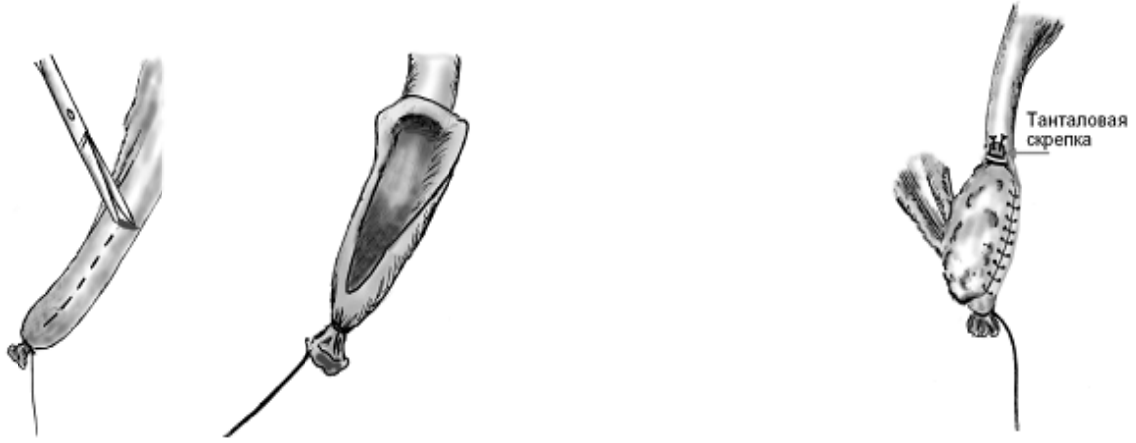
Материалы и методы. Данный способ мобилизации сохраненных яичников применялся у 47 женщин репродуктивного возраста больных раком шейки матки Ib стадии (гистотип соответствовал плоскоклеточному раку) с 2003 по 2009 годы. Возрастной промежуток составлял от 20 до 40 лет, большинству больных было от 31 до 35 лет (35%).

Пациенткам проводилось комбинированное лечение, включающее расширенную гистерэктомию с фиксацией сохраненных яичников к круглым маточным связкам и последующим выведением половых желез из зоны облучения при проведении дистанционной гамма-терапии на область удаленной опухоли и зону регионарного метастазирования. Облучение осуществлялось в статическом режиме на аппарате АГАТ-С, с двух диаметральных ромбовидных полей – надлобкового и ягодично-крестцового, размерами 13х13 см (14х14 см). Ежедневное фракционирование разовой дозы составило 2Гр., суммарная очаговая доза варьировала: 40–46 Гр.

Пациенткам, после комбинированного лечения по данной методике, осуществлялась оценка состояния яичников с помощью анкетного опроса, ультразвукового сканирования с допплерометрией (с использованием аппаратов ALOKASSD-630 и HDI 1500 /ATL, USA/) до операции, а также после лечения через 3, 12 и 24 месяцев. Особое внимание уделялось определению гормонального статуса радиоиммунологическим методом, включающего изучение динамики гонадотропных и половых гормонов через 12, 24 месяцев.

С целью контроля расположения яичников в брюшной полости при проведении лучевой терапии и для подтверждения их локализации в малом тазу после лечения все яичники интраоперационно помечались рентгенконтрастными танталовыми скрепками. С помощью обзорной рентгеноскопии на аппарате PHILIPSBVPULSERA выполнялась визуализация яичников.

Результаты и обсуждение. Операция заключалась в выполнении расширенной гистерэктомии с трубами, выделении тканевого стебля, содержащего сосуды, питающие яичник и максимальной длины круглой маточной связки, из которой формировалось ложе для оставленных яичников. С этой целью круглая маточная связка натягивалась, ее брюшина Т-образно надсекалась и разворачивалась (рис. 1, а). Следующим этапом сохраненный яичник укладывался в подготовленное ложе. Для этого культя собственной связки яичника подшивалась к брюшине круглой маточной связки в дистальной части разреза и помечалась танталовыми скрепками (рис. 1, б).



а) Т- образное рассечение круглой связки б) Яичник со скрепкой

Рис. 1. Формирование ложа для сохраненного яичника из круглой маточной связки

Далее, несколькими швами, яичник фиксировался к развернутым краям брюшины круглой маточной связки. Аналогичные манипуляции выполнялись на втором яичнике.

На конце круглых маточных связок фиксировались две лигатуры (выведенные на кожу), с помощью которых на втором этапе комбинированного лечения проводилась временная мобилизация яичников из зоны облучения (рис. 2).

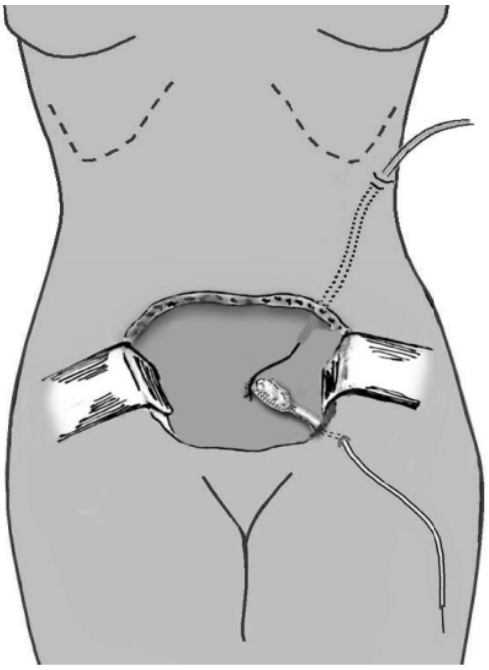


Рис. 2. Лигатуры, выведенные на кожу с целью мобилизации

Во время проведения лучевой терапии подтягиванием верхней лигатуры яичники, меченные танталовыми скрепками, выводили из зоны облучения. Их расположение контролировалось рентгенологически (рис.3).

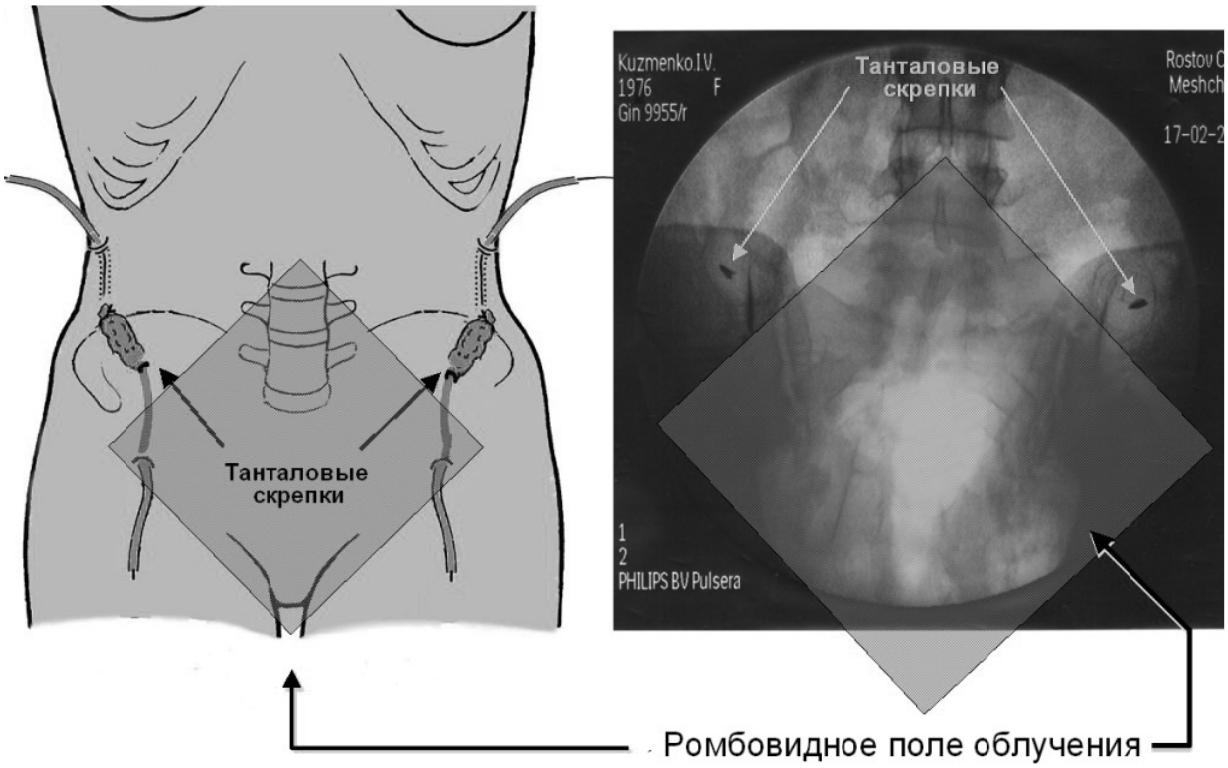


Рис. 3. Расположение яичников во время сеансов лучевой терапии

После завершения лучевого лечения натягиванием нижней лигатуры, яичники возвращались в малый таз (рис. 4).

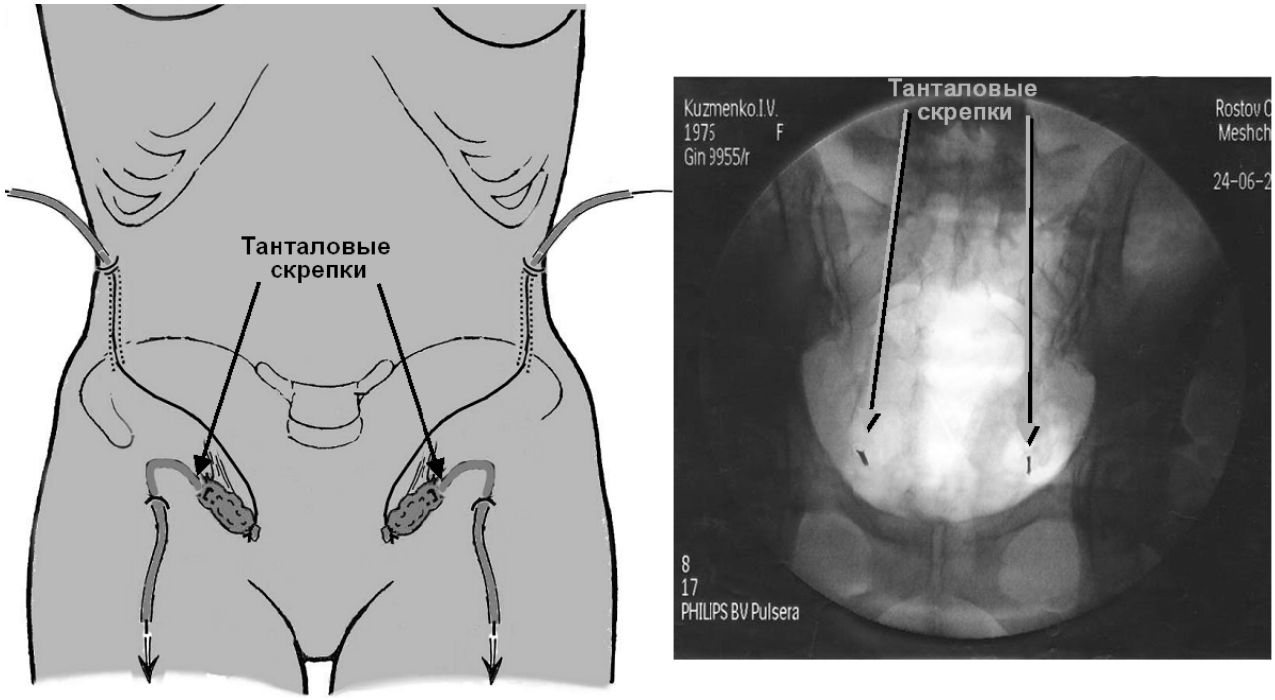


Рис. 4. Расположение яичников после лучевой терапии

Таким образом, яичники, оставаясь в ранее созданном ложе, находились в анатомически выгодном положении, имитирующем связочный аппарат половых желез, что способствовало их адекватному кровоснабжению и функционированию (рис. 5).

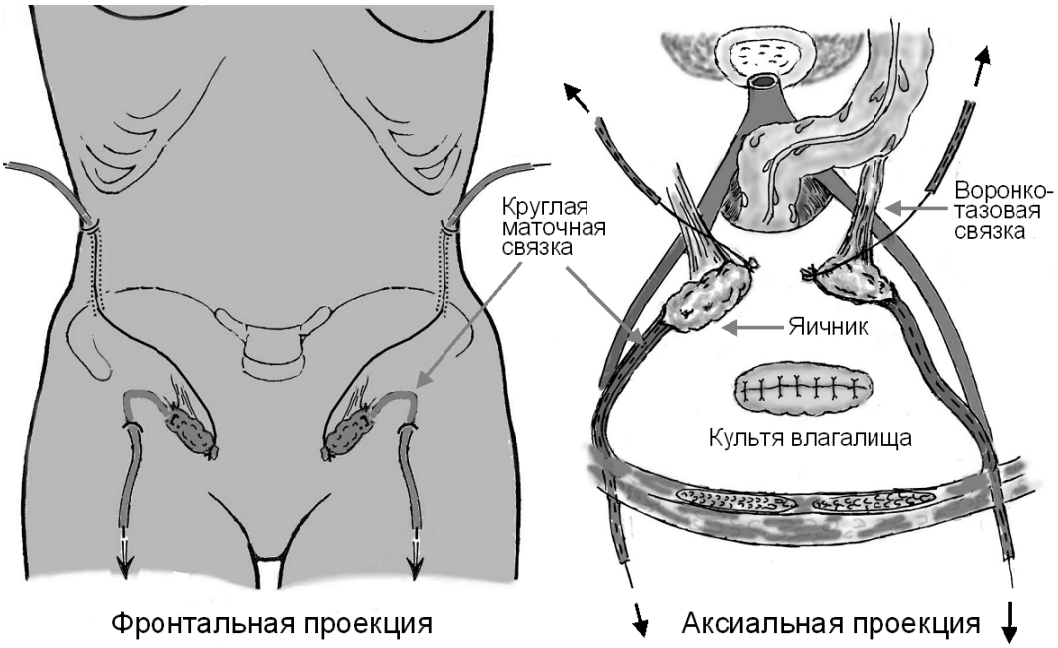


Рис. 5. Общий вид яичников в ложе с лигатурами, создающими мобильность.

В качестве клинической оценки общего состояния больных после лечения использовалась модификация анкеты «Климакс» с вычислением индекса Куппермана. Данная анкета позволяла судить о восстановлении функции яичников у большинства женщин (90%).

При оценке топографического расположения яичников с помощью допплеровского исследования после окончания лучевой терапии, яичники проецировались на область подвздошных сосудов в результате хирургической фиксации к круглым маточным связкам.

На этапах наблюдения размеры яичников незначительно варьировали, оставаясь в пределах нормы, а к концу исследования (через 24 месяца) у всех пациенток размеры половых желез практически не отличались от первоначальных.

При ультрасонографии яичники визуализировались в виде образований овальной формы, средней эхоплотности, однородной структуры без патологических изменений с эхонегативными включениями линейной формы (изображение танталовых скрепок).

Средняя максимальная артериальная скорость в паренхиме яичников составила 8,46±1,61 см/сек, что практически не отличалось от скорости кровотока в интактных гонадах (норма-8,12±0,6). Незначительная редукция кровоснабжения в исследуемых яичниках после их мобилизации объяснялась нами лигированием яичниковой ветви маточной артерии.

Несмотря на небольшое снижение скорости стромального кровотока (до 77%) по отношению к исходным значениям, цветовое допплеровское картирование отобразило наличие цветовых локусов не только в центре, но и по периферии яичника, что подтверждает адекватность кровоснабжения и способствует поддержанию гормонопродуцирующей функции гонад.

Выводы. Наосновании проведенных нами исследований, установлено, что применение данной методики по мобилизации сохраненных яичников в процессе комбинированного лечения позволяет не только предупредить лучевую кастрацию гонад, но и сохранить полноценное их функционирование.

Литература

1. Козаченко, В.П. Рак шейки матки // Современная онкология. – 2001. – Т.2. – №2. – С. 2-4.
2. Урманчеева,А.Ф. Заместительная гормонотерапия и злокачественные опухоли // Журнал акушерства и женских болезней / А.Ф. Урманчеева, М.М. Бурнина. – СПб. – 2001. – Вып. 1. – Т. XLIX. – С 58-62.
3. Чиссов, В.И., Старинский, В.В., Петрова, Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году. М.: МНИОИ им. Герцена. 2010. 256 с.
4. Гусейнов ,К.Д. Оценка эффективности использования лекарственной терапии в комбинированном лечении больных раком шейки матки Ib2-III стадий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. С-Пб, 2003. 20 с.
5. Федотова, Т.А. Хирургическая методика, направленная на физиологическое сохранение яичников у пациенток молодого возраста с ранней онкологической и неопухолевой патологией гениталий: дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2001. 180 с.
6. Олейникова, Т.Ф. Аспекты опухолевой трансформации яичников, сохраненных после удаления матки: дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2006. 177 с.
7. Яценко, Н. В. Прогностические факторы развития рака яичника после гистерэктомии у женщин репродуктивного возраста: дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2006. 142 с.

TRANSPOSITION OF THE PRESERVED OVARIES DURING COMBINED TREATMENT FOR CERVICAL CANCER

Y.S. SIDORENKO
N.E. LEVCHENKO
P.A. KRUZE

Rostov Cancer Research Institute Ministry of Health Service end Social Development, Rostov-on-Don, Russia

e-mail: rnioi@list.ru

Fixation of the preserved ovaries to uterine round ligament allow to retain ovarian function, not only during postoperative radiotherapy of stage IB cervical cancer due to their transposition, but also after completing pelvic radiation because of preserved ovarian blood vessels in physiological place. This method prevents surgical and radiologic castration.

Key words: cervical cancer, mobilization of the preserved ovaries.

УДК 618.3-06.33-008.3-092:612.017

СТАНДАРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ В КОРРЕКЦИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ГЕСТОЗОМ

Т.И. МИРОШНИЧЕНКО
А.А. КОНОПЛЯ
И.Н. МЕДВЕДЕВА
Е.В. ГАВРИЛЮК
Н.А. БЫСТРОВА

Курский государственный медицинский университет

e-mail: kanabis@nm.ru

В статье изложены данные о характере и степени нарушений структурно-функциональных свойств эритроцитарной мембраны у пациенток с гестозом средней степени тяжести. Определена представительность белков и липидов в мембране эритроцитов в условиях гестоза на фоне стандартного лечения.

Ключевые слова: гестоз, эритроцитарная мембрана, белки мембран, фосфолипиды.

По данным отечественных авторов, гестоз занимает 3-е место в структуре летальности беременных, на его долю приходится 15-25% случаев материнской смертности. Преждевременные роды при гестозе имеют место в 20-30% случаев, перинатальная заболеваемость составляет 560‰, а перинатальная смертность в 3-4 раза превышает популяционную, достигая 12% [1, 3].

По современным представлениям, гестоз является мультифакториальным заболеванием, пусковым механизмом в развитии которого является эндотелиальная дисфункция. Однако до сих пор не существует единого мнения о том, как и почему при гестозе происходит повреждение функции эндотелиальных клеток. Очевидно, что существует несколько различных причин возникновения этого заболевания в пределах общего синдрома гестоза [1, 2, 8, 11].

Цитоархитектоника эритроцитов во многом определяет их функциональные свойства и отражает состояние как мембран эритроцитов, так и клеточных мембран организма в целом [5]. Оценка изменений поверхностной цитоархитектоники может служить индикатором эффективности проводимой терапии [4].

Отсутствие достоверных данных о физико-химических свойствах эритроцитов при гестозе предопределяют целесообразность их детального изучения для определения способов коррекции нарушений при данной нозологии.

Цель исследования – установление нарушений состояния мембраны красных клеток крови и эффективности стандартного лечения у пациенток с гестозом средней степени тяжести.

Материалы и методы. Под постоянным наблюдением в МБУЗ «Городской родильный дом» г.Белгорода находилось 38 беременных с гестозом средней степени тяжести. В качестве контроля исследовали периферическую кровь 18 беременных женщин.

Диагноз устанавливался на основании анамнеза, данных клинических и инструментальных методов обследования. Включение больных в исследование осуществлялось на основании информированного согласия.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар и 15-е сутки. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях.

Эритроциты получали из 5 мл гепаринизированной крови по методу E. Beutler [12]. Определяли сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) [10] и сорбционную емкость их гликокаликса (СЕГ) [9]. Мембраны эритроцитов получали методом G.T. Dodge [13]. Электрофорез проводили в присутствии додецилсульфата натрия в вертикальных пластинах полиакриламидного геля по методу U.K. Laemmli [15]. Белки окрашивали кумаси голубым R-250 по модифицированной методике G. Fairbanks [14]. Липиды выделяли методом тонкослойной хроматографии. Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы [7].

Результаты. У пациенток с гестозом средней степени тяжести в мембране эритроцитов выявлено снижение представительности α-спектрина, β-спектрина, анкирина, анионтранспортного белка, белка полосы 4.5, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и повышение уровня белка полосы 4.1, паллидина, дематина, актина, тропомиозина (табл. 1).

Применение у пациенток с гестозом позволило только частично корригировать представительность в мембране красных клеток крови α-спектрина, анкирина и белка полосы 4.1, тогда как остальные показатели остались на первоначальном уровне (табл.1).

Таблица 1

Представительность белков и сорбционные свойства мембраны эритроцитов у больных гестозом (M±m)

Показатели	Здоровые доноры	Пациентки с гестозом	
		До лечения	После лечения
	1	2	3
α-спектрин, мг%	114,3±9,7	90,4±5.5*1	98.53±3,12*1.2
β-спектрин, мг%	106.6±8,6	78.33±6.5*1	86,73±4,1*1
Анкирин,мг%	192,2±l5,6	141,7±8,8*1	167,8±7,7*1.2
Анионтранспортный белок, мг%	189,6±8,3	157,9±5,78*1	159,4±6,0*1
4.1, мг%	43.3±3.6	66,88±3.45*1	57,33±3,14*1.2
Паллидин, мг%	56.6±4,8	80,53±3.56*1	73,2±4,8*1
4.5, мг%	98,2±8,7	73,43±4,1*1	79,13±5,2*1
Дематин,мг%	20,1±1,9	56,7±5,1*1	51,15±4,05*1
Актин,мг%	102,1±8,6	144,4±9,0*1	l37,85±8,4*1
Глицеральдегид-3 – фосфатдегидрогеназа,мг%	37,8±2,8	29,15±2,0*1	29,95±1,72*1
Тропомиозин, мг%	68,8±7,5	89,85±5,0*1	81,05±4,19*1
Глутатион-S-трансфераза, мг%	49,3±3,4	45,98±3,89	48,98±3.05
СЕГ, 10^{-12} г/эр.	1,42±0,08	1,46±0,02	1,4±0,04
ССЭ,%	32,8±2,8	35.45±1,67	29,3±3,5l

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочкой отмечены достоверные отличия средни~ арифметических (p< 0,05); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия.

Кроме этого у пациенток с гестозом средней степени тяжести имеют место изменения липидного спектра: повышение уровня лизофосфатидилхолина, фосфатидилхолина, свободных жирных кислот, но снижение содержания сфингомиелина, фосфатидилинозитола, холестерина и его эфиров (табл. 2).

Таблица 2

Представительность липидов в мембране эритроцитов у больных гестозом (M±m)

Показатели	Здоровые доноры	Пациентки с гестозом	
		До лечения	После лечения
	1	2	3
Лизофосфатидилхолин, мг%	5,38±0,17	8,24±0,21*1	7,24±0,31*1,2
Сфингомиелин, мг%	11,02±0,26	10,37±0,12*1	11,50±0 ,11*2
Фосфатидилинозитол, мг%	19,7±0,69	18,38±0,35*1	23,55±0,4*1,2
Фосфатидилхолин, мг%	23,01±0,7	27,36±0,5l*1	20,54±0,34*1,2
Фосфатидилэтаноламин, мг%	2345±0,97	24,57±1,02	22,18±0,71*2
Холестерин, мг%	47,79±1,38	42,21±1,04*1	47,6l±1,83*2
Моно идиглицериды, мг%	9,55±0,49	9,95±0,22	10,52±0,98
Свободные жирные кислоты, мг%	2,98±0,17	3,54±0,11*1	3,18±0,12*2
Триглицериды, мг%	14,48±0,б7	14,47±0,2	12,46±1,41
Эфиры холестерина, мг%	46,19±1,62	40,70±0,88*1	42,58±0,51*1,2

Стандартное лечение у пациенток с гестозом позволило нормализовать уровень в мембране сфингомиелина, фосфатидилэтаноламина, холестерина, свободных жирных кислот, корригировать не до уровня нормы представительность лизофосфатидилхолина, эфиров холестерина, снизить уровень фосфатидилхолина и повысить фосфатидилинозитола (табл. 2).

Обсуждение. Анализируя функции изученных белковых и липидных компонентов в мембране эритроцитов, можно прийти к заключению, что при гестозе средней степени тяжести изменения структур но-функциональных свойств эритроцитов направлены на [5, 6]:

1. уменьшение прочности и эластичности мембраны;
2. снижение деформируемости;
3. снижение метаболической активности;
4. снижение текучести мембраны;
5. изменение поляризуемости мембраны.

Выполнение эритроцитом различных функций требует от этой клетки соответствия определенным характеристикам. К ним в первую очередь относится способность к относительно длительному сохранению структурной и функциональной целостности мембраны, способность к сохранению высокой концентрации и функциональной полноценности гемоглобина, поддержанию функционально обоснованного взаимодействия между различными формами гемоглобина и структурами клеточной мембраны, сохранения формы клетки и способности к ее обратимой деформируемости, позволяющая эритроциту быстро перемещаться в сосудистых и межклеточных пространствах и эффективно доставлять клеткам кислород и другие соединения, сохранению структуры эпитопов и их архитектоники, являющихся необходимым условием эффективного взаимодействия с различными клетками организма [4, 5, 6].

Поэтому очевидна необходимость коррекции у больных гестозом нарушений структурно-функциональных свойств красных клеток крови, которые могут быть достигнуты сочетанным использованием препаратов, обладающих антиоксидантной и мембранопротективной активностью. Но известно, что при совместном применении различных препаратов порой эффект от их сочетанного использования не всегда бывает суммационный. Иногда те, или иные фармакологические эффекты усиливаются при назначении препаратов совместно, иногда появляются новые и достаточно выраженные эффекты, а порой наблюдается, наоборот, супрессия фармакологической активности.

Литература

1. Айламазян, Э.К. Гестоз: теория и практика./ Э.К. Айламазян, Е.В. Мозговая // – М.: МЕДпрессинформ, 2008. – 272 с.

2. Ветров, В.В. Значение системы эндогенной интоксикации в патогенезе гестоза/ В.В. Ветров, Л.А. Пестряева //Эфферентная терапия. – 2005. – № 3. – С. 3-9.

3. Вихляева, Е.М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии / Е.М. Вихляева / Акушерство и гинекология. – 2009. – № 1. – с. 3-6.

4. Гаврилюк, В.П. Иммунометаболические нарушения у детей с разлитым аппендикулярным перитонитом с различной степенью тяжести / В.П. Гаврилюк, С.В. Костин, А.И. Конопля / Курский науч.-практ. вестн. «Человек И его здоровье». – Курск, 2010. – № 4. – С. 38-42.

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

6. Структурнофункциональные свойства эритроцитов в норме и при патологии.//А.И. Конопля [и др.] / – Курск: Изд-во КГМУ, 2011. – 192 с.

7. Лакин, Г.Ф. Биометрия./Г.Ф. Лакин – М.: Высш. школа, 1980.- 293С.

8. Возможности прогнозирования гестоза и тактика ведения беременности /Т.Ю. Пестрикова [и др.] / Проблемы беременности. – 2001. – №3. – С. 53-56.

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

10. Тогайбаев, А.А. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А.А. Тогайбаев, А.В. Кургузкин, И.В. Рикун / Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22-24.7.

11. Поздний гестоз беременных значимость иммунобиохимических нарушений / Л.А. Трунова [и др.]/ Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 4, Вып. 2. – С. 112-114.

12. Beutler, E. Howdored cellenzymesage a newperspective / / Brit. J. Haemat. – 1985. – V. 61. – P. 377-384.

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

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

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

STANDARD TREATMENT IN CORRECTION OF STRUCTURAL FUNCTIONAL PROPERTIES OF ERYTHROCYTES AT PATIENTS WITH GESTOSIS

T.I. MIROSHNICHENKO
A.A. KONOPLYA
I.N. MEDVEDEVA
E.V. GAVRILIOUK
N.A. BYSTROVA

Kursk State Medical University

e-mail:kanabis@nm.ru

In article the data about character and degree of disturbances of structural and functional properties of an erythrocyte membrane at patients with gestosis is stated moderate severity level. Imposing appearance of fibers and lipids in a membrane of erythrocytes in conditions of gestosis against standard treatment is defined.

Key words: gestosis, erythrocyte memЬrane, fibers of membranes, phospholipids.

УДК 616.89-008.1:616-009:618.39

ИНДИВИДУАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПОСЛЕ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПО МЕДИЦИНСКИМ ПОКАЗАНИЯМ НА ПОЗДНИХ СРОКАХ

В.А. РУЖЕНКОВ[1]
М.А. КАЧАН[2]

[1)] Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2)] Областная клиническая психоневрологическая больница, г. Белгород

e-mail: ruzhenkov@bsu.edu.ru

Обследовано 190 женщин, прерывающих беременность на поздних сроках (от 19 до 27 недель) по медицинским показаниям. Установлено, что в 58,6% случаях диагностировались реакции на тяжелый стресс и нарушения адаптации (8,0% – острая реакция на стресс с симптомами посттравматического стрессового расстройства и 50,6% – расстройства адаптации). Описываются выявленные индивидуально-психологические факторы риска развития психических расстройств у данной категории пациенток, обсуждаются подходы к оказанию превентивной медико-психологической помощи.

Ключевые слова: прерывание беременности, острая реакция на стресс, расстройство адаптации, факторы риска, индивидуально-психологические особенности.

Литературные данные свидетельствуют, что прерывание беременности на поздних сроках обладает мощным психотравмирующим влиянием, что позволило V. Rue [18] предложить термин «постабортный синдром» для обозначения посттравматического стрессового расстройства, возникающего в ответ на психотравмирующее воздействие утраты ребенка. Клиническая картина его заключается в повторном переживании ситуации прерывания беременности, периодических воспоминаниях о происшедшем, кошмарных сновидениях, переживании чувства горя и эмоциональной боли, различных вариантах суицидального поведения [12]. Психические расстройства пограничного уровня встречаются у 30-70% беременных [7, 15, 16] и более чем в половине случаев проявляются депрессивной симптоматикой. В то же время сам искусственный аборт повышает риск развития психических нарушений [2, 5, 11, 13, 14, 17] в результате разрушения психосоматической и духовной взаимосвязи матери и внутриутробного ребенка, формированием интраперсонального конфликта, вызывающего характерные нарушения материнской сферы и семейных взаимоотношений [9, 10].

Несмотря на мощное психотравмирующее воздействие, аборт является одним из основных средств прекращения нежелательной беременности в РФ [1, 3, 4, 6] и приводит к психическим расстройствам пограничного уровня и социальной дезадаптации [8]. При этом до настоящего времени не установлены индивидуально-личностные и социально-средовые факторы риска психических расстройств, возникающих после проведения операции искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям на поздних сроках и не разработаны методы социально-психологической реабилитации данной категории женщин.

Цель исследования – верификация индивидуально-личностных и социально-средовых факторов риска развития психических расстройств у женщин, прерывающих беременность по медицинским показаниям на поздних сроках для своевременного оказания медико-психологической помощи.

Материал и методы исследования. Для реализации поставленной цели нами на базе перинатального центра Белгородской областной клинической больницы им. Святителя Иосафа методом сплошной выборки обследовано 190 женщин в возрасте от 13 до 49 (25,7±0,5) лет, прерывающих беременность на поздних сроках (от 19 до 27 недель) по медицинским показаниям. Все женщины давали информированное согласие на осмотр врача-психиатра.

Основными методами исследования были: клинико-психопатологический, клинико-динамический, психологический: Фрейбургский личностный опросник (FPI), тест Лири, шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS), шкала Гамильтона для оценки тревоги (HARS), статистический (критерий Стьюдента t, критерий $\chi 2$ для таблиц сопряженности 2x2).

Результаты исследования и обсуждение. Клинический анализ показал, что в 28 (14,7%) случаях основанием для прерывания беременности были психические расстройства, диагностированные задолго до беременности и являющиеся медицинским показаниям для ее прерывания. В остальных 162 (85,3%) случаях медицинскими показаниями для прерывания беременности были пороки развития (43,8%) и внутриутробная гибель плода (32,7%), тяжелые соматические заболевания беременных (15,4%), угасание репродуктивной функции матери (4,3%) и прием во время беременности тератогенных препаратов (3,7%).

Среди психических расстройств, возникающих в ответ на психотравмирующее воздействие прерывания беременности по медицинским показаниям в 95 (58,6%) случаях диагностировались реакции на тяжелый стресс и нарушения адаптации: в 13 (8,0%) случаях – острая реакция на стресс с симптомами посттравматического стрессового расстройства (первая группа) и у 82 (50,6%) женщин расстройства адаптации (вторая группа). В 67 (41,4%) случаях клинические признаки психических расстройств не выявлялись (контрольная группа).

В **первой группе** женщины были в возрасте от 20 до 39 лет. На период исследования все они были замужем. Более половины (53,8%) обследуемых имели среднее специальное образование и почти четверть (23,1%) – высшее и неоконченное высшее. Большинство – 84,6%, работали и 15,4% были безработными. В половине случаев в семье уже были дети, но они желали родить второго ребенка. Настоящей беременности предшествовали неоднократные аборты, связанные с нежеланием рожать ребенка в связи с конфликтами в семье. В бездетных браках женщины длительное время лечились от бесплодия, с надеждой ожидали рождения ребенка.

Причиной прерывания беременности по медицинским показаниям были: патология развития плода (врожденные пороки сердца, диафрагмальная грыжа, гастрошизис, гидроцефалия) – 5 или его внутриутробная гибель – 4 случая, в остальных 4 случаях – тяжелые заболевания, выявленные у самих женщин (онкологическое заболевание, обострение хронического гепатита, сахарный диабет).

При пороках развития плода, как правило, у всех женщин в течение 2-3 лет, до ситуации прерывания беременности, наблюдались невротические расстройства, связанные с затяжными психотравмирующими ситуациями в области репродуктивной деятельности (длительный период бесплодия и угроза разрушения брака, выкидыши). После сообщения о наличии порока развития плода (волчья пасть, заячья губа, врожденные пороки сердца, диафрагмальная грыжа) психические расстройства начинались подостро. На начальном этапе возникало недоумение, женщины не верили диагнозу, просили повторить исследование. В большинстве случаев врожденные пороки были операбельными (заячья губа, волчья пасть). Перед родителями стоял выбор о возможном сохранении беременности и рождении ребенка, которому в дальнейшем потребуется серия оперативных лечений. Мучительная невозможность принятия решения, раздумья о том, нужен ли в семье «больной ребенок», усугублялись нарушением сна (беспокойный сон с кошмарными сновидениями), неконтролируемой плаксивостью, постоянной тревогой: «...возможно следующий ребенок будет тоже неполноценным». После проведения искусственных родов большинство женщин отказывались принимать факт смерти ребенка, наличия у него пороков развития, требовали показать тело ребенка. Среди психических расстройств после прерывания беременности преобладали: симптомы депрессии с тревожным компонентом, астеническая симптоматика (повышенная физическая, психическая утомляемость, раздражительная слабость, эмоциональная лабильность, падение инициативы, пассивность), нарушения вегетативных функций (расстройства сна, аппетита, похудание, колебания артериального давления).

В последующем в клинической картине преобладало мучительное чувство вины в случившемся, навязчивые мысли о том, что ребенка можно было оставить, «...правильно ли я поступила?», суицидальные мысли, расстройства сна с неприятными, кошмарными сновидениями (видели своего неродившегося ребенка); испытывали тревогу, страх; просыпались в холодном поту. Отношения в семье портились, многие женщины пытались переложить вину за принятое решение на мужа, между супругами усиливалось непонимание, конфликты, доходившие до развода.

При внутриутробной гибели плода клиническая картина психических расстройств, определялась сочетанием депрессивных, истерических и соматовегетативных симптомов. Во всех случаях у женщин были выкидыши, предшествующие настоящей беременности. Характерными были невротические расстройства психогенного характера как реакция на тяжелую утрату, так как значимость ребенка была высокой, в том числе и для сохранения семьи. Беременность была желанной. Пациентки совместно с мужьями строили планы на будущее, ожидаемый ребенок нередко был основным фактором, удерживающим семью от разрыва отношений.

Инициальная стадия начиналась фактически с момента, когда женщина узнавала о гибели плода и характеризовалась чертами аффективно-шоковой реакции: вспышка ужаса, горя, отчаяния, пациентки метались по комнате, громко кричали, рыдали. Наблюдались растерянность, мучительное непонимание ситуации, отрешенность от окружающего, протест, гнев, отказ принять факт утраты. Отмечались выраженные вазомоторно-вегетативные расстройства (тахикардия, тахипноэ, резкое побледнение или гиперемия кожных покровов, потливость, синкопальные обмороки).

Женщины госпитализировались в гинекологическое отделение. После проведения искусственных родов среди психических расстройств преобладали астеническая симптоматика (повышенная физическая, психическая утомляемость, раздражительная слабость, эмоциональная лабильность), тревога и депрессия (мрачный пессимизм, мучительная тоска, постоянная фиксация

на мыслях о ребенке), нарушения вегетативных функций (расстройства сна, аппетита, похудание, колебания артериального давления).

В последующем, спустя 7-10 дней, во всех случаях были расстройства сна с неприятными, кошмарными сновидениями. В сновидениях пациентки видели своих неродившихся детей, умирающих детей; испытывали тревогу, страх; просыпались в холодном поту. Характерными были идеи вины в случившемся несчастье (прежние аборты), утрата надежды стать матерью, суицидальные мысли, переживания по поводу возможного разрыва отношений с мужем. От близких друзей, родственников пациентки постепенно отдалялись, переставали получать эмоциональное удовольствие от жизни, не посещали увеселительные мероприятия, считая, что не имеют права радоваться жизни. У женщин снижалась самооценка, они становились нерешительными, чувствовали себя беспомощными. Снижалось либидо, многие испытывали отвращение к сексу, ухудшались межличностные и сексуальные отношения.

При внутриутробной гибели плода клиническая картина психических расстройств, определялась сочетанием депрессивных, истерических и соматовегетативных симптомов. С момента, когда женщина узнавала о гибели плода, психические расстройства возникали по типу аффективно-шоковой реакции: вспышка ужаса, горя, отчаяния. Наблюдалась растерянность, мучительное непонимание ситуации, фиксация на своих переживаниях, отказ принять факт утраты. Отмечались выраженные вазомоторно-вегетативные расстройства (тахикардия, тахипноэ, резкое побледнение или гиперемия кожных покровов, потливость, синкопальные состояния).

После проведения прерывания беременности в психическом статусе преобладала астеническая симптоматика, тревога и депрессия, расстройства сна, отмечалось снижение аппетита, снижение веса тела, колебания артериального давления. В последующем появлялись расстройства сна с неприятными сновидениями, в которых пациентки видели своих не родившихся, умирающих детей; испытывали тревогу, страх; просыпались в холодном поту. Характерными были идеи вины в случившемся несчастье (прежние аборты), суицидальные мысли, переживания по поводу возможного разрыва отношений с мужем. В течение 2-4 месяцев больные испытывали скорбь по нерожденному ребенку, тревогу, тяжесть на душе, говорили, что у них «разрывается душа», наблюдались тягостные воспоминания о том, как они с мужем мечтали о ребенке, ожидали его рождения, давали имя, обращались к нему внутриутробно. Эмоциональный фон оставался лабильным: легко возникали слезы, раздражительность. Женщины испытывали чувство вины, обиды, одиночества, которые далее переходили в раздражительность, недовольство, негативное отношение к людям, которые стремились помочь. В семьях часто возникали конфликты, что вело к разрушению супружеского союза. Все обстоятельства тягостно переживались пациентками, но практически не поддавались контролю с их стороны. В течение длительного времени наблюдались практически стереотипные повторяющиеся переживания ситуации аборта в воображении, возвраты к прошлому в памяти, сопровождающиеся неконтролируемыми негативными эмоциями, кошмарными сновидениями, в содержании которых заново переживались сообщения о смерти плода, аборт, нередко образы ребенка, разговоры с ним, что феноменологически напоминало «флешбек-эффекты». Женщины избегали посещения больниц, врача – гинеколога, так как это напоминало о случившемся. Большинство женщин стали эпизодически употреблять алкогольные напитки, которые якобы «приносили успокоение». Следует отметить, что после утраты ребенка у большинства пациенток снижалась интеллектуальная продуктивность, проявляющаяся в забывчивости, рассеянности. Они не могли заниматься квалифицированным трудом и были вынуждены перейти на временную работу, взять неоплачиваемый отпуск или переходили на иждивение других членов семьи.

У женщин с собственнымитяжелыми соматическими заболеваниямипосле прерывания беременности клиническая картина психических расстройств определялась сочетанием симптомов соматического заболевания с симптомами выраженной депрессии с невротическим компонентом. При декомпенсации соматического заболевания перед женщиной ставился нелегкий выбор о прерывание беременности. В этот период на первый план выступала астеническая симптоматика с вялостью, повышенной утомляемостью, унынием, наблюдалась растерянность, мучительное непониманием ситуации, снижение побуждений, эмоциональная неустойчивость, плаксивость, рассеянность внимания. Отмечались выраженные вазомоторно-вегетативные расстройства (тахикардия, тахипноэ, резкое побледнение или гиперемия кожных покровов, потливость, головокружение). После проведения искусственного прерывания беременности возникали апатическая депрессия, астеническая симптоматика. Больные жаловались на снижение интереса к внешнему миру, равнодушие, безразличие к окружающему и собственной личности, исчезновение желаний. В клинической картине преобладал дефицит побуждений с падением жизненного тонуса, повышенная физическая, психическая утомляемость, эмоциональная лабильность, нарушения вегетативных функций (расстройства сна, аппетита, похудание, колебания артериального давления). Отмечались расстройства сна в виде переживаний прерывания беременности, сновидения с мертвыми

младенцами.

Психологическое обследование (тест FPI) выявило у них эмоциональную неустойчивость (уравновешенность 3,7 балла, эмоциональная лабильность 7,5 балла), что свидетельствует о наличии состояния фрустрированности и тяжелого стресса, повышенную раздражительность (5,6 балла), подавленное настроение (депрессивность 5,6 балла), застенчивость (6,5 балла), открытость (5,9 балла). Шкала HDRS выявила у большинства 11 – (84,6%) пациенток «симптомы большого депрессивного эпизода», а шкала HARS симптомы тревоги у 9 пациентов от 12 до 17 (13,8±0,6) баллов и в 4 случаях тревожное состояние 21-28 (24,8±1,5) баллов. Тест Лири выявил у них неуверенность в себе (I), низкие уровни эгоистичности (II), энергичности и упорства (III), критичное отношение к окружающему (IV), скромность, робость, уступчивость (V), конформность (VI), склонностью к сотрудничеству, стремление быть в согласии с окружающими (VII), повышенную ответственность (VIII).

Во **второй группе** на основе клинической картины имеющихся психических расстройств было выделено 3 подгруппы пациентов: обнаруживающие кратковременную депрессивную реакцию – 26 человек, со смешанной тревожной и депрессивной реакцией – 42 пациентки и с психогенной депрессивной реакцией с конверсионными симптомами – 14 человек.

Прикратковременной депрессивной реакции симптоматика начиналась фактически с момента, когда женщина узнавала о гибели плода и проявлялась выраженной эмоциональной напряженностью, страхом, тревогой, оценкой сложившейся ситуации как безвыходной. В последующем происходила внутренняя переработка психотравмирующего события с осмыслением случившегося. В клинической картине на первый план выступало стойкое снижение настроения с отсутствием аппетита, интересов, с желанием «скорее забыть о случившемся», чувством безнадежности, безысходности, разочарования. У всех женщин отмечались нарушения сна: тревожный, беспокойный, недостаточной глубины. В течение месяца депрессивные симптомы нивелировались, восстановились адаптационные возможности.

Притревожно-депрессивной реакцииклиническая картина характеризовалась сочетанием, как симптомов тревоги, так и депрессии: выраженным внутренним напряжением, постоянным ожиданием чего-то неприятного, угнетенностью, подавленностью, повышенной раздражительностью, эмоциональной лабильностью. У части женщин выявлялась астеническая симптоматика с вялостью, повышенной утомляемостью, унынием, снижением побуждений, пассивностью, истощаемостью, эмоциональной неустойчивостью. Часто отмечались соматовегетативные нарушения в виде нарушения глубины и длительности ночного сна, сердцебиения, колебания АД, головокружения, внутренней дрожи.

У женщинс депрессивной реакцией с конверсионными симптомами клиническая картина психических расстройств, возникающих в ответ на психическую травму (антенатальная гибель, врожденный порок развития плода) развивалась остро со вспышки ужаса, горя, отчаяния, тревоги, бесцельного метания либо двигательной заторможенности, мутизма в сочетании с конверсионной симптоматикой (ощущение комка в горле, тремор, онемение конечностей). На пике аффективных расстройств доминировали глубокое отчаяние, страх, мысли о самоубийстве, нарушения сна и аппетита. Женщины были поглощены тягостными воспоминаниями, непрестанно помимо собственной воли упрекали себя в том, что не приняли мер для предотвращения несчастья. Отмечались выраженные вазомоторно-вегетативные расстройства (тахикардия, лабильность АД, головокружение, потливость). После прерывания беременности среди психических расстройств преобладали симптомы депрессии с конверсионным компонентом (шаткость, неустойчивость походки; расстройства чувствительности на конечностях, коже головы; ощущение комка в горле с затрудненным дыханием; заикание; стремление привлечь к себе внимание, вызвать сочувствие окружающих).

Психологическое обследование группы в целом выявило у пациенток противоречивые личностные черты: с одной стороны – недостаточная уверенность в себе, скромность и робость, конформность, с другой – эгоизм, упрямство и настойчивость. Такие личностные особенности предрасполагали к депрессивному типу реагирования в психотравмирующей ситуации. Тест FPI выявил боле низкий уровень невротичности (5,5 балла) и эмоциональной лабильности (5,5 балла), чем в группе с острой реакцией на стресс (соответственно $t>6,9$ $p<0,001$ и $t>5,5$ $p<0,001$), меньшую (4,4 балла) раздражительность ($t>2,0$ $p<0,05$) и большую (5,9 балла) уравновешенность ($t>5,2$ $p<0,001$). Шкала HDRS выявила симптоматику, характерную для малого депрессивного эпизода ($\chi^2=80,49$ $p<0,001$), а шкала HARS более низкий (8,8±0,3 балла) уровень тревоги ($t>6,9$ $p<0,001$).

Сравнительный анализ личностных и социально-средовых характеристик пациенток с реакциями на тяжелый стресс и нарушения адаптации с контрольной группой по критерию $\chi2$ позволил выявить факторы риска психогенного типа реагирования в психотравмирующей ситуации (табл.).

Таблица

Факторы риска развития психических расстройству женщин, прерывающих беременностьпо медицинским показаниям на поздних сроках

ИНДИВИДУАЛЬНО-ЛИЧНОСТНЫЕ	p	СОЦИАЛЬНО-СРЕДОВЫЕ	p
Невротичность	0,001	Отсутствие детей	0,002
Застенчивость	0,001	Высокая личностная значимость беременности	0,001
Склонность к эмоциональным реакциям	0,001	Высокая значимость беременности для сохранения семьи	0,001
Раздражительность	0,01	Проблемы вынашивания	0,001
Спонтанная агрессивность	0,01	Внезапность сообщения о необходимости прерывания	0,001
Реактивная агрессивность	0,01		
Депрессивность	0,01		
Замкнутость	0,01		

Как видно из представленной таблицы, наиболее важными факторами риска возникновения психических расстройств у женщин, прерывающих беременность по медицинским показаниям на поздних сроках являются: индивидуально-личностные (невротичность [повышенная раздражительность, склонность к эмоциональным реакциям], агрессивность [спонтанная и реактивная], замкнутость и застенчивость; социально-демографические: отсутствие в семье детей, высокая значимость беременности и важность ее для сохранения семьи, проблемы вынашивания беременности в анамнезе и неожиданность врачебного заключения о необходимости ее прерывания. Существенную роль играет также имеющаяся соматическая патология у самих беременных.

Таким образом, в результате исследования установлено, что у женщин, прерывающих беременность по медицинским показаниям в поздние сроки в 58,6% случаев возникают реакции на тяжелый стресс и нарушения адаптации (в 8,0% случаях – острая реакция на стресс с симптомами посттравматического стрессового расстройства и в 50,6% расстройства адаптации). Менее чем в половине (41,4%) случаев клинические признаки психических расстройств не выявлялись. Наиболее значимыми факторами риска формирования психических расстройств при прерывании беременности по медицинским показаниям на поздних сроках являются: индивидуально-личностные (неустойчивость нервной системы, агрессивность и замкнутость) и социально-средовые (отсутствие в семье детей при высокой личностной значимости беременности и важности ее для сохранения семьи, проблемы вынашивания беременности в анамнезе и внезапность сообщения о необходимости прерывания беременности по медицинским показаниям). Указанные сведения необходимо учитывать и своевременно назначать консультацию врача-психиатра и психотерапевта женщинам, направляемым на прерывание беременности в поздние сроки по медицинским показаниям, а также проведение краткосрочной кризисной психотерапии и психофармакотерапии в период их пребывания в стационаре с рекомендацией последующего наблюдения и лечения у специалистов в области психического здоровья.

Литература

1. Айламазян, Э. К. Медицинские и социальные аспекты материнской смертности в регионах Северо-запада Российской Федерации [Текст] / Э. К. Айламазян, М. А. Репина // Мать и дитя : материалы V Рос. форума, Москва, 6-10 окт. 2003 г. : тез. докл. / гл. ред. В. И. Кулаков. – М., 2003. – С. 559-560.

2. Берк, Т. Запрещенные слезы [Текст] : о чем не рассказывают женщины после аборта : [пер. с англ.] / Т. Берк, Д. Риардон. – СПб. : Фонд св. Димитрия Солунского. – 2010. – 349 с.

3. Вихляева, Е. М. Основные детерминанты репродуктивного поведения женщин: роды и индуцированный аборт [Текст] / Е. М. Вихляева, Е. И. Николаева // Планирование семьи. – 2001. – № 1. – С. 15-18.

4. Волгина, В. Ф. Этические и психологические аспекты аборта [Текст] / В. Ф. Волгина // Мать и дитя : материалы V Рос. форума, Москва, 6-10 окт. 2003 г. : тез. докл. / гл. ред. В. И. Кулаков. – М., 2003. – С. 566.

5. Додонов, А. Н. Влияние медицинского аборта на психическое здоровье и качество жизни женщин [Текст] / А. Н. Додонов, В. Б. Трубин // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 3. – С. 404-407.

6. Ерофеева, Л. В. Аборты в России на рубеже XX-XXI вв.: мед.-демогр. аспекты [Текст] / Л. В. Ерофеева, Н. Е. Русанова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2009. – № 4. – С. 11-14.

7. Кочнева, М. А. Психологические реакции у женщин при физиологическом течении беременности [Текст] / М. А. Кочнева // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 3. – С. 13-16.

8. Онищук, Е. Ю. Влияние прерывания беременности на психологическое состояние женщины [Текст] / Е. Ю. Онищук // Перинатальная психология и психология родительства. – 2006. – № 3. – С. 43-50.

9. Полякова Е. Я. Клинико-психологические аспекты постабортного синдрома [Текст] / Е. Я. Полякова // Вестник Новосибирского государственного университета. Сер. Психология. – 2009. – Т. 3, № 1. – С. 121-135.

10. Филатова, О. Постабортный синдром и психическое здоровье [Электронный ресурс] / О. Филатова // Всероссийское родительское собрание / Общерос. обществ. движение ; пред. Г. С. Авдюшин. – Екатеринбург, 2010. – Режим доступа: http://www.oodvrs.ru/article/index.php?id_page=39&id_article=1449.

11. Fergusson, D. M. Abortion and mental health disorders: evidence from a 30-year longitudinal study / D. M. Fergusson, L. J. Horwood, J. M. Boden // Br. J. Psychiatry. – 2008. – Vol. 193, № 1. – P. 444-451.

12. Gissler, M.Suicides after pregnancy in Finland, 1987-1994: register linkage study [Text] / M. Gissler, E. Hemminki, J.Lonnqvist // BMJ. – 1996. – Vol. 313, № 7070. – P. 1431-1434.
13. Invited commentaries on... Abortion and mental health disorders / P. Casey [et al.] // Br. J. Psychiatry. – 2008. – Vol. 193. – № 6. – P. 452-454.
14. Is there an «abortion trauma syndrome»? Critiquing the evidence / G. E. Robinson [et al.] // Harv. Rev. Psychiatry. – 2009. – Vol. 17, № 24. – P. 268-290.
15. Kelly, R. The detection and treatment of psychiatric disorders and substance use among pregnant women cared for in obstetrics [Text] / R. Kelly, D. Zatzick, T. Anders // Am. J. Psychiatry. – 2001. – Vol. 158, № 2. – P. 213-219.
16. Marchesi, C. Major and minor depression in pregnancy / C. Marchesi, S. Bertoni, C. Maggini // Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 113. – № 6. – P. 1292-1298.
17. Pregnancy loss and psychiatric disorders in young women: an Australian birth cohort study / K. Dingle [et al.] // Br. J. Psychiatry. – 2008. – Vol. 193. – № 6. – P. 455-460.
18. Rue, V. Abortion and Family Relations [Text] : testimony before the Subcommittee on the Constitution of the US Senate / V. Rue // Constitutional amendments relating to abortion : hearings before the Subcommittee on the Constitution of the Committee on the Judiciary, United States Senate, 97th Congress, 1st Session, 5 Oct. – 16 Dec. 1981 : 2 vol. / Constitutional Amendments relating to abortion. – Washington, 1983. – Vol. 1. – P. 329-378.

INDIVIDUAL PSYCHOLOGICAL FACTORS OF RISK ON MENTAL DISORDERS AFTER TERMINATION OF PREGNANCY FOR MEDICAL INDICATIONS IN A LATE TERMS

V.A.RUZHENKOV[1]
M.A.KACHAN[2]

[1] Belgorod State National Research University

[2] Belgorod Regional Clinical Psychoneurological Hospital

e-mail: ruzhenkov@bsu.edu.ru

One hundred ninety women's witch termination pregnancies in a late term (from 19 to 27 weeks) on the medical indications are examined. Establish that in 58,6% cases diagnosed reaction to severe stress and adaptation disorder (8,0% – acute stress reaction with symptoms of post-traumatic stress disorder, and 50,6% – adaptation disorders). Describes how to identify the individual psychological factors of risk for psychiatric disorders in this group of patients are discussed approaches to the provision of preventive health counseling.

Key words: interruption of pregnancy, acute stress response, deadaptation, factors of risk, individual psychological characteristics.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.12-07

АЛГОРИТМ ПОСТАНОВКИ РАЗВЁРНУТОГО ДИАГНОЗА ИБС ДЛЯ ПРОГРАММЫ ЭКСПЕРТНОЙ СИСТЕМЫ АРМ-КАРДИОЛОГ

В.М. НИКИТИН [1]
О.А. ЕФРЕМОВА[1]
Е.В. ЛИПУНОВА[1]
И.И. ИВАНОВ[2]
Д.А. АНОХИН[1]
О.В. ЕРМИЛОВ[2]
Н.А. ГУБАРЕВА[1]

[1)] Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2)] МУЗ «Городская больница№2», г. Белгород

e-mail: sarjerion@mail.ru

Данная статья описывает алгоритм постановки развернутого диагноза ишемической болезни сердца для автоматизированного рабочего места «Кардиолог».

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, структурно-функциональная схема, автоматизированное рабочее место «Кардиолог», форма ИБС первого порядка, легенды.

Стремительное развитие телекоммуникационных технологий способствовало появлению инновационных направлений человеческой деятельности. Одним из них является телемедицина – направление на стыке нескольких областей – медицины, телекоммуникаций, информационных технологий, образования. Главная задача телемедицины – реализация права человека на получение квалифицированной медицинской помощи в любом месте, в любое время. Особенно важна телемедицина там, где расстояние является критическим фактором. Именно использование телекоммуникаций позволит связать медицинских специалистов любого уровня с клиниками, больницами, врачами, оказывающими первую помощь, с пациентами, находящимися на расстоянии, с целью диагностики, лечения, консультации и непрерывного обучения.

В условиях постоянного роста и развития медицинской науки, последние два десятка лет объем информации в клинической медицине удваивается каждые пять-семь лет. Поэтому телемедицинские технологии получения информации являются важным моментом в работе и совершенствовании знаний медицинского работника.

Ишемическая болезнь сердца является серьезнейшей проблемой современной кардиологии и медицины в целом. В России ежегодно фиксируется около 700 тыс. смертей, вызванных различными формами (ишемической болезни сердца) ИБС, в мире смертность от ИБС составляет около 70%. Ишемическая болезнь сердца в большей степени поражает мужчин активного возраста (от 55 до 64 лет), приводя к инвалидности или внезапной смерти. Поэтому создание алгоритма постановки развёрнутого диагноза ИБС для скрининга населения и проведения необходимых профилактических и лечебных мероприятий, весьма актуально.

Целью работы явилась разработка структурно-функциональной схемы алгоритма определения формы ИБС для АРМ-Кардиолог.

Материалы и методы: Материалом являются пациенты, у которых достоверно диагностирована одна из форм ИБС. Метод – анализ историй болезней пациентов, у которых диагностирована одна из форм ИБС, оценка информативности различных диагностических признаков данного заболевания, анализ алгоритма определения врачом одной из форм ИБС по имеющимся у пациента симптомам и результатам дополнительного инструментального и лабораторного обследования.

Для выработки тактики ведения пациента с ишемической болезнью сердца необходима постановка развернутого диагноза с выделением определенной нозологической формы [1]. При различных формах ИБС тактика ведения пациента может различаться коренным образом, от плановой консультации участкового терапевта, до экстренного вызова реанимационной бригады скорой медицинской помощи. В условиях амбулатории или стационара развернутый диагноз формулируется врачом, однако, для удаленной диагностики и постоянного мониторирования состояния пациента, с использованием АРМ-Кардиолог, это должно осуществляться автоматически [2, 3, 4, 5].

Для решения этой задачи авторским коллективом была разработана структурно-функциональная схема алгоритма определения кардиологом одной из форм ИБС первого порядка по классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) от 1987 года с поправками, ориентированными на Международную Классификацию Болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Классификация ИБС ВОЗ 1987 года.

1) Внезапная коронарная смерть (первичная остановка сердца)

А) Внезапная коронарная смерть с успешной реанимацией

Б) Внезапная коронарная смерть (летальный исход)

2) Стенокардия

А) Стенокардия напряжения

I) Впервые возникшая стенокардия напряжения

II) Стабильная стенокардия напряжения с указанием функционального класса

Б) Нестабильная стенокардия

В) Вазоспастическая стенокардия

3) Инфаркт миокарда

4) Постинфарктный кардиосклероз

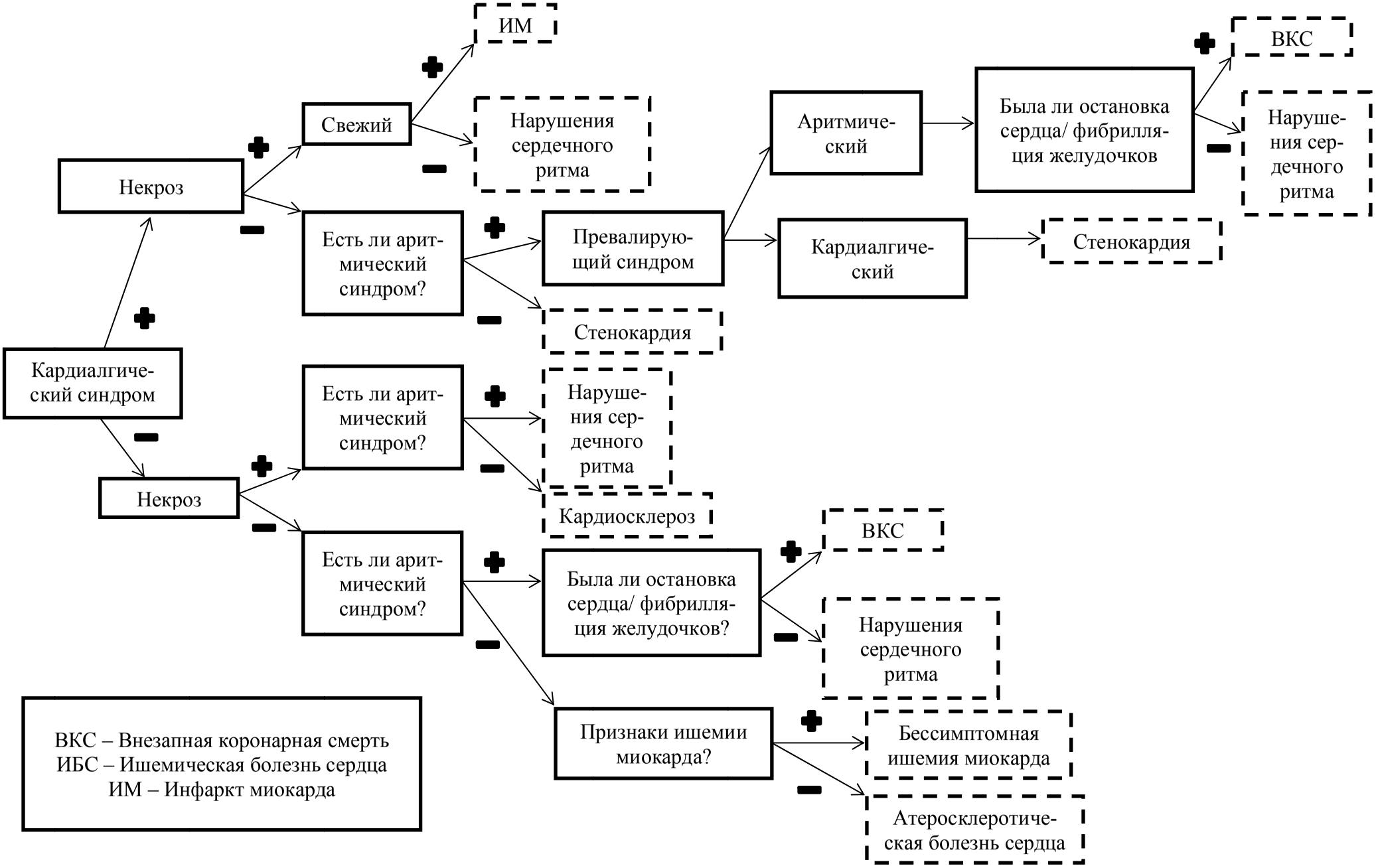
5) Нарушения сердечного ритма

6) Сердечная недостаточность

Следует отметить, что в приведенной выше классификации не хватает таких форм ИБС, как «Атеросклеротическая болезнь сердца» и «Бессимптомная ишемия миокарда», которые используются практикующими врачами и присутствуют в МКБ-10. Это служит обоснованием использования этих форм ИБС в данной структурно-функциональной схеме. Также хотелось бы указать, что такая нозологическая единица, как «Сердечная недостаточность», являясь формой первого порядка, не представлена в нижеприведённой структурно-функциональной схеме по причине того, что вне зависимости от формы проявления ИБС, «Сердечная недостаточность» обязательно должна отображаться в диагнозе с указанием стадии и функционального класса. Даже если у пациента с одной из форм ИБС признаков сердечной недостаточности нет, то в развернутом диагнозе следует указать, что у пациента имеет место «Сердечная недостаточность 0 стадии». Эта формальность необходима потому, что сердечная недостаточность зачастую имеет весьма существенную корреляцию с тяжестью состояния пациента, кроме того, это позволяет отследить динамику развития патологического процесса.

В структурно-функциональной схеме алгоритма определения одной из форм ИБС первого порядка по классификации ВОЗ от 1987 года с поправками, ориентированными на МКБ-10 (схема 1), в прямоугольниках, ограниченных непрерывными линиями, заключены решающие положения, позволяющие установить наличие той или иной формы ИБС первого порядка, если сама ИБС, как нозологическая форма, уже диагностирована [1]. В прямоугольниках с пунктирными линиями (схема 1) заключены формы ИБС первого порядка, которые выносятся в диагноз. Если требуется дальнейшее уточнение диагноза, то оно осуществляется через решающие правила остальных схем. Схемы 2 и 3 позволяют поставить развернутый диагноз стенокардии. Например, с помощью схемы 1 определяется «Стенокардия» как форма. Далее, с помощью схемы 2 определяется форма стенокардии, например, стабильная стенокардия напряжения. Далее с помощью схемы 3 определяется функциональный класс (ФК) стенокардии, например, II ФК. Итого, на выходе получается развернутый диагноз: ИБС. Стенокардия. Стабильная стенокардия напряжения. II ФК. Аналогично расшифровываются и другие формы ИБС. Отметим, что учитывая патогенетические особенности всех форм ИБС, в практическом плане, помимо вышеуказанных схем, расшифровки требуют такие нозологии, как «Инфаркт миокарда», «Сердечная недостаточность» и «Нарушения сердечного ритма». Также следует отметить, что расшифровки форм второго порядка и выше в настоящее время достаточно хорошо стандартизированы и не вызывают трудностей даже при удаленной диагностике.

Для верного использования решающих правил схемы 1 необходима их детальная расшифровка. Ниже приведены легенды, уточняющие решающие правила.


Кардиалгический синдром
Некроз
Свежий
ИМ
Нарушения сердечного ритма
Есть ли аритмический синдром?
Превалирующий синдром
Аритмический
Была ли остановка сердца/ фибрилляция желудочков
ВКС
Нарушения сердечного ритма
Кардиалгический
Стенокардия
Стенокардия
Некроз
Есть ли аритмический синдром?
Нарушения сердечного ритма
Кардиосклероз
Есть ли аритмический синдром?
Была ли остановка сердца/ фибрилляция желудочков?
ВКС
Нарушения сердечного ритма
Признаки ишемии миокарда?
Бессимптомная ишемия миокарда
Атеросклеротическая болезнь сердца
ВКС – Внезапная коронарная смерть
ИБС – Ишемическая болезнь сердца
ИМ – Инфаркт миокарда

Стенокардия
Возникают ли приступы в покое?
Наблюдается ли цикличность приступов*
Вазоспастическая стенокар-
Возникают ли приступы раньше?
Впервые возникшая стенокардия напряжения
Увеличилась ли частота/продолжительность приступов?
Стабильная стенокардия напряжения
Нестабильная стенокардия напряжения
Схема 3. Структурно-функциональная схема алгоритма определения функционального класса стенокардии
Стабильная стенокардия напряжения
Приступы возникают
только при чрезмерном физическом напряжении
I ФК
при обычном напряжении (быстрая ходьба, подъемы по лестнице и др.)
II ФК
при незначительном напряжении (например, ходьба на 100-200 м)
III
Приступы возникают в покое
IV
ФК – Функциональный класс
*Приступы возникают приблизительно в одно и то же время суток

Блок ***«Некроз»,*** приведенный в схеме 1,определяетналичие повреждения сердечной мышцы в результате гибели кардиомиоцитов вследствие острой ишемии миокарда. Методы подтверждения наличия у пациента некроза: кардиоистория (в анамнезе ИБС), электрокардиограмма (ЭКГ) (патологический зубец Q, патологический зубец QS), тропониновый тест, эхокардиоскопия (ЭхоКС) (наличие зон акинезии, гипокинезии, нарушение сократимости).

Блок ***«Свежий некроз»,*** приведенный в схеме 1, подразумевает под собой наличие острого повреждения миокарда вследствие ишемии продолжительностью 4 недели (28 дней) или менее от начала. Методы подтверждения наличия у пациента свежего некроза: кардиоистория (жалобы, анамнез ИБС), ЭКГ (депрессия/подъем ST, инверсия T, патологический зубец Q, патологический зубец QS в 2-х и более грудных отведениях), ЭхоКС (наличие зон акинезии, гипокинезии, нарушение сократимости).

Блок ***«Аритмический синдром»,*** приведенный в схеме 1,включает в себя сердцебиение и/или, головокружение и/или, периодические обмороки и/или, чувство перебоев в работе сердца, ЭКГ признаки нарушений ритма или проводимости.

Блок ***«Кардиалгический синдром»,*** приведенный в схеме 1, включает в себя давящие, сжимающие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку, левое плечо, левую лопатку, левую половину шеи. Боль купируется приемом нитроглицерина.

Блок ***«Остановка сердца или фибрилляция желудочков».*** Методы подтверждения наличия у пациента «Остановки сердца или фибрилляции желудочков»: ЭКГ (признаки фибрилляции или трепетания желудочков, изолиния), фонокардиограмма (отсутствие I и II тонов сердца).

Блок ***«Признаки ишемии миокарда»*** в схеме 1 определяется наличием или отсутствием у пациента объективных данных ишемии миокарда. Подтверждается ЭКГ, (депрессия/подъем ST), ЭхоКС (зоны гипокинезии).

В отличие от форм ИБС второго порядка и выше, дифференцировка форм ИБС первого порядка до сих пор остается актуальной задачей и может вызвать затруднения, особенно при удаленной диагностике. Для проверки правильности разработанных авторским коллективом структурно-функциональных схем, в настоящее время набирается статистика пациентов, страдающих ИБС.

Таким образом, создаваемая унифицированная программная система позволит детализировать симптомы у конкретного больного, объединить их по синдромальным признакам и поставить диагноз. Расширение программного обеспечения среди медицинских работников и создание компьютерной сети даст возможность создать медицинскую базу данных кардиологических пациентов, что ускорит диагностику и тактику лечения, а также позволит в дальнейшем прогнозировать исход заболевания.

Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы, государственный контракт №16.740.11.0045 Проект: «Разработка интеллектуальных средств поддержки принятия диагностических решений в кардиологической практике для мобильной региональной системы «Телемедицина».

Литература

1. Виртуальная оценка риска развития ИБС [Электронный ресурс]: Прототип виртуальной оценки риска развития ИБС – 2012. – Режим доступа: http://card-bayes.ru/, свободный.
2. Никитин, В. М. Структура автоматизированного рабочего места кардиолога [Текст] / В.М. Никитин, В.В. Ломакин, Д.А. Анохин, И.К. Кайдалова // Математические методы в технике и технологиях – ММТТ-23: сб. трудов XXIII междунар. науч. конф. – Саратов: Сарат. гос. техн. ун-т, 2010. – Т VI. – С. 112-115.
3. Никитин, В.М. Электронная справочная система АРМ «Кардиолог-интеллект» [Текст] / В.М. Никитин, Д.А. Анохин, Ю.А. Фоменко, И.К. Кайдалова, И.И. Иванов // Материалы Международной конференции «III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010» 21-25 июня: сб. материалов междунар. науч. конф. / Типография МГУ – Москва, 2010. – Т I. – С. 312-315
4. Никитин, В.М. Информационная система поддержки принятия решений слабоструктурированных задач в кардиологии [Текст] / В.М. Никитин, В.В. Ломакин, Д.А. Анохин, И.К. Кайдалова, И.И. Иванов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. История Политология Экономика Информатика. – Белгород: Из-во БелГУ, 2010. №19 (90). Выпуск 16/1. – С. 112-119.
5. Никитин, В.М. Виртуальная оценка риска развития ишемической болезни сердца у носителей полиморфных кардиогенов. / В.М. Никитин, О.А. Ефремова, Е.А. Липунова, Д.А. Анохин, И.И. Иванов, М.И. Постельник // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация». – 2011. – № 22 (117). – выпуск 16/1. – С 269-274.

THE ALGORITHM OF DETAILED STATEMENT FOR THE DIAGNOSIS OF IHD FOR EXPERT SYSTEM PROGRAM AWS-CARDIOLOGIST

V.M. NIKITIN
O.A. EFREMOVA
E.V. LIPUNOVA
I.I. IVANOV
D.A. ANOHIN
O.V. ERMILOV
N.I. GUBAREVA

Belgorod National Research University

e-mail: sarjerion@mail.ru

This article describes the algorithm generation for full diagnosis of ischemic heart disease for automatic working place “Cardiologist”.

Key words: ischemic heart disease (IHD), structural and functional scheme, automatic working place “Cardiologist”, first-order form of coronary heart disease, legends.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ

УДК 612.171.7-082-053.2+26.89

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ И ПОДРОСТКАМ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА В БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Т.А. РОМАНОВА[1]
Е.К. ЧЕРНЯВСКАЯ[1]
В.И. АКИНЬШИН [1]
Н.Б. ФОМИНА[2]
А.В. РОМАНЕНКО [2]
Е.В. ПОДСВИРОВА[1]

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

Детская областная клиническая больница, г. Белгород

e-mail:Romanova@bsu.edu.ru

В статье приведены статистические данные по заболеваемости детей врожденными пороками сердца (ВПС) в Белгородской области за период с 2009 по 2011 гг. и представлен материал по организации оказания медицинской помощи детям и подросткам с ВПС в Белгородской области.

Ключевые слова: дети, заболеваемость, организация, помощь, врожденные пороки сердца.

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются одной из самых частых форм пороков развития (22% от всех врожденных пороков развития). Среди пороков развития внутренних органов ВПС занимают второе место (после аномалий центральной нервной системы). Из общего числа больных с ВПС в популяции около 60% составляют дети до 14 лет. Удельный вес всех ВПС (с учётом случаев внутриутробной смерти плода и ранних выкидышей) среди пороков развития достигает 40%. ВПС часто обнаруживаются при гибели плода на ранних сроках гестации, в то время как случаи гибели плода на завершающих стадиях беременности чаще обусловлены хромосомной патологией и тяжёлыми аномалиями развития [3].

В Российской Федерации ежегодно рождается около 10000 детей с ВПС, которые нуждаются в операции. Из них от 50 до 70% страдают так называемыми «критическими» пороками периода новорожденности и тре-буют экстренной помощи. Естественная летальность при таких ВПС чрезвычайно высока: к концу 1 недели умирают 29% младенцев, в течение 1 месяца – 42%, в 1 год жизни – 87% детей. Между тем, более 90% новорожденных и грудных детей с ВПС, прооперированных в ранние сроки после рождения, проживают полноценную жизнь (Бокерия Л.А., 2004, 2006). [2].

Успехи сердечно-сосудистой хирургии дают возможность в настоящее время проводить коррекцию всех ВПС даже самых сложных. Детские кардиологи, неонатологи, педиатры, врачи функциональной диагностики используют все возможности для своевременной и ранней диагностики ВПС [1].

В Белгородской области специализированная медицинская помощь детям с ВПС оказывается в 14 районах области, а также в г. Белгороде, г. Старом Осколе, г. Губкине. В этих территориях имеются сертифицированные специалисты – детские кардиологи. В 4 районах области имеются штатные детские кардиологи.

Помощь детям с ВПС в регионе оказывается поэтапно:

Алгоритм этапной организации медицинского обеспечения детей с сердечно-сосудистой патологией

I этап – пренатальная диагностика

Задачи:

- предотвращение рождения детей с пороками сердца, не совместимыми с жизнью;
- планирование раннего оперативного вмешательства при наличии у плода критического ВПС.

Мероприятия:

Неонатальный скрининг с участием врачей ультразвуковой диагностики женских консультаций и областного перинатального центра на наличие ВПС у плода всех беременных женщин в декретированные сроки с заполнением стандартного протокола в женских консультациях.

II этап – диагностика сердечно-сосудистой патологии в родильном доме

Задачи:

- своевременное выявление критических (фетально зависимых) врожденных пороков сердца, дальнейшая адекватная терапия, препятствующая развитию критических состояний; соблюдение необходимых условий транспортировки и определение оптимальных сроков оперативного лечения;
- выявление врожденных нарушений ритма, лечение и профилактика жизнеугрожающих состояний.

Мероприятия:

I. При подозрении на ВПС:

1. Клиническое и инструментальное обследование (подсчет пульса, частотыдыхания, локализация и динамика шума, определение качества пульса напериферических артериях, определение характера цианоза и диуреза; электрокардиография (ЭКГ), привозможности эхокардиография (ЭХО-КГ), измерение артериального давления (АД) на руках и ногах, сатурации кислорода (Sat O), при необходимости рентгенография органов грудной клетки и определение газового состава крови.

2. Заполнение теста-опросника и подсчет общего количества баллов.

3. При выявлении у ребенка фетально зависимых ВПС или ВПС, сопровождающихся нарушениями гемодинамики, – срочное представление информации в кардиохирургическое отделение детской республиканской клинической больницы. Организация перевода в перинатальный или неонатальный центр (Нижнекамск, Н. Челны, Казань) – согласно зонам обслуживания территорий.

4. При выявлении ВПС в стадии компенсации, подлежащего плановому оперативному лечению, при выписке – передача информации о ребенке на педиатрический участок с последующей консультацией кардиолога и кардиохирурга.

II. Проведение сплошного электрокардиографического скрининга новорожденным на 4-й – 5-й день жизни.

1. При выявлении жизнеугрожающих нарушений ритма, требующих медикаментозной коррекции или электрокардиостимуляции, – организация перевода в перинатальный или неонатальный центр согласно зонам обслуживания территорий; срочно сообщить в Клинико-диагностический кардиологический центр ДРКБ.

2. При выявлении детей из группы риска по жизнеугрожающим аритмиям, подлежащим обследованию у кардиолога в плановом порядке, – передача информации о ребенке на педиатрический участок с последующей консультацией кардиолога после выписки из стационара.

ВПС, требующие экстренного оперативного вмешательства в первые часы и дни жизни (фетально зависимые пороки)

1. Синдром гипоплазии левых отделов сердца.
2. Критический аортальный стеноз.
3. Перерыв дуги аорты или критическая форма коарктации аорты.
4. Атрезия легочной артерии или критический легочный стеноз.
5. Атрезия трикуспидального клапана.
6. Простая транспозиция магистральных сосудов.
7. Тотальный аномальный дренаж легочных вен, обструктивный тип.
8. Сочетание пороков, перечисленных выше.

ВПС, требующие обследования в отделении патологии новорожденных (детская республиканская клиническая больница)и оперативного лечения до 3-го – 6-го месяцев жизни(пороки, не зависящие от фетальных коммуникаций)

1. Дефект межжелудочковой перегородки больших размеров.
2. Открытый артериальный проток больших размеров.
3. Тетрада Фалло.
4. Атриовентрикулярная-коммуникация.
5. Общий артериальный ствол.
6. Синдром единственного желудочка сердца.
7. Опухоли сердца.
8. Двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка.

В 2010 году на данном этапе выявлено 48% детей с ВПС.

III этап – диагностика сердечно-сосудистой патологии на амбулаторно-поликлиническом этапе

Задачи:

- своевременное выявление кардиологической патологии, обеспечение лечения, по показаниям оперативное вмешательство, реабилитация и диспансерное наблюдение;
- профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Мероприятия:

I. При подозрении на кардиологическую патологию:

1. На педиатрическом участке проведение клинического и инструментального обследования (лабораторные данные, измерение артериального давления, ЭКГ, Ro-графия грудной клетки).

2. Консультация кардиолога по месту жительства с проведением ЭХО-КГ (при отсутствии переход к пункту 3).

3. Все дети с ВПС, жизнеугрожающими нарушениями ритма и другой тяжелой кардиологической патологией, а также при отсутствии заключительного диагноза после мероприятий, указанных в предыдущих пунктах, подлежат консультации и обследованию в Клинико-диагностическом кардиологическом центре детская республиканская клиническая больница.

4. Дети с ВПС вне зависимости от показаний к оперативному лечению подлежат консультации кардиохирурга.

II. Активное выявление кардиологической патологии среди контингента практически здоровых детей.

1. Проведение профилактических скринингов в организованных детских коллективах (дошкольные учреждения, школы, школы-интернаты).

2. Диспансеризация детей из группы риска по кардиологической патологии, сформированных при проведении скринингов, в том числе после электрокардиографического неонатального.

3. Если ребенок не прошел неонатальный электрокардиографический скрининг в родильном доме – снятие ЭКГ в течение первого месяца жизни.

4. Снятие ЭКГ каждому ребенку при отсутствии клинической симптоматики кардиологического заболевания независимо от возраста не менее 1 раза в жизни.

III. Диспансеризация больных с кардиологической патологией, проведение мероприятий по первичной и вторичной профилактике.

На этом этапе в 2010 году диагностировано 36% ВПС.

IV этап – выявление кардиологической патологии в стационарных отделенияхнеспециализированного профиля

Задачи: выявление и адекватное лечение кардиологической патологии.

Мероприятия:

1. При подозрении на кардиологическую патологию:

- клиническое и инструментальное обследования (лабораторные данные, ЭКГ, измерение артериального давления, ЭХО-КГ, по возможности другие функциональные исследования и лекарственные пробы);
- консультация детского кардиолога и выработка тактики дальнейшего ведения больного, при необходимости перевод в отделения детская республиканская клиническая больница;
- лечение сопутствующей патологии.

2. Активное выявление детей с кардиологической патологией:

- при отсутствии у ребенка ЭКГ в течение жизни – снятие ЭКГ.

4 этап – выявление кардиологической патологии в неспециализированных отделениях. На этом этапе выявлено 13% детей с ВПС.

Координационным центром по оказанию медицинской помощи детям с данной патологией является детская областная клиническая больница, где ежедневно проводится прием детей с заболеваниями органов кровообращения 2 детскими кардиологами. Ежегодно ими консультируется от 5500 до 6500 детей.

Ежемесячно организуются консультации кардиохирурга Белгородской областной клинической больницы им. Святителя Иоасафа на базе детской областной консультативной поликлиники.

Хирургическая коррекция ВПС детям младшего возраста проводится в Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, детям старшего возраста – в кардиохирургическом отделении областной клинической больницы им. Святителя Иоасафа.

Диспансерное наблюдение детей с ВПС, в том числе и после хирургической коррекции, осуществляется детским кардиологом совместно с кардиохирургом.

В детской областной клинической больнице организована круглосуточная ургентная помощь детского кардиолога в рамках реанимационно- консультативного центра

Врачи-кардиологи области в своей работе руководствуются следующими нормативными документами:

1. Приказ МЗ РФ №531 от 31.10.2003 г. «О мерах по повышению качества оказания кардиохирургической помощи детям в РФ».
2. Приказ Управления здравоохранения Белгородской области № 143 от 22 марта 2004 г. «О мерах по повышению качества оказания кардиохирургической помощи детям в Белгородской области».
3. Приказ УЗ Белгородской области №176 от 14.07.2000 г. «О скрининге ЭКГ новорожденных в родильных домах».
4. Приказ департамента здравоохранения и социальной защиты населения Белгородской области от 23.04.2008 года №533 «Об оказании кардиологической и кардиохирургической помощи детям с врожденными пороками сердца в неонатальном периоде».
5. Приказ департамента здравоохранения и социальной защиты населения Белгородской области №335 от 17.03.2008 г. «О мерах по улучшению лечения и реабилитации пациентов с нарушениями сердечного ритма в областной клинической больнице Святителя Иоасафа».

Кроме того, в своей работе детские кардиологи руководствуются национальными рекомендациями ассоциации детских кардиологов России, общероссийского научного общества по пренатальной и детской кардиологии.

Таблица 1

Число зарегистрированных детей и подростков с врожденными аномалиями системы кровообращения в Белгородской области (абсолютное число)

ВПС	2009 г.	2010 г.	2011 г.
Дети от 0 до 14 лет Всего	2819	2906	3329
Впервые выявленные	688	750	527
На диспансерном учете	1959	2169	2376
Подростки Всего	384	401	403
Впервые выявленные	63	46	56
Состоит на диспансерном учете	274	288	304

Дети с врожденными аномалиями сердца составляют 24% от всех зарегистрированных детей с заболеваниями системы кровообращения.

Таблица 2

Заболеваемость детей и подростков ВПС в Белгородской области

ВПС	2009 г	2010 г	2011 г
Дети Всего	1350,7	1379,8	1586,5
Впервые выявленные	329,7	356,0	251,2
На диспансерном учете	938,7	1029,5	1132,4
Подростки Всего	727,9	812,4	760,1
Впервые выявленные	119,4	93,2	105,6
На диспансерном учете	519,4	583,5	573,4

Заболеваемость детей врожденными аномалиями кровообращения за 3 года возросла на 32%, подростков – на 27%. Имеет место рост впервые выявленной заболеваемости, как у детей, так и у подростков. Рост заболеваемости, наряду с общеизвестными факторами, связан с улучшением оснащения больниц аппаратурой, проведением диспансеризации детей до 1 года согласно новым приказам, повышением квалификации специалистов.

Таблица 3

Количество операций по поводу ВПС у детей в Белгородской области в 2009-2011 годах (до 18 лет)

	2009 г	2010 г	2011 г.
НЦ ССХ им. Бакулева	68	61	62
Белгородская областная клиническая больница) БОКБ, кардиохирургическое отделение (КХО)	19	22	31
Всего:	87	83	93

За три года более, чем в 2 раза увеличилось количество операций детям и подросткам с ВПС. При этом детские кардиологи считают необходимым направлять детей на оперативное лечение в оптимальные сроки для минимизации осложнений в послеоперационном периоде.

Таблица 4

Количество оперативных вмешательств у детей с ВПС в возрастном аспекте (2009– 2011 гг.)

Возраст	НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева			КХО БОКБ		
	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.
До 1 мес.	4	1	3	-	-	-
1 мес. – 1 г	45	35	24	-	-	-
1-3 года	9	16	24	4	7	3
4-15 лет	10	9	11	10	14	25
16-17 лет	12	-	-	5	1	3
Всего	68	61	62	19	22	31

Представленные данные наглядно показывают, что в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева имеются все возможности для оперативного лечения детей со сложной, редкой патологией.

Оперативное лечение в БОКБ проведено детям, главным образом эндовазивными методиками (эмболизация открытого артериального протока спиралями, окклюдером, устранение дефектов межпредсердной перегородки окклюдером). Что является несомненным достижением медицины Белгородской области.

Таким образом, диагностика ВПС у детей в Белгородской области возможна в 100% случаев. Хирургическая коррекция не сложных ВПС у детей и подростков в большинстве случаев может осуществляться в областном кардиохирургическом отделении ОКБ.

Оперативное лечение сложных ВПС у детей раннего возраста на данном этапе целесообразнее проводить вНЦ ССХ им. А.Н. Бакулева. Совместная работа всех специалистов, оказывающих помощь детям с ВПС, позволила совершенствовать качество диагностики и своевременность оказания медицинской помощи детям в Белгородской области.

Литература

1. Структура впервые выявленных пороков сердца у детей первого года жизни (ранняя диагностика) / Н.Н. Каган [и др.] // Тезисы IIV Всероссийского Конгресса: Детская кардиология 2012. – М., 2012. – С. 34-35.

2. Онищенко, Ю.Н. Эволюция подходов к хирургическому лечению некоторых ВПС у детей первого года жизни (по данным НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН) Автореф. дис. к. м. н. М., 2010. – 24 с.

3. Школьникова, М.А. Неонатальный скрининг с целью раннего выявления критических врождённых пороков сердца : Метод. рек. /М.А. Школьникова – М., 2012. – 33 с.

EXPERIENCE OF ORGANIZATION OF HEALTH CARE FOR CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASES IN BELGOROD AREA

T.A. ROMANOVA[1]
E.K. CHERNJAVSKAJA[1]
V.I. AKINSHIN[1]
N.B. FOMINA[2]
A.V. ROMANENKO[2]
E.V. PODSVIROVA[1]

[1]Belgorod National Research University

[2]Children regional hospital, Belgorod

e-mail: Romanova@bsu.edu.ru

The article contains statistical data of congenital heart diseases rate among children in Belgorod region during the period from 2009 to 2011. Data of on the organization of medical care for children and adolescents with congenital heart diseases in Belgorod region.

Key words: children, morbidity, organization of health care, congenital heart disease.

УДК 616.89:133.1:378:159.9

ОККУЛЬТНЫЕ УБЕЖДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ МЕДИКО-СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

О.В.СЕВОСТЬЯНОВ
В.А. РУЖЕНКОВ
А.В. БОЕВА

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: ruzhenkov@bsu.edu.ru

Социологическим методом (анонимное анкетирование) обследовано 303 больных шизофренией в возрасте от 18 до 73 (43,1±16,1) лет на предмет их отношения к оккультным практикам лечения. Установлено, что большинство –71,9% пациентов, как до момента обращения к врачу-психиатру, так и в период лечения обращались за помощью к представителям оккультизма, при этом, по их мнению, было улучшение состояния в 20,2% и ухудшение – в 12,8% случаях, на 67% респондентов используемая магия не оказала никакого воздействия. Почти половина больных – 48,8% верят в возможности колдовства, 63,4% человека – в порчу и сглаз. Обсуждаются методы повышения грамотности лиц с психическими расстройствами и популяризация методов психотерапии в клинике психических расстройств.

Ключевые слова: шизофрения, оккультизм, магия, ясновидение.

Архаичные взгляды на сущность психических расстройств и на механизм их возникновения достаточно широко распространены в населении [6, 7, 8]. Почти треть (30%) населения полагают, что психические болезни во многом еще не разгаданные наукой явления, а 16,5% считают, что за психически больных принимают людей, которые на самом деле контактируют с инопланетянами, 31,6% населения допускает мысль, что психические заболевания являются результатом ворожбы, порчи, или сглаза. По данным психиатров Украины [2], из группы обследованных психически больных только 15,6% до обращения к психиатрам не обращались к представителям оккультной медицины, в связи с отрицательным отношением к этому виду помощи и к религии. За годы независимости МОЗ Украины выдало 7000 лицензий на медицинскую практику всевозможным «экстрасенсам» и «хилерам», не имеющим вообще медицинского образования, а многие дипломированные врачи [4] подменяют традиционную медицинскую практику так называемыми нетрадиционными методами лечения («экстрасенсорное воздействие» и т.п.), распространяя в населении и среди лиц с психическими расстройствами мифологическое мышление [5]. Есть данные [1], что обращение к экстрасенсам и целителям предпочитается небольшим процентом как здоровых (около 5%), так и больных (не более 2-3%). В связи с противоречивостью данных о распространении оккультных убеждений среди лиц с психическими расстройствами и частоте их обращения к адептам «парапсихологии», целью исследования было изучение распространенности оккультизма у больных шизофренией, как наиболее представленных в условиях психиатрического стационара, для разработки рекомендаций по формированию реалистичного мировоззрения в области ментального здоровья.

Материал и методы исследования. В течение 2012 года нами на базе дневного стационара Курского областного клинического психоневрологического диспансера проведен анонимный анкетный опрос 303 больных шизофренией: 188 (62%) женского и 115 (48%) мужского пола в возрасте от 18 до 73 (43,1±16,1) лет. Основными методами исследования были: социологический – анонимное анкетирование при помощи специально разработанной нами анкеты, включающей 80 вопросов, освещающих пять групп показателей (вера в существование оккультных явлений, вера в возможности излечения методами оккультизма, испытание на себе оккультных воздействий, мнение о медицинской пользе или вреде оккультизма, мнение о результатах обращения к адептам оккультизма), фактологический, интерпретационный и статистический – описательная статистика [3].

Результаты исследования и обсуждение. *Вера в существование оккультных явлений.* Почти половина больных – 148 (48,8%) верят в возможности колдовства, а большинство – 192 (63,4%) человека – в порчу и сглаз. Значительная часть опрошенных пациентов – 180 (59,4%) верят в возможность ясновидения, а 124 (40,9%) и 130 (42,9%) в возможность предсказания судьбы гадалками и действенность черной магии соответственно. Большинство пациентов – 228 (75,2%) верят в приметы, вещие сны, колдовство, ясновидение, порчу, сглаз, «родовое проклятие», «венец безбрачия»; причем почти 10% респондентов «верят во все перечисленное». Убеждены в действенности ношения на шее амулетов, оберегов, крестика большинство – 228 (75,2%) опрошенных и только 75 (24,8%) человек относятся к этому скептически.

Оказалось, что в колдовство и его «силу» верят 65% пациентов психиатрической клиники, при этом они полагают, что указанным способом можно вызвать заболевание (24,1%), управлять психикой человека (21,7%), «наложить проклятие» (9,5%) и, существенно реже – «наложить венец безбрачия» (1,6%) и вызвать импотенцию (1,3%), а 6,9% убеждены, что при помощи колдовства можно вызвать все перечисленное. Наряду с этим есть и определенные противоречия во мнениях. Значительная часть – 135 (44,6%) человек считают, что при помощи колдовского средства можно приворожить человека, однако вылечить его от какого либо заболевания при помощи колдовства считают возможным только 18,8% респондентов. Таким образом, среди лиц с психическими расстройствами преобладает мнение, что при помощи колдовства можно преимущественно нанести вред человеку, чем принести пользу. Несколько иная точка зрения на другие оккультные практики. Так пациенты верят, что можно вылечить человека от заболевания: при помощи волшебства (23,4%), заговорами (34,3%).

Несмотря на широкое распространение оккультных верований, лишь незначительная часть пациентов интересовались специальной литературой (17,2%), а знают различие между «амулетом» и «оберегом» 21,8% респондентов.

Что касается *испытания на себе оккультного воздействия*, то воздействие колдовства ощущали 56,8% респондентов, а на 34,3% кто-то пытался навести порчу или сглаз. Обращались к цыганкам, чтобы узнать свое будущее 30% опрошенных, а к колдунам и ясновидящим – 44,9%; при этом «предсказания сбывались» в 32,3% случаев. В детском возрасте лечились от «испуга» 122 (40,3%) пациентов.

Ситуации, при которых хочется надеяться на «силы оккультизма» распределились следующим образом: тяжелая болезнь собственная – 41,9% или родных – 31%, в кризисной ситуации – 22,4%.

Несмотря на высокий удельный вес пациентов с верой в «высшие силы», только 11,8% имеют амулеты и 19,8% – обереги, а 11,8% полагают, что сами обладают экстрасенсорными способностями.

В вопросе, *может ли быть нанесен вред здоровью, при обращении к «гадалкам»*, положительно ответили 76,4% опрошенных; аналогично ответили они и по вопросу обращения к «магам» и «колдунам». В реальности же, среди своих знакомых, которые обращались за помощью к адептам оккультизма, в 37,5% оказали помощь, в 9,7% случаев был нанесен ущерб, в 52,8% случаев эффекта от «воздействия» не было никакого.

В вопросе *эффективности помощи при обращении к адептам оккультизма* выявлено следующее. Обращались за помощью к «экстрасенсам» и «колдунам» 43,1% опрошенных. При этом: «не получили помощи» – 61,5%, «получили эффективную помощь» – 31,9% и «был нанесен вред» в 6,6% случаев.

Несмотря на высокий удельный вес пациентов, верящих в «силы оккультизма», предпочтение в лечении болезней тела и психических расстройств более чем в 80% случаев (81,8% и 83,4% соответственно) отдали академической медицине, т.е. профессиональным врачам. В то же время, значительная часть пациентов – почти 32% при заболеваниях у знакомых могли бы рекомендовать им обращение к представителям оккультизма и традиционной медицины (магам, колдунам, ясновидящим, гадалкам и т.п.).

Что касается вопроса о *возможности официального разрешения практиковать представителям оккультизма*, то только 21,1% респондентов ответили утвердительно, в то же время положительно отнеслись бы к практике включения в штат государственных лечебных учреждений народных целителей (20,8%), астрологов (11,5%), экстрасенсов (8%), ясновидящих (6,7%) и существенно реже – гадалок (2,9%), колдунов (1,9%) и шаманов (1,3%). Против такой практики высказались более половины опрошенных (56,5%).

В общей сложности, когда-либо обращались за помощью к представителям оккультизма 218 (71,9%) пациентов, при этом, по их мнению: было улучшение состояния в 20,2% случаев, ухудшение почувствовали 12,8% обращающихся, а на 67% респондентов используемая магия не оказала никакого воздействия. Тем не менее, среди своих знакомых 31,5% респондентов знают лиц, которым магия оказала помощь.

Наряду с обращением к специалистам оккультных практик, 258 (85,1%) человек обращались за помощью на начальных этапах заболевания к гомеопатам, при этом лечение было эффективным в 14% случаев. При этом большинство пациентов – 60,1% не рекомендовали бы своим родным лечение методами гомеопатии.

Таким образом, в результате исследования установлено, что среди больных шизофренией большинство – 71,9% пациентов, как до момента обращения к врачу-психиатру, так и в период лечения обращались за помощью к представителям оккультизма, при этом субъективно положительный результат наблюдался в 20,2% и ухудшение – в 12,8% случаях, а на 67% респондентов используемая «магия» не оказала никакого воздействия. Однако, в этих случаях, была потеря времени и в результате несвоевременное обращение за психиатрической помощью, что могло негативно

сказаться на качестве терапии. Несмотря на это, значительная часть пациентов – 32% при заболеваниях у знакомых, готовы рекомендовать им обращение к представителям оккультизма и традиционной медицины, что в свою очередь популяризирует оккультизм и негативно сказывается на состоянии психического здоровья обращающихся (по совокупности ухудшения и отсутствия улучшения состояния). С целью противодействия оккультизму и архаичным убеждениям лицам с психическими расстройствами, целесообразно более широкое развитие сети государственной психотерапевтической службы. Установлено, что на формирование оккультных представлений больных шизофренией влияет не само заболевание, а широко распространенные оккультные убеждения в микросоциальном окружении**.** Для оздоровления ментальности не только пациентов, но и широких масс населения и приближения ее к реалистичности целесообразна популяризация в населении знаний психологии (в особенности проективной и невербальной), а также методов психотерапии, основанных на измененных состояниях сознания (гипнотических, трансовых и трансперсональных феноменах). Полезным видится информирование о научной основе и механизме действия традиционных практик (по типу шаманизма). Наряду с этим целесообразно более широкое развитие и доступность профессиональной психотерапевтической службы.

Литература

1 Аведисова, А. С. Психические расстройства с точки зрения психически больных и здоровых [Текст] / А. С. Аведисова, В. И. Бородин, В. О. Чахава // Российский психиатрический журнал. – 2000. – № 6. – С. 8-11.

2 Бачериков, А. Некоторые вопросы обращаемости психически больных к представителям оккультной медицины [Текст] / Бачериков А., Петрюк П., Бредня Т. // Вісник Асоціації психіатрів України. – 1999. – № 3. – С. 145–151.

3 Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. –М.: ПРАКТИКА, 1998. –459с.

4 Глузман, С. Переписка АПУ с госпожой Ани Добантон (Посольство Франции в Украине) // Вісник Асоціації психіатрів України. – 1998. – № 4. – С. 155–157.

5 Менделевич, В.Д. Психиатрическая пропедевтика: Практическое руководство для врачей и студентов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Техлит: Медицина, 1997. – 496 с.

6 Москвитина, У.С. Представление о психических расстройствах и отношение к психиатрии населения средней полосы России (на материале Белгородской области) [Текст] / Москвитина У.С., Руженков В.А. // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. –№1. –С. 74-75.

7 Руженков, В.А. Рейтинг врача-психиатра, представления о психических расстройствах и отношение к психиатрии студентов медицинского факультета [Текст] / Руженков В.А., Москвитина У.С. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. –№3. –С. 35-37.

8 Руженков, В.А., Москвитина, У.С. Рейтинг врача-психиатра и представления о психических расстройствах студентов медицинского факультета и населения (на материале средней полосы России – Белгородская область) [Текст] / Руженков В.А., Москвитина У.С. // Российский психиатрический журнал. – 2010. – №4. –С. 34-38.

OCCULT BELIEF OF PATIENTS WITH SHIZOPHRENIA (RESULTS OF MEDICO-SOCIOLOGICAL RESEARCH)

O.V.SEVOSTYANOV
V.A.RUZHENKOV
A.V.BOEVA

Belgorod National Research University

e-mail: ruzhenkov@bsu.edu.ru

The three hundred three (303) patients with schizophrenia at the age from 18 to 73 (43,1±16,1) was surveyed by their attitude to occult practices of treatment. It is establish that, the majority – 71,9% of patients, both up to an instant of the reference to the doctor-psychiatrist and during treatment addressed for the help to representatives of occult. In their view: there was an improvement of a condition in 20,2% and deterioration – in 12,8% cases, and on 67% of respondents the used magic has not rendered any influence. Almost half patients – 48,8% trust in a possibility of sorcery, and 63,4% of the person – in damage and a malefice. Methods of increase of literacy of persons with mental diseases and popularization of methods of psychotherapy in clinic of mental destroys are discussed.

Key words: schizophrenia, occultism, magic, clairvoyance.

ГЕНЕТИКА

УДК 575.17

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ФАКТОРОВ НЕКРОЗА ОПУХОЛИ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ С ФОРМИРОВАНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

О.Н. БЕЛОУСОВА

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: o_n_belousova@mail.ru

В статье изложены результаты изучения ассоциаций генетических полиморфизмов факторов некроза опухоли и их рецепторов с формированием сахарного диабета 2 типа. Установлены значимые взаимосвязи генетических полиморфизмов (+250 A/GLta, -308 G/ATNFa, +36 A/GTNFR1, +1663 A/GTNFR2) с развитием сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: гены факторов некроза опухоли, рецепторы факторов некроза опухоли, лимфотоксин α, сахарный диабет 2 типа, патогенетические эффекты.

Проблема сахарного диабета 2 типа является одной из важнейших в современной медицине. В настоящий момент в мире наблюдается непрерывный рост заболеваемости по данной патологии. Так сахарный диабет 2 типа составляет 85-90% от всех случаев сахарного диабета [1,3]. В нашей стране при выявляемости одного пациента с сахарным диабетом еще два человека имеют не диагностированное заболевание. Сахарный диабет относится к мультифакториальным заболеваниям и его развитие зависит как от генетических факторов, так и факторов окружающей среды [2]. Характерным проявлением сахарного диабета 2 типа является нарушение углеводного обмена, которое проявляется повышенным уровнем гликемии. Важную роль в патогенезе СД2 играет ожирение, так как жировая ткань участвует в процессе системного воспаления, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов: факторов некроза опухоли и их рецепторов, лимфотоксина-а [4,5,9].

Цель работы – исследовать ассоциации генетических полиморфизмов факторов некроза опухоли и их рецепторов с формированием сахарного диабета 2 типа.

Исследование ассоциаций полиморфных маркеров генов фактора некроза опухоли α (-308G/A TNFα), лимфотоксина α (+250 A/G Ltα), рецепторов фактора некроза опухоли первого и второго типов (+36 A/G TNFR1 и +1663 A/G TNFR2) проводили на выборке из 543 индивидуумов, из них 236 больных СД2 и 308 человек контрольной группы. Результаты генотипирования данных индивидуумов по локусам *-308 G/ATNFα, +250A/GLtα*, +36A/GTNFR1, +1663 A/GTNFR2 представлены в табл.1 .

Изучение частот генотипов изучаемых генетических маркеров показало, что для всех рассмотренных локусов в популяционной выборке и в группе больных СД2 эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга (p>0,05). Уровень аллельного разнообразия по рассматриваемым локусам варьировал от H_o=0,18 (для локуса *-308 G/ATNFα*) до H_o=0,53 (для локуса +36A/GTNFR1) в популяционной выборке и от H_o=0,22 (*-308 G/ATNFα*) до H_o=0,46 (+1663A/GTNFR2) среди больных СД2.

Проведённый сравнительный анализ распределения рассматриваемых генетических полиморфизмов в исследуемых выборках в зависимости от их пола (мужской и женский) не выявил достоверных различий по концентрации генотипов и аллелей молекулярно-генетических маркеров факторов некроза опухоли и их рецепторов как среди больных СД2 (табл. 2), так и в контроле (табл. 3). Поэтому при дальнейшем анализе мы рассматривали объединённые выборки как больных, так и контроля (табл. 4).

Таблица 1

Распределение генотипов, наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности, индекса фиксации полиморфных маркеров генов факторов некроза опухоли и их рецепторов среди больных СД2 и в популяционном контроле

Локусы, показатели	Контрольная группа (n=308)	Больные (n=236)
1	2	3
-308G/A TNFα		
ΣN	303	236
N_o		
-308GG	242	176
-308GA	55	53
-308AA	6	7
N_E		
-308GG	239,7	17,76
-308GA	59,59	57,49
-308AA	3,70	4,76
χ^2(HWE)	1,79	1,43
p	>0,05	>0,05
H_o	0,18	0,22
H_E	0,19	0,24
D	-0,07	-0,07
t	0,51	0,53
+250A/G Ltα		
ΣN	307	236
N_o		
-250AA	180	129
-250AG	113	83
-250GG	14	24
N_E		
-250AA	182,19	123,18
-250AG	108,62	94,64
-250GG	16,19	18,18
χ^2(HWE)	0,49	3,57
p	>0,05	>0,05
H_o	0,36	0,35
H_E	0,35	0,40
D	+0,04	-0,12
t	0,43	1,36
+36A/G TNFR1	308	
ΣN		236
No	66	
-36AA	166	66
-36AG	76	106

Продолжение табл. 1

1	2	3
-36GG		64
N_E	72,08	
ΣN	308	236
No		
-36AA	66	66
-36AG	166	106
-36GG	76	64
N_E		
-36AA	72,08	60,00
-36AG	53,84	117,99
-36GG	82,08	58,00
χ2(HWE)	1,93	2,43
p	>0,05	>0,05
Ho	0,53	0,44
H_E	0,49	0,50
D	+0,07	-0,1
t	0,88	1,56
+1663A/G TNFR2		
ΣN	305	236
No		
+1663 GG	101	81
+1663 AG	138	110
+1663 AA	66	45
NE		
+1663GG	94,75	78,87
+1663 AG	150,48	115,25
+1663 AA	59,75	42,37
χ2(HWE)	2,1	0,49
p	>0,05	>0,05
Ho	0,43	0,46
HE	0,49	0,48
D	-0,08	-0,04
t	1,41	0,66

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

Таблица 2

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов факторов некроза опухоли и их рецепторов у больных СД2 в зависимости от пола

Локусы	Генотипы, аллели	Больные СД2 (n=236)				
		Женщины (n=172)		Мужчины (n=64)		χ2,(p)
		n	%	n	%	
+250A/G Ltα	+250 A	253	73,55	88	68,75	0,84, (0,35)
	+250 G	91	26,45	40	31,25	
	+250 AA	97	56,39	32	50,00	0,53,(0,46)
	+250 AG	59	34,30	24	37,50	0,09, (0,76)
	+250 GG	16	9,31	8	12,50	0,23, (0,63)
-308G/A TNFα	-308 G	297	86,34	108	84,38	0,15, (0,69)
	-308 A	47	13,66	20	15,63	
	-308 GG	130	75,58	46	71,87	0,17, (0,67)
	-308 GA	37	21,51	16	25,00	0,15, (0,69)
	-308 AA	5	2,90	2	3,13	0,00, (1,00)
+36A/G TNFR1	+36 G	179	52,03	69	53,91	0,06, (0,79)
	+36 A	165	47,97	59	46,09	
	+36 GG	50	29,06	16	25,00	0,20, (0,64)
	+36 AG	79	45,93	27	42,18	0,13, (0,71)
	+36 AA	43	25,01	21	32,81	1,07, (0,30)
+1663A/G TNFR2	+1663 G	199	57,85	73	57,03	0,00, (1,00)
	+1663 A	145	42,15	55	42,97	
	+1663 GG	63	36,62	18	28,12	1,14, (0,28)
	+1663 AG	73	42,44	37	57,81	3,83, (0,06)
	+1663 AA	36	20,93	9	14,06	1,01, (0,31)

Таблица 3

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов факторов некроза опухоли и их рецепторов в контрольной группе в зависимости от пола

Локусы	Генотипы, аллели	Контроль (n=308)				
		Женщины (n=226)		Мужчины (n=82)		χ2, (p)
		n	%	n	%	
+250 A/G Lta	+250 A	342	76,00	131	79,88	0,81, (0,36)
	+250 G	108	24,00	33	20,12	
	+250 AA	128	56,88	52	63,41	0,80, (0,37)
	+250 AG	86	38,22	27	32,92	0,51, (0,47)
	+250 GG	11	4,90	3	3,67	0,02, (0,88)
-308 G/A TNFα	-308 G	396	88,79	143	89,38	0,00, (0,99)
	-308 A	50	11,21	17	10,63	
	-308 GG	178	79,82	64	80,00	0,00, (1,00)
	-308 GA	40	17,93	15	18,75	0,01, (0,91)
	-308 AA	5	2,25	1	1,25	0,00, (0,93)
+36 A/G TNFR1	+36 G	233	51,55	85	51,83	0,00, (1,00)
	+36 A	219	48,45	79	48,17	
	+36 GG	56	24,77	20	24,39	0,00, (1,00)
	+36 AG	121	53,53	45	54,87	0,00, (0,93)
	+36 AA	49	21,70	17	20,74	0,00, (0,98)
+1663A/G TNFR2	+1663 G	218	57,07	122	53,51	0,57, (0,45)
	+1663 A	164	42,93	106	46,49	
	+1663 GG	66	34,55	35	30,70	0,32, (0,57)
	+1663 AG	86	45,04	52	45,62	0,00, (1,00)
	+1663 AA	39	20,41	27	23,68	0,27, (0,59)

Таблица 4

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов факторов некроза опухоли и их рецепторов у больных СД2 и в контрольной группе

Локусы	Аллели, генотипы	Больные СД 2 (n=236)		Контрольная группа (n=308)		OR (95% CI)
		n	%	n	%	
+250A/G Ltα	+250 A	341	72,25	473	77,04	0,77 (0,58-1,03) χ^2=3,01; p=0,08
	+250 G	131	27,75	141	22,96	1,29 (0,97-1,74) χ^2=3,01; p=0,08
	+250 AA	129	54,66	180	58,63	0,85 (0,59-1,81) χ^2=0,70; p=0,40
	+250 AG	83	35,16	113	36,80	0,93 (0,64-1,34) χ^2=0,09; p=0,76
	+250 GG	24	10,18	14	4,57	**2,36 (1,14-4,95) χ^2=5,61; p=0,01**
-308G/A TNFα	-308 G	405	85,81	539	88,94	0,75 (0,91-1,94) χ^2=2,12; p=0,14
	-308 A	67	14,19	67	11,06	1,33 (0,51-1,09) χ^2=2,12; p=0,14
	-308 GG	176	74,57	242	79,87	0,73 (0,48-1,13) χ^2=1,84; p=0,17
	-308 AG	53	22,45	55	18,15	1,30 (0,83-2,05) χ^2=1,27; p=0,25
	-308 AA	7	2,98	6	1,98	1,51 (0,45-5,15) χ^2=0,20; p=0,64
+36A/G TNFR1	+36 G	237	50,42	318	51,62	0,94 (0,73-1,21) χ^2=0,16; p=0,68
	+36 A	235	49,58	298	48,38	1,05 (0,82-1,35) χ^2=0,16; p=0,68
	+36 GG	66	27,96	76	24,68	1,18 (0,79-1,77) χ^2=0,58; p=0,44
	+36 AG	106	44,91	166	53,89	0,69 (0,48-0,99) χ^2=3,95; p=0,04
	+36 AA	64	27,13	66	21,43	1,36 (0,90-2,06) χ^2=2,07; p=0,15
+1663A/G TNFR2	+1663 G	272	57,63	341	55,74	1,07 (0,83-1,37) χ^2=0,25; p=0,61
	+1663 A	200	42,37	269	44,26	0,93 (0,72-1,19) χ^2=0,25; p=0,61
	+1663 GG	81	34,32	101	33,12	1,05 (0,72-1,53) χ^2=0,04; p=0,83
	+1663 AG	110	46,61	138	45,24	1,05 (0,74-1,50) χ^2=0,05; p=0,81
	+1663 AA	45	19,07	66	21,64	0,85 (0,54-1,33) χ^2=0,39; p=0,53

Установлена более высокая частота генетического варианта +250GG лимфотоксина α(10,18%) среди больных СД2 по сравнению с контрольной группой, где анализируемый показатель составил 4,57% (χ2=5,61, p=0,01, с учётом поправки Бонферрони pcor= 0,03) (табл. 4). Выявленные различия в распространенности генотипа +36AGTNFR1 между больными СД2 (44,91%) и популяционным контролем (53,89%, p=0,04) при введении поправки Бонферрони, минимизирующей вероятность ложноположительных результатов (ошибки 1-го рода) не достигают статистически достоверного уровня (pcor=0,12). По другим исследуемым генетическим полиморфизмам достоверных различий в концентрациях алалелей и генотипов не обнаружено (p>0,05).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важной роли полиморфного маркера +250 GG лимфотоксина α в формировании сахарного диабета 2 типа. Наличие генотипа +250 GGLtα обусловливает повышенный риск развития сахарного диабета 2 типа (OR=2,36). Следует отметить, что полученные нами данные соответствуют литературным материалам о медико-биологическом значении лимфотоксина α в организме. При этом следует подчеркнуть, что генотип +250GGLtα контролирует повышенную продукцию лимфотоксина α. Поэтому у индивидуумов с данным маркером мы можем ожидать и более выраженные этиопатогенетические эффекты лимфотоксина α.

Литература

1. Проблемы эндокринологии./В.В. Носиков [и др.]-2002.-№4.- С.10-13.
2. Phosphorylation of serine307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptors and inhibits insulin action / Aguirre V. [et al.]// J.Biol.Chem. – 2002.- Vol. 277. – P. 1531-1537.
3. Проблемы эндокринологии. ./В.В. Носиков [идр.]. – 2002.-№4.- С.10-13.
4. Генетика человека./ Н.Ю. Якунина [идр.]//-2005.-Т.51, №7.-С.931-937.
5. Verstrepen L, Bekaert T, Chau TL, Tavernier J, Chariot A, Beyaert R (June 2008). «TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappaB: variations on a common theme».
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. Diabetes Care. 2011; 34 Suppl 1:S11-S61.
7. Pignone M, Alberts MJ, colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. Circulation. – 2010. – №121. – P. 2694-2701.
8. Farmer, A.J., Perera, R, Ward, A, Heneghan, C, Oke, J, Barnett, AH, Davidson, MB, Guerci, B, Coates, V, Schwedes, U, O'Malley, S (2012 Feb 27). "Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes.". BMJ (Clinical research ed.) 344: e486.
9. Micheau O, Tschopp J (July 2003). "Induction of TNF receptor I-mediated apoptosis via two sequential signaling complexes". Cell 114 (2): 181–90.

RESEARCH OF ASSOCIATIONS OF GENETIC POLYMORPHISMS OF FACTORS OF A NECROSIS OF A TUMOR AND THEIR RECEPTORS WITH FORMATION OF DIABETES 2 TYPES

O.N.BELOUSOVA

Belgorod National Research University

e-mail: o_n_belousova@mail.ru

In article results of studying of genetic polymorphisms of tumor necrosis factors their receptors associations with formation of type 2 diabetes are stated. Significant interrelations of genetic polymorphisms (+250 A/G Lta,-308 G/A TNFa, +36 A/G TNFR1, +1663 A/G TNFR2) with development of type 2 diabetes and its complications are established.

Key words: genes of tumor necrosis factors, receptors of tumor necrosis factors, lymphotoxin a, type 2 diabetes, pathogenetic effects.

УДК 575.17

ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

И.С. ПОЛЯКОВА
М.И. ЧУРНОСОВ
Н.А. ДЕМАКОВА

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: efimka_i@mail.ru

В статье изложены результаты популяционно-генетического анализа распределения полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков у беременных с преэклампсией. Установлено, что распределение частот аллелей и генотипов генов CYP1B1 (rs1056836), NAT2 (rs1799930), CYP17 (5′-UTR; T>C. Pos.-34), ABCB (MDR1, rs1045642) находится в соответствии с законом равновесия Харди-Вайнберга, а частоты генотипов CYP1A1 (rs2606345), GSTP1, +6986 G/ACYP3A5, CYP3A4 (rs2740574) отклоняются от данного равновесия.

Ключевые слова: ферменты биотрансформции ксенобиотиков, беременные с преэклампсией, популяционно-генетический анализ.

Преэклампсия занимает лидирующие позиции в патологии беременности и остается одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства. В России преэклампсия встречается примерно у 11-16% беременных и занимает третье место среди причин материнской смертности. Высокая частота материнской и перинатальной заболеваемости и смертности объясняется отсутствием точных сведений о патогенезе преэклампсии, достоверных лабораторных методов диагностики и, как следствие этого, действенных мер профилактики и лечения [1].

Одним из важных патогенетических факторов преэклампсии считается повреждающее действие свободных радикалов на клетки и ткани эндотелия.

CYP1B1 (rs1056836), CYP1A1 (rs2606345), GSTP1, NAT2 (rs1799930), CYP17 (5′-UTR; T>C. Pos.-34), +6986 G/ACYP3A5, ABCB (MDR1, rs1045642), CYP3A4 (rs2740574), GSTM1, GSTT1 – гены системы биотрансформации ксенобиотиков, под которой понимается ферментативное превращение чужеродных веществ (экзотоксины, лекарственные препараты, канцерогены и другое) в полярные водорастворимые метаболиты, легко выводимые из организма. Система защиты организма от ксенобиотиков представлена трехэтапным процессом и состоит из фазы активации ксенобиотиков, в которой ведущее место занимает система цитохромов P450 или CYP; фазы нейтрализации, которая осуществляется различными трансферазами и эпоксидгидролазами, и фазы выведения из организма [2]. Нередко промежуточные продукты биотрансформации могут быть более токсичными, обладать более выраженными мутагенной, канцерогенной и даже тератогенной активностями, чем исходные соединения, и вследствие этого быть причиной различных патологических состояний и болезней [3, 4]. Способность метаболизировать ксенобиотики различается у индивидов из-за наличия мутантных вариантов, снижающих или блокирующих экспрессию генов, что во многих исследованиях связывают с повышенным риском развития многих мультифакториальных заболеваний, нарушающих женское здоровье и приводящее в дальнейшем к бесплодию или невынашиванию беременности [5, 6].

Цель исследования: осуществить генотипирование и провести популяционно-генетический анализ распределения полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков у беременных с преэклампсией.

Материалом для исследования послужили образцы ДНК 250 беременных женщин с преэклампсией. Средний возраст обследуемых женщин составил 27,80±5,46 лет (варьировал от 19 до 45 лет). В выборку включались индивидуумы русской национальности, являющиеся уроженками Центрально-Черноземного региона России и не имеющие родства между собой. Выделение геномной ДНК из периферической кровипроведено методом фенольно-хлороформной экстракции.

Клинико-лабораторное и инструментальное обследование женщин проводилось на базе Перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Пациентки включались в соответствующую группу больных только после установления точного диагноза заболевания, подтвержденного с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования.

Всем женщинам проведено типирование десяти молекулярно-генетических маркеров генов биотрансформации ксенобиотиков: CYP1B1 (rs1056836), CYP1A1 (rs2606345), GSTP1, NAT2

(rs1799930), CYP17 (5′-UTR; T>C. Pos.-34), +6986 G/ACYP3A5, ABCB (MDR1, rs1045642), CYP3A4 (rs2740574), GSTM1, GSTT1.

Анализ всех локусов осуществлялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК. Генотипирование локусов CYP1B1 (rs1056836), CYP1A1 (rs2606345), GSTP1, NAT2 (rs1799930), CYP17 (5′-UTR; T>C. Pos.-34), +6986 G/ACYP3A5, ABCB (MDR1, rs1045642), CYP3A4 (rs2740574) осуществлялось методом детекции TagMan зондов по данным величин RFU (уровень относительной флуоресценции) каждого зонда на амплификаторе IQ5 с детектирующей системой в режиме реального времени. Для дискриминации аллелей использовалось программа «Bio-RadIQ5-StandartEdition». Анализ полиморфизмов генов GSTM1 и GSTT1 проводили методом полимеразной цепной реакции на амплификаторах «Терцик», электрофоретическое разделение молекул ДНК проводили в 3% агарозном геле и визуализировали в УФ-свете. Праймеры для ПЦР были выбраны внутри области делеций в генах GSTM1 и GSTT1 таким образом, чтобы обеспечивалось отсутствие синтеза соответствующего продукта ПЦР при анализе образцов ДНК с GSTM1 0/0 или GSTT1 0/0 соответственно. Для того чтобы отличить наличие гомозиготной делеции в генах GSTT1 и GSTM1 от отсутствия ДНК матрицы или ингибирования реакции ПЦР, в амплификационную смесь вводили праймеры фрагмента ДНК бета-глобина (HBB).

Формирование базы данных и статистические расчеты осуществлялись с использованием программы «STATISTICA 6.0» и «Microsoft Excel 2007».

В результате генотипирования беременных с преэклампсией по гену CYP1B1 (rs1056836) выявлено преобладание генотипа CG (44,16%). Значительно реже встречался генотип GG – 17,75%. В свою очередь генотип CC наблюдали у 38,09% беременных с преэклампсией. Анализ распределения аллелей полиморфного локуса CYP1B1 показал более высокую частоту аллеля C – 60,17%. Аллель G встречается среди беременных с преэклампсией с частотой 39,83%.

Данные по генотипированию локуса CYP1A1 (rs2606345) выявили преобладание генотипа GT (42,56%) над генотипами TT (30,21%) и GG (27,23%). Анализ распределения аллелей полиморфного локуса CYP1A1 показал незначительное преобладание частоты аллеля T – 51,49% над аллелем G (48,51%).

В результате генотипирования беременных с преэклампсией по гену GSTP1 (rs947894) выявлено преобладание генотипа AA (46,38%). Значительно реже встречался генотип GG – 20,00%. В свою очередь генотип AG наблюдали у 33,62% беременных с преэклампсией. Анализ распределения аллелей полиморфного локуса GSTP1 (rs947894) показал более высокую частоту аллеля A – 63,19%. Аллель G встречается среди беременных с преэклампсией с частотой 36,81%.

В результате генотипирования беременных с преэклампсией по гену NAT2 (rs1799930) выявлено преобладание генотипа GG (50,21%). Значительно реже встречался генотип AA – 7,66%. В свою очередь генотип AG наблюдали у 42,13% беременных с преэклампсией. Анализ распределения аллелей полиморфного локуса NAT2 (rs1799930) показал более высокую частоту аллеля G – 71,28%. Аллель A встречается среди беременных с преэклампсией с частотой 28,72%.

Данные по генотипированию локуса CYP17 (5′-UTR; T>C. Pos.-34) выявили преобладание генотипа CT (53,04%) над генотипами TT (26,53%) и CC (20,43%). Анализ распределения аллелей полиморфного локуса CYP17 (5′-UTR; T>C. Pos.-34) показал незначительное преобладание частоты аллеля T – 53,04% над аллелем C (46,96%).

В результате генотипирования беременных с преэклампсией по гену +6986 G/ACYP3A5 выявлено преобладание генотипа GG (86,97%). Значительно реже встречался генотип AG – 11,77%. В свою очередь генотип AA наблюдали всего у 1,26% беременных с преэклампсией. Анализ распределения аллелей полиморфного локуса +6986 G/ACYP3A5 показал более высокую частоту аллеля A – 55,25%. Аллель G встречается среди беременных с преэклампсией с частотой 44,75%.

В результате генотипирования беременных с преэклампсией по гену ABCB (MDR1, rs1045642) выявлено преобладание генотипа CT (54,51%). Значительно реже встречались генотипы TT (30,90%) и CC (14,59%). Анализ распределения аллелей полиморфного локуса ABCB (MDR1, rs1045642) показал более высокую частоту аллеля T – 58,15%. Аллель C встречается среди беременных с преэклампсией с частотой 41,85%.

Данные по генотипированию локуса CYP3A4 (rs2740574) выявили значительное преобладание генотипа AA (90,30%) над генотипами AG (9,28%) и GG (0,42%). Анализ распределения аллелей полиморфного локуса CYP3A4 (rs2740574) показал преобладание частоты аллеля A – 54,43% над аллелем G (45,57%).

В результате генотипирования беременных с преэклампсией по гену GSTM1 выявлено преобладание генотипа с гомозиготной делецией (52,77%). Анализ распределения частот генотипов по гену GSTT1 показал значительно меньшую частоту гомозиготной делеции (-/-) – 19,15% по сравнению с частотой генотипов (+/-) и (+/+).

Результаты популяционно-генетического анализа распределения генетических полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков среди беременных с преэклампсией представлены в таблице 1.

Популяционно-генетический анализ распределения генетических полиморфизмов среди беременных с преэклампсией по гену биотрансформации ксенобиотиков CYP1B1 (rs1056836) показал, что уровень наблюдаемой гетерозиготности сотавил H_o=0,44. Уровень ожидаемой гетерозиготности составил H_E=0,48.

Анализ распределения генетических полиморфизмов по локусу CYP1A1 (rs2606345) среди беременных с преэклампсией показал, что уровень наблюдаемой гетерозиготности составил H_o= 0,43, уровень ожидаемой гетерозиготности составил H_E = 0,50. По данному локусу выявлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга в группе беременных с преэклампсией за счет снижения фактической гетерозиготности по сравнению с теоретической (χ^2=5,16, p<0,05), о чем свидетельствует отрицательное значение индекса фиксации (D= -0,15).

Популяционно-генетический анализ распределения генетических полиморфизмов по локусу GSTP1 среди беременных с преэклампсией показал, что уровень наблюдаемой гетерозиготности составил H_o= 0,34, уровень ожидаемой гетерозиготности составил H_E = 0,47. По данному локусусреди беременных с преэклампсией выявлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга за счет снижения фактической гетерозиготности по сравнению с теоретической (χ^2=18,08, p<0,001), о чем свидетельствует отрицательное значение индекса фиксации (D= -0,28).

Анализ распределения генетических полиморфизмов по локусу NAT2 (rs1799930) среди беременных с преэклампсией показал, что уровень наблюдаемой гетерозиготности составил H_o= 0,42, уровень ожидаемой гетерозиготности составил H_E = 0,41.

Анализ распределения генетических полиморфизмов по локусу CYP17 (5′-UTR; T>C. Pos.-34) среди беременных с преэклампсией показал, что уровень наблюдаемой гетерозиготности составил H_o= 0,53, уровень ожидаемой гетерозиготности составил H_E = 0,50.

Популяционно-генетический анализ распределения генетических полиморфизмов по локусу +6986 G/ACYP3A5среди беременных с преэклампсией показал, что уровень наблюдаемой гетерозиготности составил H_o= 0,87, уровень ожидаемой гетерозиготности составил H_E = 0,50. По данному локусусреди беременных с преэклампсией выявлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга за счет высокой фактической гетерозиготности по сравнению с теоретической (χ^2=137,07, p<0,001), о чем свидетельствует положительное значение индекса фиксации (D= +0,76).

Анализ распределения генетических полиморфизмов по локусу ABCB (MDR1, rs1045642) среди беременных с преэклампсией показал, что уровень наблюдаемой гетерозиготности составил H_o= 0,55, уровень ожидаемой гетерозиготности составил H_E = 0,49.

Таблица 1

Результаты популяционно-генетического анализа распределения генетических полиморфизмов полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков у беременных с преэклампсией

Полиморфизм	Популяционные показатели	Беременные с преэклампсией
1	2	3
CYP1B1 (rs1056836)	ΣN	231
	χ^2 (HWE)	1,43
	p (HWE)	>0,05
	H_O	0,44
	H_E	0,48
	D	-0,08
	t	1,11
CYP1A1 (rs2606345)	ΣN	235
	χ^2 (HWE)	5,16
	p (HWE)	<0,05
	H_O	0,43
	H_E	0,50
	D	-0,15
	t	2,29
GSTP1	ΣN	235
	χ^2 (HWE)	18,08
	p (HWE)	<0,001
	H_O	0,34
	H_E	0,47
	D	-0,28
	t	3,91
NAT2 (rs1799930)	ΣN	235
	χ^2 (HWE)	0,20
	p (HWE)	>0,05
	H_O	0,42
	H_E	0,41
	D	+0,03
	t	0,32

Продолжение табл. 1

1	2	3
CYP17 (5′-UTR; T>C. Pos.-34)	ΣN	230
	χ^2 (HWE)	0,97
	p (HWE)	>0,05
	H_O	0,53
	H_E	0,50
	D	+0,06
	t	0,98
+6986 G/ACYP3A5	ΣN	238
	χ^2 (HWE)	137,07
	p (HWE)	<0,001
	H_O	0,87
	H_E	0,50
	D	+0,76
	t	16,77
ABCB (MDR1, rs1045642)	ΣN	233
	χ^2 (HWE)	3,35
	p (HWE)	>0,05
	H_O	0,55
	H_E	0,49
	D	+0,12
	t	1,74
CYP3A4 (rs2740574)	ΣN	237
	χ^2 (HWE)	159,44
	p (HWE)	<0,001
	H_O	0,90
	H_E	0,50
	D	+0,82
	t	20,65

Популяционно-генетический анализ распределения генетических полиморфизмов по локусу CYP3A4 (rs2740574) среди беременных с преэклампсией показал, что уровень наблюдаемой гетерозиготности составил H_o= 0,90, уровень ожидаемой гетерозиготности составил H_E = 0,50. По данному локусусреди беременных с преэклампсией выявлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга за счет высокой фактической гетерозиготности по сравнению с теоретической (χ^2=159,44, p<0,001), о чем свидетельствует положительное значение индекса фиксации (D= +0,82).

Таким образом, в результате проведенного исследования протипированы 10 генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (CYP1B1 (rs1056836), CYP1A1 (rs2606345), GSTP1, NAT2 (rs1799930), CYP17 (5′-UTR; T>C. Pos.-34), +6986 G/ACYP3A5, ABCB (MDR1, rs1045642), CYP3A4 (rs2740574), GSTM1, GSTT1) среди беременных с преэклампсией, сделан популяционно-генетический анализ распределения полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков среди беременных с преэклампсией с использованием популяционно-статистических методов (критерий χ^2, наблюдаемый уровень гетерозиготности (H_o), ожидаемый уровень гетерозиготности (H_E), индекс фиксации Райта (D).

Установлено, что распределение частот аллелей и генотипов генов CYP1B1 (rs1056836), NAT2 (rs1799930), CYP17 (5′-UTR; T>C. Pos.-34), ABCB (MDR1, rs1045642) находится в соответствии с законом равновесия Харди-Вайнберга, а частоты генотипов CYP1A1 (rs2606345), GSTP1, +6986 G/ACYP3A5, CYP3A4 (rs2740574) отклоняются от данного равновесия.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг (государственный контракт №16.740.11.0609).

Литература

1. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб. – 2009. – 528 с.

2. Hayes, J.D. Glutathione transferases / J.D. Hayes, J.U. Flanagan, I.R. Jowsey // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2005. – Vol.45. – P. 51-88.

3. Polonikov, A.V. The ecological toxicogenetic concept of multifactorial diseases: from understanding the etiology to clinical application / A.V.Polonikov, V.P. Ivanov, M.A. Solodilova // Medical Genetics. – 2008 Vol.7 (11) – P. 3-20.

4. Polonikov, A.V. Genetic variation of genes for xenobiotic-metabolizing enzymes and risk of bronchial asthma: The importance of gene-gene and gene-environment interactions for disease susceptibility / A.V.Polonikov, V.P. Ivanov, M.A. Solodilova // Journal of Human Genetics – 2009 – 54 (8). – P. 440-449.

5. Полоников, А.В. Эколого-токсикогенетическая концепция мультифакториальных заболеваний: от понимания этиологии до клинического применения / А. В. Полоников, В. П. Иванов, М. А. Солодилова // Медицинская генетика : ежемесячный научно-практический журнал. — 2008. — Том 7,N 11 . — С. 3-20.

6. Логутова, Л.С. Современные подходы в комплексной терапии беременных с гестозом тяжелой степени / Л.С. Логутова, Н.Х. Хапий, Ж.Ю. Пырсикова // Трудный пациент. – 2008. – № 1. – С. 32-37.

POPULATION GENETIC ANALYSIS OF DISTRIBUTION OF XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION ENZYMES GENES POLYMORPHISMS IN PREGNANT WOMEN WITH PRE-ECLAMPSIA

I.S. POLYAKOVA
M.I. CHURNOSOV
N.A. DEMAKOVA

Belgorod National Research University

e-mail: efimka_i@mail.ru

The paper presents the results of the population-genetic analysis of the distribution of gene polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes in pregnant women with preeclampsia. Found that the distribution of genotypes and allele frequencies of genes CYP1B1 (rs1056836), NAT2 (rs1799930), CYP17 (5'-UTR; T> C. Pos.-34), ABCB (MDR1, rs1045642) is in accordance with the law of equilibrium of the Hardy-Weinberg, and genotype frequencies of CYP1A1 (rs2606345), GSTP1, +6986 G / A CYP3A5, CYP3A4 (rs2740574) deviate from this equilibrium.

Key words: enzymes biotransformation of xenobiotics, pregnant women with preeclampsia, population genetic analysis.

УДК 572.524.12:572.087

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЕРМАТОГЛИФИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ В ОПРЕДЕЛЕНИИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ МУЖЧИН

Н.Н. КЛАК
Н.С. ГОРБУНОВ
С.Л. ПАРИЛОВ
Ю.А. ШЕХОВЦОВА
А.Н. РУССКИХ
А.А. ЗАЛЕВСКИЙ

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

e-mail: nat.klak@rambler.ru

В работе рассматривается вопрос взаимосвязи параметров дерматоглифической и соматической конституций мужчин первого периода зрелого возраста. При помощи корреляционного анализа выявлены статистически значимые связи между количественными характеристиками завиткового узора и размерами тела мужчин. Применение регрессионного анализа делает возможным определение размеров тела по отпечаткам пальцев. Результаты данного исследования могут быть использованы в качестве дополнительных критериев при идентификации личности.

Ключевые слова: дерматоглифика, антропометрия, корреляционный анализ.

Многие ученые в настоящее время проявляют большой интерес к изучению пальцевых дерматоглифов как мощного генетического маркера, доступного исследованию невооруженным глазом и не требующего значительных финансовых затрат. Дерматоглифика, как наука о папиллярных узорах человека, нашла широкое применение и прочно закрепила свои позиции в криминалистике, генетике, спортивном отборе, биометрии и многих других областях [7, 8, 9]. Особое место методы дерматоглифики занимают в судебно-медицинской практике и криминалистике при идентификации неопознанных и фрагментированных тел. Огромное число исследований посвящено данной проблеме и до сих пор идет непрерывный процесс накопления знаний о взаимосвязи дерматоглифических признаков с особенностями строения тела человека [3].

Необходимо отметить, что в дерматоглифических исследованиях наиболее часто изучению подвергаются такие признаки, как частота встречаемости разных типов узоров, гребневой счет и дельтовый индекс. При этом структура узора, особенности его внутреннего строения, характеризующиеся большим разнообразием, остаются без должного внимания исследователей. Завитки, как наиболее сложно организованные папиллярные узоры, наиболее интересны для изучения. Присутствие двух дельт обуславливает наличие такого признака как форма расположения дельты, характеризующаяся количеством папиллярных линий, расположенных между нижними рукавами двух дельт. Изучение данного признака и поиск его взаимосвязи с размерными характеристиками тела мужчин является целью данного исследования.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования стали 318 практически здоровых мужчин европеоидов первого периода зрелого возраста (21-35 лет). В группу обследуемых не включались лица с тяжелой полиорганной патологией и выраженными деформациями опорно-двигательного аппарата. Все исследования проводились на основе принципа добровольности.

При помощи стандартного антропометрического инструментария измерялись продольные, поперечные, переднезадние и обхватные размеры головы, лица, грудной клетки, живота, таза, верхних и нижних конечностей [5].

Отпечатки пальцев были получены по общепринятой методике с использованием типографской краски [1]. При исследовании качественных показателей пальцевой дерматоглифики принимались во внимание три типа рисунка – завиток, петля (ульнарная и радиальная), дуга [6, с.15]. Среди количественных показателей изучали количество линий, расположенных между нижними рукавами дельт, характеризующих форму относительного расположения дельты в завитковом узоре [2, 4] (рис. 1).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи персонального компьютера с использованием пакетов программ MSSoftExcel 9.0 и StatisticaforWindows 6.0. Нормальность распределения определялась по критерию Шапиро-Уилка. Для описания полученных данных использовали медиану (Me) и интерквартильный интервал ([P_{25};P_{75}]), среднюю арифметическую (M) и среднее квадратическое отклонение (σ), минимальное (Min), максимальное (Max) значение признака. Для определения достоверности различия результатов при парном сравнении использовали критерий Манна-Уитни, при множественном – Крускала-Уоллиса с поправкой Бонферони для непараметрических данных. Для сравнения выборочных долей применяли z-критерий. Корреляционный анализ проводили с использованием ранговой корреляции Спирмена (r_s). При помощи регрессионного анализа исследовалась количественная связь между отдель-

ными признаками с расчетом регрессионных уравнений. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

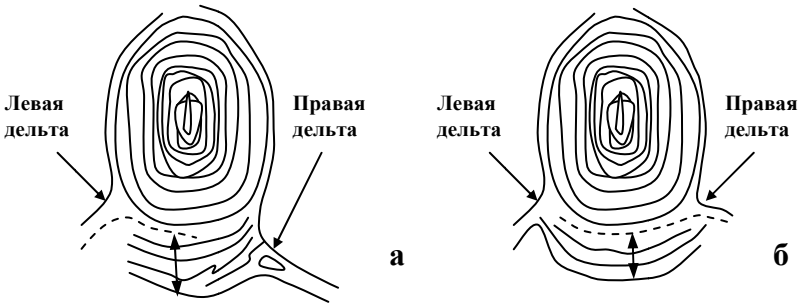


Рис. 1. Внутренняя (а) и наружная (б) форма относительного расположения дельты в завитковом узоре

Результаты и обсуждение. Изучение антропометрических данных показало, что длина тела мужчин первого периода зрелого возраста составила 178,0 [174,0;182,5] см. Из данного значения 50,0% приходится на длину нижней конечности от нижней точки лона (89,0 см), что в 1,6 раза больше ($p<0,05$) длины туловища до нижней точки лона (32,0% – 57,0 см) и в 2,8 раза больше ($p<0,005$) длины головы и шеи (18,0% – 32,0 см). Длина верхней половины тела до пупка составила 39,7% (71,0 см), что в 1,5 раза меньше ($p<0,01$) длины нижней половины тела от пупка – 60,3% (107,0 см).

На длину туловища приходится в среднем 32,9% (54,0 [52,0;56,0] см) от длины тела, а их соотношение составило 1:3,3. Поперечный диаметр головы у мужчин всегда меньше ($p<0,05$) продольного, их соотношение составило 1:1,3. Плечевой диаметр у мужчин всегда больше ($p<0,05$) диаметра таза, а их соотношение – 1,6:1. Поперечный диаметр грудной клетки на уровне IV ребра всегда больше ($p<0,05$) переднезаднего диаметра грудной клетки и их соотношение составляет 1,4:1. Окружность грудной клетки обследованных мужчин составила 97,0 [91,0;103,0] см. Масса тела мужчин первого периода зрелого возраста составила 75,0 [67,0-85,0] кг.

При изучении дерматоглифических признаков было установлено, что наиболее часто встречающимся пальцевым рисунком у обследованных мужчин является ульнарная петля. Ее доля составила 57,7±1,5%, это в 13,4 раза больше ($p<0,001$) частоты встречаемости радиальных петель (4,3±0,4%), дуговых узоров (4,3±0,4%) и в 1,7 раза больше ($p<0,005$) частоты встечаемости завитковых узоров (33,7±1,1%).

В завитковом узоре имеется признак, который характерен только для данного типа дерматоглифа. Положение нижнего рукава левой дельты выше или ниже такого же рукава правой дельты определяет внутреннюю и наружную форму относительного расположения дельты.

Количество папиллярных линий, заключенных между нижними рукавами дельт, отображено в табл. 1.

Таблица 1

Форма расположения дельты (количество папиллярных линий)

№	№ пальца	Внутренняя форма		Наружная форма	
1	*2*	*n*	*3*	*n*	*4*
Правая кисть					
1	I	*22*	3 [2;5][4]	*100*	5 [2,5;7,5][3]
2	II	*79*	4 [3;8]	*24*	5 [2;6,5]
3	III	*22*	2,5 [1;5]	*22*	3,5 [3;5]
4	IV	*24*	3 [2;5]	*79*	4 [2;6]
5	V	*5*	3 [1;6]	*52*	6 [4;7,5]
Левая кисть					
6	I	*70*	7 [3;9]	*19*	4 [2;8]
7	II	*31*	4 [3;6]	*48*	3,5 [2;6]
8	III	*43*	5 [3;8]	*5*	3 [1;3]
9	IV	*92*	4 [3;13]	*3*	6 [5;10]
10	V	*35*	7,1±3,1	*0*	-

Примечания: Me $[P_{25};P_{75}]^{3,4}$ – различия достоверны ($p<0,05$) в зависимости от формы расположения дельты.

Количество линий, характеризующих внутреннюю форму расположения дельты колеблется от 1 до 17 и в среднем составило 5 [3;8], что в 1,2 раза больше среднего значения линий при наружной форме относительного расположения дельты (4 [2;7]). Причем, при внутренней форме наибольшее количество линий характерно для левой кисти 5 [3;8], что в 1,7 раза больше ($p<0,001$) чем на правой кисти (3 [2;6]). Для наружной формы справедливо обратное: наибольшее количество линий характерно для правой кисти и составило 5 [3;7], что также в 1,7 раза больше количества линий на левой кисти (3 [2;7]).

Анализ корреляционных связей позволил выявить средней силы и слабые связи между количеством линий, характеризующих внутреннюю и наружную формы дельты, с антропометрическими характеристиками тела мужчин.

Так, средней силы связи отмечаются между количеством папиллярных линий при внутренней форме расположения дельты и поперечным диаметром грудной клетки ($r_s=-0,56$; $p<0,01$) (I палец правой кисти), длиной туловища ($r_s=-0,50$; $p<0,01$) (III палец правой кисти) и индексом грудной клетки – отношение окружности грудной клетки к длине туловища ($r_s=0,54$; $p<0,005$) (II палец левой кисти). Количество линий при наружной форме расположения дельты коррелирует с длиной нижней половины тела от пупка ($r_s=0,56$; $p<0,005$) (II палец правой кисти), длиной нижней конечности от нижней точки лона ($r_s=0,50$; $p<0,05$) (II палец правой кисти), окружностью предплечья ($r_s=0,65$; $p<0,005$) (I палец левой кисти) и длиной туловища ($r_s=0,50$; $p<0,05$) (I палец левой кисти).

Таким образом, используя форму относительного расположения дельты в завитковом узоре, представляется возможным определение антропометрических параметров тела мужчин. Так, по числу гребешков внутренней формы дельты можно получить данные о поперечном диаметре грудной клетки (поперечный диаметр грудной клетки = 30,9307087 – 0,322047244*x), длине туловища (длина туловища = 55,4714362 – 0,428723972*x) и индексе длины-окружности грудной клетки (индекс длины-окружности грудной клетки = 167,090661 + 2,97583576*x).

Количество гребешков наружной формы дельты может помочь в определении длины нижней половины тела от пупка (длина тела от пупка = 104,469316 + 0,554325956*x), длины нижней конечности от нижней точки лона (длина нижней конечности = 85,7410966 + 0,52027163*x), окружности предплечья (окружность предплечья = 24,2535579 + 0,188062736*x) и длины туловища (длина туловища = 52,2683706 + 0,185303514*x).

Таким образом, завитковый узор является информативным маркером антропометрических данных тела человека. При помощи дерматоглифических признаков возможно определение размеров грудной клетки, туловища и длины тела. Представленные данные показывают, что внутренняя структура узора имеет ценный диагностический потенциал, который требует дальнейшего исследования. Результаты представленной работы являются важным дополнением к уже имеющимся данным о взаимосвязи дерматоглифической и соматической конституции. Кроме этого, выявленные закономерности в качестве дополнительных критериев могут быть использованы для определения антропометрических характеристик тела при идентификации личности.

Литература

1. Гладкова, Т.Д. Кожные узоры кисти и стопы обезьян и человека / Т.Д. Гладкова. – М.: Наука, 1966. – 151с.

2. Дактилоскопическая экспертиза: современное состояние и перспективы развития / В.К. Анциферов, В.Е. Корноухов, Ю.Ю. Ярослав и др. – Красноярск: Изд-во Краснояр. ун-та, 1990. – 416 с.

3. Калянов, Е.В. Значение дерматоглифики в криминалистическом описании внешности человека / Е.В. Калянов, Е.С. Мазур // Бюл. сиб. медицины. – 2009. – № 3. – С.127-131.

4. Методы дерматоглифики в идентификации личности погибших / А.П. Божченко, В.А. Ракитин, А.И. Самарин, В.В. Щербаков. – Ростов н/Д: Ростиздат, 2002. – 160 с.

5. Методы оценки индивидуально-типологических особенностей физического развития человека / В.Г. Николаев, Е.П. Шарайкина, Л.В. Синдеева и др. – Красноярск: Изд-во КрасГМА, 2005. – 111 с.

6. Шестакова, С.С. Дактилоскопическая информация и ее использование в процессе расследования преступлений / С.С. Шестакова, А.В. Репин, А.Ю. Жданов – Красноярск: Сиб. юрид. ин-т. МВД России, 2007. – 112 с.

7. Digital dermatoglyphic heritability differences as evidenced by a female twin study / J.F. Machado, P.R. Fernandes, R.W. Roquetti et al. // Twin Res. Hum. Genet. – 2010. – № 5. – P. 482-489.

8. Houck, M.M. A content analysis of fingerprint literature for educational curricula/ M.M. Houck, J. Boyle // Sci. Justice. – 2010. – № 3. – P. 123-126.

9. Known plaintext attack on double random phase encoding using fingerprint as key and a method for avoiding the attack / H. Tashima, M. Takeda, H. Suzuki et al. // Opt. Express. – 2010. – № 13. – P.13772-13781.

USE OF DERMATOGLYPHIC SIGNS IN THE DETERMINATION OF ANTHROPOMETRIC DATA OF MEN

N.N. KLAK[1]
N.S. GORBUNOV[1,2]
S.L. PARYLOV[1]
YU.A. SHEHOVTSOVA[1]
A.N. RUSSIAN[1]
A.A. ZALEVSKY[1]

[1)]Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky;

[2)]Scientific research institute of medical problems of the North of Russian Academy of Medical Science

e-mail: nat.klak@rambler.ru

The article is devoted to the question of interrelation between parametres of dermatoglyphics and somatic constitutions of men of the first period of mature age. By means of the correlation analysis statistically significant connection between quantitative characteristics of helix pattern and the sizes of men body are revealed. Application of regressive analysis does possible definition of body sizes by specialties of fingerprint. Results of the given research can be used as additional criteria at identification of the person.

Key words: dermatoglyphics, anthropometry, correlation analysis.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

УДК 619:616.995.121.3

ОСНОВНЫЕ ПУТИ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПОЧВЫ И ВОДЫ ЯЙЦАМИ TAENIARHYNCHUSSAGINATUSGOEZE, 1782 В КАБАРДИНО-БАЛКАРСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Ж.А. АТАБИЕВА[1]
А.А. БИТТИРОВА[2]
М.М. САРБАШЕВА[2]
М.А. ШИХАЛИЕВА[1]
А.М. БИТТИРОВ[1]
М.З. ЖЕКАМУХОВА[1]
З.Ф. МАКСИДОВА[1]
А.М. БИТТИРОВ[1]

[1)]Кабардино-Балкарская государственная сельскохозяйственная академия имени В.М. Кокова, г. Нальчик

[2)]Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова, г. Нальчик

e-mail: bam_58@mail.ru

Основными путями загрязнения почвы и воды яйцами Taeniarhynchussaginatusв условиях равнинной зоны Кабардино-Балкарии являются: "вода поверхностных водоемов – почва", "сточные воды – почва", "фекалии людей – почва"; предгорной зоны – "нечистоты – почва", "осадки сточных вод – почва", "ТБО – почва", "фекалии людей – почва"; горной зоны – "фекалии людей – почва", "нечистоты – почва".

Ключевые слова: Кабардино-Балкарская Республика, зона, вода, почва, растительность, фекалии, эпидемиология, человек, гельминт, яйцо, бычий цепень.

Введение. В настоящее время острой проблемой стала необходимость разработки, и осуществления региональных программ, направленных на своевременную профилактику и лечение паразитарных заболеваний у населения и сельскохозяйственных животных, осуществление комплекса мероприятий по обеспечению населения доброкачественной питьевой водой и предотвращение загрязнения водоемов и почвы сточными водами [3]. К тому же паразитозы являются широкой группой болезней определяющие состояние здоровья населения [1, 4, 5]. Назрела также необходимость разработки мониторинга для оценки эпидемиологической значимости различных объектов окружающей среды в передаче инвазионного материала и для научного обоснования путей распространения паразитарных инвазий человека и животных.

Целью работы являетсяоценка санитарного состояния внешней среды и изучение сроков развития и выживаемости яиц TaeniarhynchussaginatusGoeze, 1782в почве и воде в условиях Кабардино-Балкарской Республики.

Материалы и методы исследований. Проведены специальные экспериментальные исследования по определению сроков развития и выживаемости яиц гельминтов в почве в 3-х природно-климатических зонах Кабардино-Балкарской Республики. Санитарно-паразитологические исследования объектов окружающей среды (почвы, фекалий и др.) осуществляли по методикам Н.А. Романенко с соавторами. – МУК «Методы санитарно-паразитологических исследований» (№ 4.2.796. – 99.- М., 2000). Для изучение сроков развития яиц гельминтов в почве экспериментально-расчетным путем использовали формулу Боденгеймера в следующем виде: $S = 300 / T° – 13$, где S – срок развития яиц (сут.); T ° – температура почвы при проведении опыта или наблюдения.Исследования почвы, смывов, пыли проводили общепринятыми методами в соответствии с МУ № 1440-76 "Методические указания по гельминтологическому исследованию объектов

внешней среды и санитарным мероприятиям по охране от загрязнения яйцами гельминтов и обезвреживанию от них нечистот, почвы, овощей, ягод, предметов обихода". Осуществлена оценка санитарно-паразитологического состояния 30 населенных пунктов в местах проведения исследований в различные сезоны. Статистическую обработку материала проводили методом дисперсионного анализа с использованием формулы Снедекора, описанную в учебном пособии «Биометрия» [1].

Результаты и обсуждение. Изучение санитарно-гельминтологического состояния почвы и воды, взятой с территории 30 населенных пунктов, расположенных в равнинной, предгорной и горной зоне Кабардино-Балкарской Республики показали на разный уровень загрязнения инвазионными элементами TaeniarhynchussaginatusGoeze, 1782. Яйца цестоды при исследовании 4000 проб почвы были обнаружены в почве территории домовладений, у крыльца, вокруг туалетов и выгребных ям, в местах содержания скота, в огородах, вдоль забора; а также на территории детских дошкольных учреждений (ДДУ), школ, игровых площадок, огородов и теплиц. Установлено, что в неблагоустроенных домовладениях наиболее часто яйцами Taeniarhynchussaginatusобсеменяется почва около крыльца, вокруг туалетов, перед воротами – от 37,6 ± 1,4 (равнинная зона) до 85,4 ± 2,5 (предгорная зона). Большая обсемененность яйцами почвы этих участков объясняется тем, что часто дети испражняются непосредственно у крыльца, а взрослые выливают здесь же содержимое горшков в ночное время и в непогоду, так как туалеты выгребного типа обычно располагаются вдали от дома. В 25 (83,3%) усадьбах во всех населенных пунктах они находятся в антисанитарном состоянии. Во дворах содержат кошек и собак (100%), которые имеют доступ к туалетам, к огородным и дворовым участкам. Это создает дополнительный фактор для рассеивания на территории домовладений яицTaeniarhynchussaginatusGoeze, 1782. Кроме того, попаданию яиц в почву способствуют дети, а также население с низким уровнем санитарной культуры, которые, как правило, не всегда пользуются туалетом, а выбирают для своих нужд участки возле них, вдоль заборов или огороды. Экстенсивные показатели обсемененности яйцами TaeniarhynchussaginatusGoeze, 1782 почвы с территории благоустроенных коттеджей составили 48,2 ± 1,6%, около крыльца – 37,4 ± 1,2%, вдоль заборов – 41,6 ± 1,7%, в местах содержания собак и огородах – 56,9 ± 2,7% и 73,6 ± 3,5%, соответственно. Указанные экстенсивные показатели больше в неблагоустроенных домовладениях ($p<0,01$). Несколько меньше обсеменена яйцами TaeniarhynchussaginatusGoeze, 1782 почва территории дачных участков 32,8 ± 1,6% в равнинной зоне, 45,2 ± 1,4% – в предгорной зоне, 23,5 ± 1,2 % – в горной зоне, соответственно. Дефицит воды, а также недостаточно высокий уровень санитарной культуры населения способствуют к тому, что очень часто фрукты, ягоды, столовая зелень и овощи (огурцы, помидоры, клубника и т.д.) употребляются в пищу в немытом виде. Нередко, в 40-48% случаях, после работы на огородных или садовых участках жители домовладений руки не моют, ссылаясь на то, что забывают. Следует отметить, что почва, взятая в различных участках населенных мест, так же, как и в индивидуальных домовладениях, обсеменена яйцами TaeniarhynchussaginatusGoeze, 1782. Наиболее часто они обнаруживались в почве с территорий ДДУ 42,7±2,6 % (равнинная зона), 75,2 ± 3,4% (предгорная зона), 31,9 ± 2,2% (горная зона) и дворовых игровых площадок 60,3±2,4%, 81,6 ± 2,8 %, 42,5±2,4%, соответственно. В почве, взятой с территорий школ и парков, яйца Taeniarhynchussaginatusобнаруживали в несколько меньшем количестве, однако и здесь каждая 2-3-я проба содержала их. Кроме яиц цестоды в почве обнаруживались яйца аскарид, трихоцефалюсов, токсокар, анкилостом, а также тениид. Следует отметить, что в почве равнинной зоны яйца TaeniarhynchussaginatusGoeze, 1782 в 37,2-46,4 % были жизнеспособными на разных стадиях развития. В почве предгорной зоны эти показатели составляли 57,1-54,9%; горной зоны – 12,7-23,4%, соответственно.

Проведенные впервые в Кабардино-Балкарской Республике санитарно-гельминтологические исследования позволили выявить, неблагополучные эпидемически значимые зоны региона, к которым относятся территории детских дошкольных и школьных учреждений, игровых площадок, огородов, садовых участков, дворов неблагоустроенных домовладений. В результате исследования овощных культур, выращиваемых на садовых участках, было установлено, что в 1 кг столовой зелени обнаруживалось, в среднем, 5,6±0,8 экз. яиц Taeniarhynchussaginatus; огурцов – 4,7±0,6; картофеля – 7,3±0,9 экз.

Также была установлена прямая корреляционная связь между обсемененностью почвы яйцами TaeniarhynchussaginatusGoeze, 1782 и числом заболеваний тениаринхозом. При сопоставлении результатов копрологического обследования населения, санитарно-гельминтологического исследования почвы из домовладений и сроков развития и выживаемости яиц Taeniarhynchussaginatusв почве установлена прямая сильная корреляционная связь ($r=+0,94$) в предгорной зоне, прямая средней силы в равнинной зоне ($r=+0,62$), прямая слабая ($r=+0,37$) в горной зоне между степенью обсемененности почвы яйцами Taeniarhynchussaginatusи пораженностью населения тениаринхозом. Поэтому первостепенное значение приобретает разработка природоохранных мероприятий по профилактике от тениаринхоза среди населения на территории Кабардино-Балкарской Республики.

В водоемыКабардино-Балкарской Республики ежегодно выбрасывается до 47,5- 66,4 млн. кубометров неочищенных сточных вод. Применение сточных вод для орошения и осадков сточных вод для удобрения почвы приусадебных участков, полей орошения может способствовать обсеменению ее и выращиваемых культур яйцами гельминта и повышать риск заражения людей и животных гельминтозами. В неочищенных сточных водах обнаруживали яиц Taeniarhynchussaginatus. Яйца были в 68,3-72,0% жизнеспособными на разных стадиях развития, в 21,3-24,6% – деформированными. Жизнеспособные яйца бычьего цепня выявлялись в 38,6-42,4% пробах сточных вод животноводческих объектов. Результаты исследования неочищенных и очищенных сточных вод показали, что на очистных сооружениях количество проб с яйцами цестоды в зимний период колебалась от 32,2 ± 0,9% (г. Нальчик) и до 69,6 ± 2,7% в летний период (г. Прохладный). Также установлено, что очищенные сточные воды, сбрасываемые в водоемы, оставались обсемененными яйцами Taeniarhynchussaginatus и являлись поставщиками инвазионного начала в них. Подсчитано, что с каждым литром сбрасываемых стоков в р. Терек (г. Терек) попадает от 13,4 ± 1,0 до 29,2 ± 1,9 яиц цестоды, в р. Баксан (Баксанский район) – от 54,7±2,6 до 77,0±3,4 экз. По расчетам, ежесуточно с очистных сооружений различной производительности в р. Терек (только в черте г. Терек) попадает от 1,6 до 2,8 млн. экз. яиц гельминтов, в р. Баксан (Эльбрусский и Баксанский районы) – от 6,5 до 8,7 млн. экз. яиц, в р. Малка (г. Прохладный) – от 9,6 до 11,8 млн. экз. яиц, в р. Черек (Черекский район) – от 1,4 до 1,8 млн. экз. яиц, в р. Чегем (Чегемский район) – от 2, 94 до 3,70 млн. экз. яиц Taeniarhynchussaginatus.

Как видно, сточные воды городов и районных центров Кабардино-Балкарской Республики, сбрасываемые в водоемы после очистки, остаются значительно обсемененными яйцами Taeniarhynchussaginatus. Это указывает на необходимость изыскания новых технологий их дезинвазии, исключающих возможность попадания инвазионного материала на объекты окружающей среды, и, в первую очередь, в поверхностные водоемы и в почву. Анализ исследований позволил впервые разработать схему циркуляции яиц Taeniarhynchussaginatus на территории Кабардино-Балкарской Республики. Он позволяет определять не только основные пути и факторы передачи возбудителя, но и целенаправленно разрабатывать мероприятия по охране окружающей среды от загрязнения яйцами Taeniarhynchussaginatus и профилактике заражений тениаринхозом населения Кабардино-Балкарской Республики. Основными путями поступления яиц Taeniarhynchussaginatus в почву в **равнинной зоне**Кабардино-Балкарии являются: "вода поверхностных водоемов – почва", "сточные воды – почва", "фекалии людей и животных – почва"; в **предгорной зоне** – "нечистоты – почва", "осадки сточных вод – почва", "ТБО – почва", "фекалии людей и животных – почва"; в **горной зоне** – "фекалии людей – почва", "нечистоты – почва", "фекалии – почва". Для определения начала, продолжительности и окончания сезона массового заражения населения тениаринхозом в условиях Кабардино-Балкарской Республики нами проводились экспериментальные исследования по изучению сроков развития и выживаемости яиц цестоды Taeniarhynchussaginatus в почве. При анализе результатов наблюдений в сопоставлении с почвенно-климатическими особенностями в местах проведения подопытных закладок установлено, что сроки развития и выживаемости яиц в почве (на поверхности и на глубине 20 см) неодинаковы. Это связано, в первую очередь, с разными почвенно-климатическими условиями, с сезоном и глубиной попадания яиц в почву, с загрязнением почвы промышленными отходами. Загрязнение почвы районов горнодобывающей промышленности солями тяжелых металлов (медь, цинк, марганец и т.д.) обуславливает сокращение сроков выживаемости яиц Taeniarhynchussaginatus в почве. Одновременно в исследуемых пробах почвы во всех природно-климатических зонах обнаруживали и деформированные яйца. Приведенные данные дают основание считать, что яйца Taeniarhynchussaginatus подвергаются губительному действию физических и химических факторов. Условия для развития яиц Taeniarhynchussaginatus в почве равнинной зоны создаются во 2-й декаде апреля (температура почвы превышает +13°С); в предгорной зоне – в 1-й декаде мая; в горной зоне – в 3-й декаде мая. Окончание сезона развития яиц Taeniarhynchussaginatus в почве наблюдается в равнинной зоне – в 3-й декаде октября; в предгорной зоне – в 1-й декаде октября; в горной зоне – в 2-й декаде сентября. Оптимальные условия для развития яиц Taeniarhynchussaginatus в почве создаются в июне, июле и августе (при температуре почвы 25-30°С, влажности 80%). Продолжительность массового заражения населения в равнинной зоне составляет 220 сут., в предгорной зоне -207 сут., в горной зоне – 174 сут.

Также экспериментально-расчетным путем с применением формулы Боденгеймераопределены сроки развития яиц Taeniarhynchussaginatus в почве в условиях Кабардино-Балкарской Республики. Исследования показали, что сроки развития яиц цестоды совпадают с результатами, полученными расчетным путем. Установлена сильная обратная корреляционная связь (r=-0,94) между температурой почвы и сроками развития яиц. Выявлено, что в период с начала июня по конец сентября температурный фактор на глубине 5, 10, 15, 20 см почвы был постоянно благоприятным для развития яиц Taeniarhynchussaginatus. В то же время на поверхности почвы в июне, июле, августе яйца подвергаются пагубному действию солнечной инсоляции. В последнее время

территории нефункционирующих ферм часто используются населением местом перегруппировки поголовья крупного рогатого скота перед организацией отгонно-пастбищного содержания, которые представляют потенциальную опасность для заражения животных бовисным цистицеркозом. Изучение сроков выживаемости яиц Taeniarhynchussaginatus в почве на территории нефункционирующих ферм показало, что на их территориях встречаются большее количество жизнеспособных яиц. Это объясняется тем, что в окрестностях таких ферм наблюдается высокая плотность людей, связанных с животноводством, благоприятные условия (низкая солнечная радиация, высокая влажность, механические факторы), которые положительно влияют на сохранение их жизнеспособности. Яйца Taeniarhynchussaginatus устойчивы к факторам окружающей среды, могут длительно оставаться жизнеспособными, что еще раз доказывается выживаемостью вида вопреки самоочистительным процессам почвы.

Санитарно-гельминтологические исследования объектов окружающей среды на территории 3-х животноводческих ферм Терского района показали, что их высокую контаминацию яйцами Taeniarhynchussaginatus. Экстенсивные показатели общей обсемененности проб сельскохозяйственных объектов яйцами цестоды составили: соскобы с кормушек – 60%, соскобы с поилок – 42 соскобы с полов – 78%, соскобы со стен – 32%, почва выгульных двориков – 100%, почва окрестности ферм – 85%. В хозяйствах сильно загрязненной оказалась почва выгульных двориков. С увеличением расстояния ферм от населенных пунктов загрязненность почвы яйцами цестоды снижалась. В неблагополучных по санитарному состоянию животноводческих фермах имеются благоприятные условия для заражения животных инвазионным материалом Taeniarhynchussaginatus.

Нами проведены исследования санитарно-паразитологического состояния снега на территории пригородних поселков г. Нальчик: Кенже, Вольный аул, Шалушка и Белая речка. Пробы снега для исследования на обсемененность яйцами Taeniarhynchussaginatus брали с территорий домовладений в местах содержания крупного рогатого скота, возле туалетов. Из 150 проб снега 62 (41,3%) содержали яйца возбудителя. Наиболее обсемененными оказались пробы снега, взятые с мест содержания домашних животных и возле туалетов. Причиной рассеивания яиц цестоды является также отсутствие канализации в индивидуальных домовладениях.

Результаты исследований показывают на высокий уровень загрязнения почвы, воды в всех природно-климатических зонах Кабардино-Балкарской Республики яйцами Taeniarhynchussaginatus, особенно, в районах традиционного животноводства и в населенных пунктах с большей плотностью населения.

Заключение. Основными путями загрязнения почвы и воды яйцами Taeniarhynchussaginatus в условиях **равнинной зоны**Кабардино-Балкарии являются: "вода поверхностных водоемов – почва", "сточные воды – почва", "фекалии людей – почва"; **предгорной зоны** – "нечистоты – почва", "осадки сточных вод – почва", "ТБО – почва", "фекалии людей – почва"; **горной зоны** – "фекалии людей – почва", "нечистоты – почва".

Литература

1. Козырева, Т.Г. Усовершенствование системы санитарно-гельминтологического надзора за почвой в условиях Московского региона//Эпидемиологические основы разработки единого комплекса оздоровления населения РФ от геогельминтозов/Т.Г. Козырева//Вестник Российской академии медицинских наук.- 2003. - № 2. – С. 68-72.

2. Романенко, Н.А. Методы санитарно-гельминтологических исследований почвы и воды / Н.А. Романенко // Учебное пособие.- Медицина.- 2005. – 190С.

3. Романенко, Н.А. Медико-биологические аспекты профилактики гельминтозов человека / Н.А. Романенко, Г.И. Новосильцев //Вестник Российской академии медицинских наук.- 2005. -№ 3. – С. 86-89.

4. Скрипова, Л.В. Санитарно-паразитологическая оценка сточных вод // Окружающая среда и здоровье: Материалы Международной научно-практической конференции / Л.В. Скрипцов- Пензен. ГМА. – Пенза, 2002. – С. 110-113.

5.Цыбина, Т.Н. Эколого-гельминтологическое описание речного бассейна Костромской области / Т.Н. Цыбина // Экология и безопасность жизнедеятельности: Материалы VIII Междунар. научно-практической конференции. – Курск, 2003. – С.257-260.

MAIN ROUTES OF SOIL AND WATER CONTAMINATION BY EGGS OF TAENIARHYNCHUS SAGINATUS GOEZE, 1782 IN KABARDINO-BALKARIA

ZH.A. ATABIEVA[1]
A.A. BITTIROVA[2]
M.M. SARBASHEVA[2]
M.A. SHIKHALIYEVA[1]
A.M. BITTIROV[1]
M.Z. ZHEKAMUKHOVA[1]
Z.F. MAKSIDOVA[1]
A.M. BITTIROV[1]

[1)]Kabardino-Balkar State Agricultural Academy named after V.M. Kokov, Nalchik

[2)]Kabardino-Balkar State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik

e-mail: bam_58@mail.ru

The main routes of contamination of soil and water Taeniarhynchus saginatus eggs in a flat area of Kabardino-Balkaria are: "surface water – the soil," "waste water – the soil", "human feces – the soil"; foothill zone – "sewage – the soil,"sewage sludge – the soil", "solid waste – the soil", "human feces – soil "; "mountain area – the feces of people – the soil", "sewage – the soil".

Key words: Kabardino-BalkarRepublic, the area, water, soil, vegetation, feces, epidemiology, human, helminth, eggs, Taeniarhynchus saginatus.

УДК 616-036.22 (470.325)

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ТУБЕРКУЛЕЗА НА ТЕРРИТОРИИ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

А.А. БАШКИРЕВ
О.А. ЗЕМЛЯНСКИЙ

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: borki007@mail.ru

Проанализирована многолетняя динамика заболеваемости местного населения, заболеваемости детей и подростков на территории Белгородской области в период с 1992 по 2011 гг., выделены основные этапы развития эпидемического процесса туберкулеза и эпидемиологически неблагополучные территории области.

Проведена сравнительная оценка возрастно-половой и социальной структуры заболеваемости туберкулезом органов дыхания в Белгородской области в период с 2001 по 2011 гг. на фоне относительной стабилизации показателя заболеваемости. Выделены позитивные сдвиги, связанные с улучшением работы по активному выявлению заболевания, и негативные, в значительной мере обусловленные патоморфозом специфического процесса и, в частности, изменениями биологических свойств возбудителя: ростом массивности его выделения и увеличением частоты множественной лекарственной устойчивости.

Изучена современная структура эпидемических очагов туберкулеза и проанализировано участие «сельских очагов» в развитии эпидемического процесса туберкулеза в Белгородской области.

Ключевые слова: эпидемическая ситуация, заболеваемость, туберкулез органов дыхания.

С 2000 года на территории Российской Федерации отмечено ухудшение эпидемической ситуации с туберкулезом, когда был зарегистрирован самый высокий за последнее десятилетие уровень заболеваемости туберкулезом: заболеваемость впервые выявленными формами составляла 90,3 случаев на 100 тысяч населения, а смертность – 20,6 случаев на 100 тысяч населения [2]. Исходя из создавшейся ситуации, в последние годы отечественные фтизиатры подвергли пересмотру и реформированию многие положения программы борьбы с туберкулезом, освобождаясь от неэффективных подходов к оказанию противотуберкулезной помощи населению [1]. Развитие эпидемического процесса на разных территориях происходило с учетом местных условий [5].

Белгородская область — типичный регион Черноземной зоны. Расположенная на границе с густозаселенными промышленными областями восточной Украины, область — наиболее плотно заселена (55,8 человек/кв. км) и урбанизирована (66,6 %) по сравнению с другими областями Черноземья. Ежегодно в область пребывают с различной целью более 30 тысяч иностранных граждан из ближнего и дальнего зарубежья. Велика доля среди них трудовой миграции. В области насчитывается 10 городов и 20 поселков городского типа, большинство из них выполняет функции местных центров. Крупных городов два: многофункциональный областной центр Белгород (353 тыс. человек) и индустриальный центр Старый Оскол (220 тыс. человек). Сформировав вокруг себя небольшие агломерации, они концентрируют более половины всего городского населения области [4].

В связи с вышеизложенным, представляется необходимым углубленное изучение эпидемиологических особенностей распространения туберкулезной инфекции в Белгородской области, что позволит оценить тенденции развития эпидемического процесса.

Цель настоящего исследования является изучение проявлений эпидемического процесса туберкулеза на территории Белгородской области с целью оптимизации эпидемиологического надзора за ним.

Материалы и методы. Использованы данные официальной статистической отчетности (ф. № 8, 33, 30 и др.) и материалы территориальной системы мониторинга за туберкулезом, а также статистические и клинико-эпидемиологические данные ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» г. Белгорода, полученные по результатам кураторской работы в муниципальных образованиях Белгородской области.

Результаты и обсуждение. Проведенный ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости местного населения Белгородской области за период с 1992 по 2011 годы позволил выявить два этапа развития эпидемического процесса туберкулеза. Первый этап охватывает 1992 – 2000 гг. и характеризовался неуклонным ростом показателя заболеваемости, уровень

заболеваемости за этот период увеличился на 95,6%, среднегодовой темп прироста составил 8,9 %. Второй период 2000 – 2011 гг. характеризовался постепенным снижением показателя заболеваемости, уровень заболеваемости снизился на 40,3%, а среднегодовой темп снижения был равен 4,1%. В разрезе районов области можно выделить 3 сельских района из 20 районов, где показатели заболеваемости превышали среднеобластной показатель в 1,5 – 2 раза.

В Белгородской области показатель заболеваемости туберкулезом с выделением M. tuberculosis (далее МБТ +) на протяжении последних 20 лет имел умеренную тенденцию к увеличению, среднегодовой темп прироста составлял 1,9%. В период с 1992 по 2001 год показатель бациллярной заболеваемости увеличился в 1,7 раза и достиг 26,4 случаев на 100 тысяч населения. В последующие годы, до 2008 года включительно, в области продолжался рост заболеваемости туберкулезом с выделением микобактерий, в 2008 году этот показатель достиг максимального уровня 30,9 случаев на 100 тысяч населения. В 2008 – 2011 годах уровень бациллярной заболеваемости имел тенденцию к снижению, среднегодовой темп снижения составил 12,5%. В разрезе административных территорий области наиболее неблагополучными явились 4 сельских района, где показатели бациллярной заболеваемости превышали среднеобластной показатель в 1,5 раза. Высокие показатели бациллярной заболеваемости на этих территориях коррелировали с высокими уровнями общей заболеваемости местного населения.

В Белгородской области в период с 1992 по 2000 гг. на фоне роста заболеваемости туберкулезом местного населения произошло снижение удельного веса больных с МБТ + от общего числа впервые выявленных больных на 11,3% (в 2000 году – на 45,3%). В период снижения показателя заболеваемости 2000 – 2011 года, отмечалось увеличение удельного веса больных с МБТ +, среди впервые выявленных больных на 10,8 % (в 2011 году составил 56,1 %).

В период с 2001 по 2005 гг. уровень охвата населения профилактическими осмотрами снизился на 2,2 %, удельный вес больных, диагностированных при активном выявлении также снизился на 1,1 %, в эти же годы отмечается умеренная тенденция снижения показателя заболеваемости местного населения, среднегодовой темп снижения составил 3,7%. За период с 2005 по 2011 гг. уровень охвата населения профилактическими осмотрами в целом увеличился на 3,8%, а удельный вес больных диагностированных при активном выявлении увеличился на 12,4% и достиг к 2011 г. 71%. По мере улучшения активного выявления больных туберкулезом отмечается снижение показателя заболеваемости, среднегодовой темп снижения составил 4,7%.

По данным литературы удельный вес фиброзно-кавернозного туберкулеза (далее ФКТ) более чем 3% от всех вновь выявленных случаев туберкулеза свидетельствует об эпидемиологическом неблагополучии [3]. В 2011 г. было зарегистрировано 3 случая ФКТ, удельный вес больных с этими формами туберкулеза составил 0,5 %. За последние десять лет удельный вес больных с ФКТ снизился почти в 7 раз, и колебался в отдельные годы от 0,5 % в 2011 г. до 3,4 % в 2001 г.

Одним из наиболее значимых показателей, четко отражающих происходящие изменения в эпидемической ситуации по туберкулезу, является показатель заболеваемости туберкулезом детей. Это обусловлено тем, что дети более чутко, чем остальные группы населения, реагируют на увеличение источников инфекции в окружающей их среде, особенно опасен риск заражения детей при контактах с не выявленными больными активным туберкулезом. До 1995 года заболеваемость туберкулезом детей на территории Белгородской области носила спорадический характер. В период с 1996 по 2000 годы произошло резкое увеличение заболеваемости детей туберкулезом на 105,3% (в 2000 году 11,7 случаев на 100 тысяч детского населения) ежегодный темп роста составил 93,0%. Подъем заболеваемости среди детского населения совпадал с периодом роста заболеваемости туберкулезом среди всего населения. В период с 2000 по 2011 года наблюдалось постепенное снижение показателя заболеваемости детского населения на 35% (в 2011 году 7,6 случаев на 100 тысяч детского населения), ежегодный темп снижения составил 2,0%. В разрезе районов области наиболее неблагополучными являются административные территории 2-х районов, один из которых является крупным индустриальным центром, на данных территориях в период с 1992 по 2011 года отмечается практически ежегодное выявление больных туберкулезом среди детей детей, а уровни заболеваемости превышали среднеобластной показатель в 1,5-2 раза.

Уровень заболеваемости туберкулезом подростков в области был разным в течение анализируемого периода. Низкий уровень показателя заболеваемости подростков был зарегистрирован в 1994 году – 8,8 случаев на 100 тысяч населения подросткового возраста. Наиболее высокие значения показатля заболеваемости зарегистрированы в 2000 году – 27,5 случая на 100 тысяч подросткового населения. В 2011 году заболеваемость подростков составила 9,4 на 100 тысяч подросткового населения. Необходимо отметить, что если рост заболеваемости туберкулезом местного населения в Белгородской области в целом начался с 1992 года, то рост заболеваемости детей начался с 1996 года, а подростков – с 1997 года. Максимальный уровень заболеваемости во всех возрастных группах отмечался в 2000 году. Таким образом, рост заболеваемости детей и подростков следует за заболеваемостью в области в целом с опозданием на 2-3 года. В разрезе районов области наиболее неблагополучными являются те административные территории, где отмечена высокая заболеваемость детского населения.

Охват туберкулинодиагностикой детского населения в области на протяжении изучаемого периода остается высоким, составляя в целом 96,2 %, что отражало количественную сторону выявления туберкулеза среди детей. В период с 2001 по 2011гг. наблюдалось постепенное снижение показателя превичного инфицирования детей, данный показатель колебался от 2,5% в 2001 году, до 1,3% в 2010 году и отражает динамику заболеваемости детей за анализируемый период. Прослеживается выраженная прямая корреляционная связь между общей заболеваемостью туберкулезом населения области и инфицированностью детей во всех возрастных группах: чем выше заболеваемость, тем больше инфицированность.

В период с 2001 по 2011 года наблюдалось постепенное снижение показателя первичного инфицирования подростков, данный показатель имел наибольшее значение в 2001 году – 1,2%, наименьшее в 2010 году 0,1%, со снижением общей заболеваемости туберкулезом населения, происходит уменьшение инфицированности подростков.

С целью выявления возраста максимального риска заболевания туберкулезом была проведена оценка возрастной структуры заболевших туберкулезом. Для этих целей все больные с впервые выявленным туберкулезом были разделены на десять основных возрастных групп: 0-4; 5-6; 7-14; 15-17; 18-24; 25-34; 35-44; 45-54; 55-64; 60 лет и старше. На первом ранговом месте по частоте пораженя туберкулезом находится возрастая группа 35 – 44 лет. Удельный вес данной группы на протяжении изучаемого периода колебался от 26,7% в 2001 году, до 20,2% в 2010 году, в целом за одинадцать лет составил 23,0%. На втором – возрастная группа 25–34 года, удельный вес этой группы на в течение последних 11 лет варьировал от 24,8 % в 2005 году, до 19,9 % в 2010 году, в целом за анализируемый период составил 22,3 %.

Для выявления группы максимального риска заболевания туберкулезом населения в Белгородской области был проведен также анализ распределения впервые выявленных больных туберкулезом по полу. На протяжении всего периода наблюдений среди больных туберкулезом преобладали мужчины, которые составляли в целом 75,7% от общего числа впервые выявленных больных. Однако с 2001 года отмечалось постепенное увеличение удельного веса женщин от общего числа впервые выявленных больных туберкулезом, в 2001 году составил 19,7 %, а в 2011 году – 27,4 %.

Для изучения социальной структуры заболевших туберкулезом все впервые выявленные больные были разделены на четыре основные социальные группы. В группу «неработающие» включены неработающие лица трудоспособного возраста, не входящие в число инвалидов, не зависимо от того, зарегистрированы ли они как безработные или нет. В группу «пенсионеры и инвалиды» включены неработающие инвалиды и лица пенсионного возраста. Работающие лица пенсионного возраста включались в группы «рабочие» и «служащие», в зависимости от профессии. Наибольший удельный вес от числа впервые выявленных больных, составили лица неработающие, трудоспособного возраста, не относящихся к числу инвалидов. Удельный вес этой группы в период с 2001 по 2011 увеличился на 15,5%, (с 42,7% в 2001 году до 58,2% в 2011 году).

Удельный вес пенсионеров и инвалидов колебался от 15,3% до 24,3%, составил в среднем 19,7%, причем максимум приходился на 2004 год (год высокой заболеваемости туберкулезом, уровень заболеваемости местного населения – 61,8 на 100 тысяч населения), а минимум — на 2009 год. Удельный вес рабочих на протяжении за 11 лет составлял 23,3 %.

Удельный вес служащих имел тенденцию к снижению, с 13,9 % в 2001 году до 6,0 % в 2011 году, в среднем за 11 лет был равен 9,6 %.

Одним из проблемных вопросов в области, как и в целом по России, является рост первичной лекарственной устойчивости туберкулеза (далее ТБ-МЛУ), данный показатель в области в 2 и более раз выше, чем в среднем по Центральному федеральному округу. Так, в 2011 году среди впервые выявленных больных у 20,4% были выявлены лекарственно устойчивые штаммы M. Tuberculosis, в динамике с 2006 по 2011 года отмечается увеличение удельного веса больных ТБ-МЛУ на 11,6 %.

На 10 административных территориях из 23-х уровень заболеваемости ТБ-МЛУ превысил среднеобластной показатель в 1,5-2 раза. Наиболее неблагополучными были пять территорий, где удельный вес M. Tuberculosis с множественной лекарственной устойчивостью у впервые выявленных больных составил 30,3%-44,4%. Доля больных ТБ-МЛУ среди всех больных туберкулезом, состоящих на учете с бактериовыделением в 2011 г. составила 55,2 %.

За 2011 год на территории Белгородской области было зарегистрировано 317 очагов туберкулеза с бактериовыделением, что на 23,4 % меньше, чем в 2010 году. Проблемным вопросом в области является высокие уровни заболеваемости сельского населения – 51,5 случаев на 100 тысяч сельского населения, против 41 случая – среди всего населения области за истекший год. В 2011 году впервые выявленный туберкулез был зарегистрирован в 278 населенных пунктах области, из них 46,4% составили сельские поселения, где ежегодно в течение 5 последних лет выявлялись больные туберкулезом, квалифицированные нами как «территории риска». За 2011 г. на территории 50% населенных пунктов являющихся «территориями риска» по заболеваемости туберкуле-

зом, уровень охвата флюорографическими осмотрами населения старше 15 лет составлял 60-70% к общей численности населения старше 15 лет.

Анализ динамики численности сельских очагов показал, что на фоне снижения количества пораженных населенных пунктов (с 384 очагов в 2006г. до 278 -2011г.) происходит концентрация туберкулеза на территории 129 населенных пунктов риска, которые в структуре всех пораженных территорий составляют 46,4%.

Наиболее неблагополучными оказались 8 сельских районов из 20 сельских районов с 15-ю и более семейными очагами. В большинстве случаев показатели высокой заболеваемости заразными формами туберкулеза по указанным восьми территориям коррелирует с низким охватом населения профилактическими осмотрами на туберкулез. Показатели вторичной заболеваемости в этих сельских очагах в 9 раз превышают общий уровень заболеваемости населения.

Выводы. В Белгородской области за 20-летний период наблюдения показатель заболеваемости туберкулеза органов дыхания местного населения остается на высоком уровне, что в значительной мере связано с увеличением удельного веса больных выделяющих M. Tuberculosis; с изменением биологических свойств возбудителя; увеличением частоты множественной лекарственной устойчивости выделенных возбудителей. Высокий удельный вес больных с МЛУ среди впервые выявленных больных, свидетельствует об интенсивной циркуляции возбудителя с множественной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам среди населения.

Динамика заболеваемости среди детей и подростков отражает нестабильную ситуацию по туберкулезу, так как эти группы населения являются наиболее восприимчивым к туберкулезной инфекции.

Установлено, что мужчины болели туберкулезом чаще, чем женщины, в период снижения заболеваемости (2005-2011 гг.) удельный вес женщин от общего числа впервые выявленных больных имел тенденцию к росту. Наибольший удельный вес среди заболевших туберкулезом составляла возрастная группа – 35-44 года. Велико также значение возрастной группы 25-34 года. В структуре больных по социальному признаку наибольший удельный вес приходится на неработающих лиц трудоспособного возраста, необходимо отметить, что в данную группу входят социально дезадаптированные слои населения.

С уменьшением распространенности туберкулеза на территории идет концентрация очагов туберкулезной инфекции в определенных населенных пунктах. Увеличивается удельный вес очагов туберкулеза с МЛУ, в том числе первичной.

Литература

1. Богомолова, Н.Д. Инновационные технологии организации охраны и укрепления здоровья населения. Автореферат диссертации д-ра мед. наук: – Кемерово, 2006. – 29с.

2. Медик, В.А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. / В.А. Медик. – М.: Медицина, 2003. – 512 с.

3. МР 0100/5973-07-34 утв. 11.06.07 «Методика анализа эпидемической ситуации по туберкулезу» с.10-14.

4. Социальный атлас Российских регионов. Белгородская область.- с.20-21.

5. Шеремет, А.В. Развитие эпидемической ситуации по туберкулезу в СЗФО в период 1999-2003 гг. / А.В. Шеремет // Туберкулез, ВИЧ/СПИД, алкоголизм, наркомания. – 2004. – №8. – С. 10-13.

EPIDEMIC PROCESS FEATURES OF TUBERCULOSIS ON THE TERRITORY OF BELGOROD REGION

A.A. BASHKIREV
O.A. ZEMLYANSKIY

Belgorod National Research University

e-mail: borki007@mail.ru

Long-term dynamics of morbidity among local population, children and teenagers morbidity in the territory of the Belgorod region during the period from1992 to 2011 were analyzed and the main stages of epidemic process expansion of tuberculosis and epidemiologically unsuccessful territories of Belgorod region were indicated.

Comparative assessment of age, sexual and social structure of pulmonary tuberculosis morbidity in the territory of the Belgorod region during the period from 2001 to 2011on the background of relative stabilization of morbidity rate was carried out. Positive changes connected with the improvement of work concerning the active disease intelligence and negative changes which were due to a great extend to pathomorphism of specific process and in particular due to biologic properties of causative agent changes: growth of discharge massiveness and increase of multiple drug resistance frequency were marked.

The modern structure of the epidemic focus of tuberculosis was studied and influence of «the rural focuses» on epidemic process expansion of tuberculosis in the Belgorod region was analyzed.

Key words: epidemiology situation, morbidity, respiratory system.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 611.7

ИННОВАЦИИ В ПРИМЕНЕНИИ НАНОСТРУКТУРНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ

Л.А. ПАВЛОВА[1]
А.И. ЩОГОЛЕВ[2]
Т.В. ПАВЛОВА[1]
А.В.НЕСТЕРОВ[1]

[1)] Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2)] Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, г.Москва

e-mail:pavlova@bsu.edu.ru

В последнее десятилетие достижения нанотехнологий находят все более широкое применение в науке и технике. Область применения наноматериалов постоянно расширяется. Это диктует необходимость создания новых моделей взаимодействия в аспекте «современные наноструктурированные материалы – современное научное оборудование». Показаны собственные разработки кластеров в наноиндустрии.

Ключевые слова: нанопродукт, регенерация, имплант.

Расширение применения наноструктурированных материалов в медицине диктует использование новых методов исследования с целью их вирификации. В доступной нам литературе не найдено сформулированных кластеров для изучения современных наноструктурированных материалов. При этом современные условия рыночных отношений диктуют необходимость перехода от научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в области нанотехнологий и наноматериалов к созданию конкурентоспособных продуктов наноиндустрии на региональном и общероссийском рынках [1, 2, 3, 4, 5]. В связи с этим, целью данного исследования явилось обобщение сочетанного опыта применения зондовой, сканирующей микроскопии, а также единовременного микроэлементного анализа для изучения регенерации костной ткани черепа на экспериментальной модели при применении различных видов наноимплантов.

Для эксперимента было взято 140 животных, которые были разделены на 4 группы по 35 особей: ложнооперированные (контрольная группа); крысы, которым был имплантирован композит из нанотитанаGrey с пескоструйной обработкой без покрытия), животные, которым вставлен композит из нанотитанаGrey с пескоструйной обработкой с одним слоем покрытия (композиционный препарат, в состав которого входил желатин и высокомолекулярный декстран), животные, которым имплантирован биокомпозит из нанотитана Grey с пескоструйной обработкой с двумя слоями покрытия (1-желатин, декстран, 2- гидроксиапатит, коллаген, декстран). Проведено макроскопическое описание. Срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, фотографировали в световом микроскопе «Topic-T» Ceti с применением морфометрического анализа. Образцы, обработанные флуоресцентным красителем родамином, фотографировали в флуоресцентном микроскопе "Микмед-6", вариант 119. Для электронной микроскопии пробы фиксировали в стандартном глутаровом фиксаторе, а затем фотографировали и проводили морфометрический анализ с использованием растрового микроскопа FE1 Quanta 200 3D с приставкой для микроэлементного анализа (Na, Mg, Al, S, Fe, C, N, O, P, Ca). Содержание микроэлементов указана в объемных%. При атомно-силовой микроскопии образцы фотографировали и проводили морфометрический анализ на сканирующем зондовом микроскопе Ntegra-Aura с программным обеспечения для построения изображения «NOVA» (НТ-МДТ, Россия) и «ImageAnalysis» (НТ-МДТ, Россия).

Было показано, что к 30 дням наблюдения фиброзная ткань в группах 3 и 4 в виде ободка наблюдалась на импланте. Постепенно (наиболее в группе 4) обнаруживались неравномерной величины поля хрящевой ткани, которые переходили в сеть костных трабекул. Балки расположены хаотично, и они вытесняли хрящевую ткань. Наиболее четко этот процесс прослеживался к 6 неделям экспозиции, особенно при наличии биокомпозитов (рис.1). Вновь образованная ткань снаружи начинала покрываться надкостницей, которая была хорошо контурирована и утолщена. Остеобласты клеточного слоя лежали преимущественно однорядно, последовательно, без больших промежутков между клетками. Компактное вещество костной ткани матриксовой кости имело обычное строение. Поверхность над имплантом к 9 неделям была заполнена костной тканью. Граница между старой и новообразованной костью визуализировалась только под микроскопом. Определялась компактная кость с грубоволокнистыми костными трабекулами, фрагменты пластинчатой кости. Отмечено формирование зрелой пластинчатой из губчатой кости. Выявлены новообразованные остеоны.

Расстояние между центром импланта и вновь образованной тканью через 9 недель в опытных группах составляло: 450,09±28,7, 380,12±20,08, 300,02±9,98 μm. К 12 неделям оно соответственно уменьшалось, особенно в группе 4, до 187,69±28,24, 150,08±19,87, 98,84±8,9 μm соответственно. При экспозиции 9 недель при ультрамикроскопическом изучении определено соединение имплантата с костью. Толщина вновь образованной ткани над центом композита составляла при 9 недельной экспозиции: 497,08±29,51, 687,0±20,03, 905,0±9,62 μm; при 12 недельной – 1167,0±29,1, 1284,0±19,92, 1396,0±8,34, которая прогрессировала к дальнейшим срокам (рис. 2).При экспозиции 9 недель определено соединение имплантата с костью. Наблюдалось формирование Гаверсовых каналов. Был выявлен активный остеогенез, наличие остеогенных клеток – остеобластов. Выявлены процессы реваскуляризациии в виде отдельных эндотелиоцитов в сети коллагеновых волокон. Центры кальцификации новообразованных костных трабекул в эндостальной части появлялись через 7 суток с момента операции и особенно были развиты к 14 суткам, что подтверждалось с помощью микро- и макроэлементного анализа и люминесцентной микроскопии.

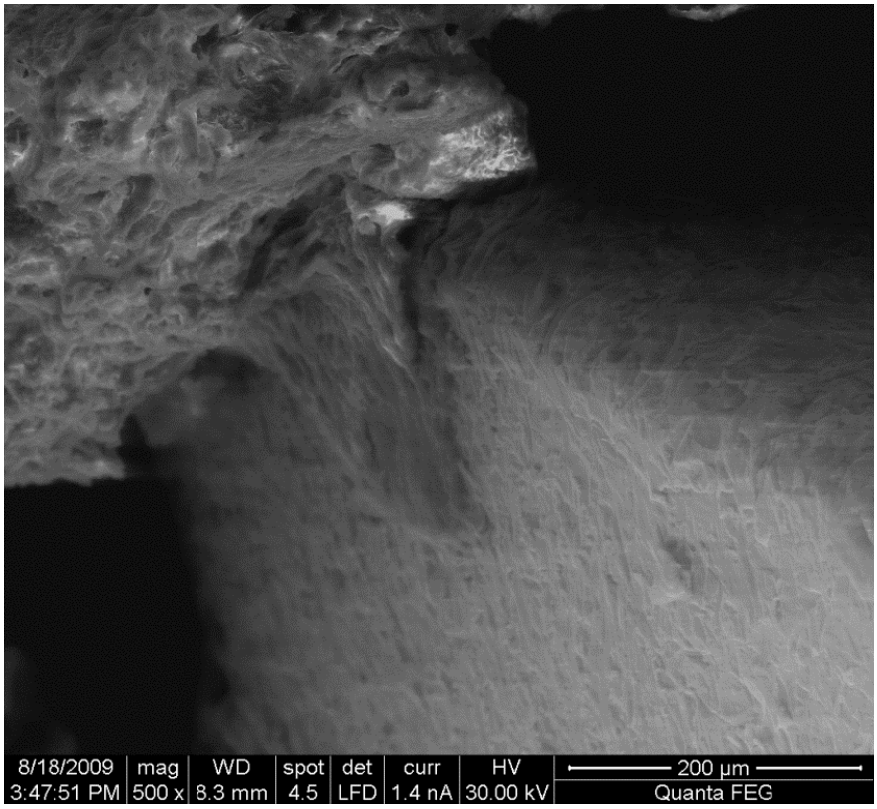


Рис. 1. Фрагмент костной ткани черепа крысы (теменная область) с композитом из нанотитанаGrey с обработкой методом микродугового оксидирования с двумя слоями покрытия: 1- желатин, декстран, 2- гидроксиапатит, коллаген, декстрана, с добавлением костных морфогенетических белков. 6 недельной экспозиции. Скол ткани.
Биокомпозит частично окружен слоем формирующейся костной ткани.
Растровая электронная микроскопия. Ув.х 500

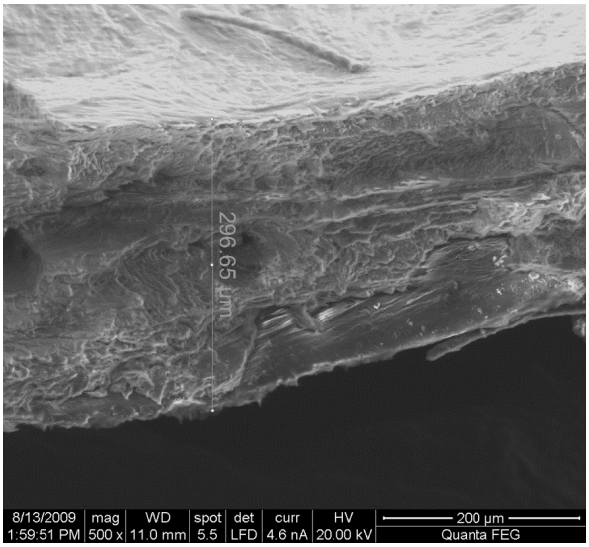


Рис. 2. Фрагмент костной ткани черепа крысы (теменная область) с композитом из нанотитанаGrey с обработкой методом микродугового оксидирования с двумя слоями покрытия: 1- желатин, декстран, 2- гидроксиапатит, коллаген, декстрана, с добавлением костных морфогенетических белков. 12 недельной экспозиции. Скол ткани. Фрагмент сформировавшейся костной ткани, покрытый надкостницей. Растровая электронная микроскопия. Ув.х 500

При изучении микроэлементного состав было показано, что к 14 дням прогрессивно увеличивается содержание натрия в группах 3 (1,01±0,01) и 4 (2,33±0,01). Содержание магния также максимально в 4-й группе (9,69±0,02 об%). Помимо этого, здесь отмечено максимальное количество фосфора (36,97±0,09), кальция (30,35±0,08 об%).

На сроке экспозиции 6 недель кальцификация по-прежнему наблюдалась преимущественно в 3-й группе (470,63±1,18), при 123,95±0,31 в 1-й и114,5±0,29 – во 2. Увеличение содержания натрия во 2 (1,65±0,01) и 3 (3,49±0,01) группах. Появляется железо (4,07±0,01) (3,46±0,01) (3,04±0,01). Содержание фосфора в 3 группе также – максимально и составляло 266,16±0,67. Содержание натрия прогрессивно возрастало, особенно при покрытии биокомпозитом: 12 недель 7,52±0,02. То же самое отмечено по концентрации магния: 24,81±0,06. Отмечалось значительное увеличение кальция: 966,46±2,42 об%.

Таблица 1

Микроэлементы ткани черепа на сроке 12 недель погрешность измерений ±0,2-0,25% по концентрации

Element	Матриксовая кость 12 недель об%	ПСО без покрытия 12 нед. об%	ПСО 1 слой 12 нед об%	ПСО 2 слоя 12 нед об%
NaK	0,46±0,01	1,17±0,01*	4,13±0,01*	7,52±0,02*
MgK	5,08±0,01	7,04±0,02*	15,08±0,04*	24,81±0,06*
AlK	11,57±0,03	0	0	0
S K	24,56±0,06	13,57±0,03*	9,61±0,02*	6,49±0,02*
FeK	2,91±0,01	p>0,053,17±0,01	8,74±0,02*	14,16±0,04*
p>0,05				

Итак, наличие покрытия из коллаген-гидроксиаппатитно-декстранового соединения увеличивает скорость процессов регенерации за счет создания депо ионов кальция, фосфора и выполняет опорную функцию для вновь образованной ткани за счет коллаген-декстранового компонента. Продолжительность фазы энхондрального окостенения уменьшается от группы с использованием нанотитана к группе с использованием нанобиокомпозитов. Увеличение концентрации кальция, фосфора, натрия, магния во вновь образованной ткани на сроке 12 недель по сравнению с матриксовой костью свидетельствует об активных регенераторных процессах в зоне регенерации.

Таким образом, показано высокоинформативное применение зондовой и растровой электронной микроскопии для изучения наноструктур и нанопродуктов при репаративных процессах.

Литература

1. Козырева, Т.Г. Усовершенствование системы санитарно-гельминтологического надзора за почвой в условиях Московского региона//Эпидемиологические основы разработки единого комплекса оздоровления населения РФ от геогельминтозов/Т.Г. Козырева//Вестник Российской академии медицинских наук. – 2003. – № 2. – С. 68-72.

2. Романенко,Н.А. Методы санитарно-гельминтологических исследований почвы и воды / Н.А. Романенко // Учебное пособие.- Медицина.- 2005. – 190С.

3. Романенко, Н.А. Медико-биологические аспекты профилактики гельминтозов человека / Н.А. Романенко, Г.И. Новосильцев //Вестник Российской академии медицинских наук. – 2005. – № 3. – С. 86-89.

4. Скрипова, Л.В. Санитарно-паразитологическая оценка сточных вод // Окружающая среда и здоровье: Материалы Международной научно-практической конференции / Л.В. Скрипцов- Пензен. ГМА. – Пенза, 2002. – С. 110-113.

5.Цыбина, Т.Н. Эколого-гельминтологическое описание речного бассейна Костромской области / Т.Н. Цыбина // Экология и безопасность жизнедеятельности: Материалы VIII Междунар. научно-практической конференции. – Курск, 2003. – С.257-260.

INNOVATION IN THE USE OF NANOSTRUCTURAL METHODS TO STUDY REGENERATION

L.A. PAVLOVA[1]
A.I. SCHOGOLEV[2]
T.V. PAVLOVA[1]
A.V. NESTEROV[1]

[1)] Belgorod National Research University

[2)] Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a V.I. Kulakov

e-mail:pavlova@bsu.edu.ru

In the past decade, nanotechnology achievements are becoming more widely used in science and technology. Scope of nanomaterials is constantly expanding. This necessitates the creation of new models of cooperation in the aspect: the modern nanostructured materials – modern scientific equipment. It is shown that the development of their own clusters in nanotechnology.

Key words: nanostructure materials, regeneration, implant.

УДК 611.7

ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ТРАВМЫ

Л.А. ПАВЛОВА
Т.В. ПАВЛОВА
А.В. НЕСТЕРОВ
Д.А. КОЛЕСНИКОВ

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: nesterov_a@bsu.edu.ru

К 9 неделям в черепе экспериментальных животных выявлено постепенное заполнение дефекта сначала грубоволокнистой, а затем и молодой костной тканью от периферии к центру. Постепенно здесь формируются кровеносные сосуды. При использовании люминесцентной микроскопии выявлено интенсивное окрашивание преимущественно по краю кости в месте оперативного вмешательства, а также в формирующихся волокнах в зоне дефекта костной ткани, что свидетельствует о скоплении кальция.

Ключевые слова: регенерация, импланты, череп.

Проблемы, приводящие к нарушению целостности костной ткани черепа, сложны и многообразны. Одно из первых мест в этом вопросе занимает травматизм [1, 2, 5, 9]. Необходимость оперативных вмешательств по поводу новообразований головного мозга по-прежнему остается актуальной. Ежегодно в мире 1 из 5000 человек заболевает опухолью головного мозга. Особое значение в последнее десятилетие приобрели операции по поводу сосудистой патологии. По данным Всемирной федерации неврологических обществ, ежегодно в мире регистрируется не менее 15 млн. инсультов. Современные подходы к лечению инсультов диктуют также необходимость хирургических вмешательств [7, 8]. При этом, особенности регенерации костной ткани черепа изучены недостаточно [3, 4, 6]. В связи с этим, целью нашего исследования явилось изучение регенерации ткани черепа после операционной травмы.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен на 30 крысах-самцах линии "Вистар" массой 200-250 грамм из питомника РАМН «Столбовая» Московской области. Все процедуры содержания животных, проведения манипуляций и тестирования полученных данных проводились в соответствии со стандартами ISO 10993-1-2003 и ГОСТ Р ИСО 10993.2-2006.

Для вводного наркоза использовался диэтиловый эфир. Производилась трефинация черепа в середине теменной кости. Изучение регенерации костной ткани проводилось через 1, 2, 4, 9 недель.

При аутопсии было проведено макроскопическое описание и фотографирование. Для исследования методом световой микроскопии срезы с парафиновых блоков окрашивали гематоксолином и эозином, исследовались и фотографировались в световом микроскопе «Topic-T» Ceti.Для растровой электронной микроскопии пробы фиксировали в стандартном глутаральдегидовом буфере. Затем просматривали в растровом микроскопе «FE1 Quanta 200 3D». Элементный анализ макро- и микроэлементов (углерода, кислорода, фосфора, кальция, азота, натрия, магния, железа, алюминия и серы) был сделан с использованием детектора для регистрации спектров характеристического рентгеновского излучения фирмы EPAX. Детекторы интегрированы с растровым электронным микроскопом «Quanta 600 FEG». Для изучения регенераторных особенностей костной ткани выбран флюоресцентный краситель – родамин. Обработка препаратов производилась на микроскопе "Микмед-6" вариант 11.Зондовая сканирующая микроскопия проведена на сканирующем зондовом микроскопе на приборе «Ntegra-Aura».

Результаты исследования. К седьмым суткам макроскопическая картина имела следующие характеристики. У всех экспериментальных животных послеоперационная рана заживала путем первичного натяжения, незначительно выраженная воспалительная реакция, проявляющаяся в виде умеренно выраженной гиперемии тканей вокруг послеоперационного рубца.При изучении участка костной ткани после оперативного вмешательства без внедрения импланта было выявлено, что края раны гиперемированы, выступают над поверхностью интактной теменной кости на 0,1-0,15 мм отечны, местами определяются незначительные фрагменты лизированной костной ткани. Перифокально дефекту, в пределах здоровой кости начинает интенсивно формироваться незрелая грануляционная ткань.

Через 2 недели с момента операции определялся дефект костной ткани в месте проведенного вмешательства. Трефинационное окно незначительно увеличилось в размере за счет лизиса отдельных фрагментов аутокости. Дно послеоперационного дефекта выстлано "сочными" грануляциями. На границе между вновь формирующейся костной тканью наблюдаем грубоволокнистую соединительную ткань.

Таблица 1

Особенности регенерации костной ткани в контрольной группе животных при различных сроках экспозиции (1-9 недель)

Показатели	Экспозиция			
	1 неделя	2 недели	4 недели	9 недель
Ширина ободка демаркационная зоны воспаления (мм)	1,3±0,4	1,5±0,23	1,0±0,11	-
Высота вновь образованной ткани над поверхностью кости черепа (мм)	0,15±0,28	0,9±0,21*	1,2±0,15*	0,9±0,07*
Диаметр послеоперационного дефекта (мм)	5,1±0,3	5,3±0,15	3,7±0,1*	2,5±0,05*
p>0,05				

Через 4 недели после оперативного вмешательства участок дефекта заполнен более чем на 22±2%.Через 9 недель экспозиции дефект костной ткани заполнен на 49±2%. Пальпаторно вновь образованная ткань по периферии дефекта плотная, незначительно выступает над поверхностью интактной кости, слегка гиперемирована.

Демаркационная зона воспаления уменьшалась от 1 до 4 недель, а к 9 неделям полностью отсутствовала. Высота вновь образованной ткани над поверхностью кости черепа возрастала от 1 недели 0,15±0,28 к 4 – 1,2±0,15. Диаметр послеоперационного дефекта достоверно уменьшался к 4 неделе (3,7±0,1) по сравнению с первой неделей (5,1±0,3).

Через неделю после операции в зоне операции костной ткани определяются незначительные некротизированные участки. Присутствуют скопления как лимфоидных клеток, так и эритроцитов. Определяются нити фибрина. Гаверсовы каналы в костной ткани полнокровны. Однако при этом начинает формироваться грануляционная ткань. К четырем неделям содержание лимфоидных элементов уменьшается. Наблюдаются лишь очаговые скопления эритроцитов. Отсутствуют некротизированные участки. Полнокровие по-прежнему сохраняется. Продолжает формироваться грануляционная ткань. Наряду с нею формируется каркас из эластичных и коллагеновых волокон, который постепенно заполняет костный дефект.

Через 9 недель была выявлена крайне неоднородная ткань, основу которой составляла, как грубоволокнистая, хорошо сформированные волокна коллагена с формирующимся кровеносным руслом. Такая ткань больше была выражена на участках со здоровой тканью, где фрагментарно наблюдалась юная, плохо сформировавшаяся костная ткань не содержащая сосудов. Помимо грубоволокнистой соединительной ткани в отдельных участках еще сохранились фрагменты аргирофильных волокон. В центральной части вновь формирующейся мезенхимальной ткани наблюдались островки остеогенеза.

При использовании люминесцентной микроскопии выявлены следующие особенности. Так, наиболее интенсивное окрашивание наблюдалось по краю кости вместе оперативного вмешательства. Помимо этого, положительная реакция была выявлена в участке вновь образованной мезенхимальной ткани в непосредственной близости от матриксовой кости. Кроме того, такая же реакция была выражена в формирующихся волокнах в зоне дефекта костной ткани. В меньшей степени окрашивание можно было наблюдать по периферии волокон (рис.1).

При электронномикроскопическом исследовании нами была выявлена следующая картина. Так, к первой неделе после операции в непосредственной близости от костной ткани наблюдались скопления эритроцитов и отдельных клеток лимфоидного ряда. Выявлены отдельные, хотя и незначительные, фрагменты ткани с явлениями деструкции. Хорошо просматривались фибробласты и начинающие формироваться вокруг них коллагеновые волокна.

Через месяц после операции картина уже значительно менялась. Так, края дефекта были сглаженными. Вокруг был сформирован плотный слой фиброзной ткани с хорошо просматривающимися фибробластами и фиброцитами. Слой этот был неодинаковым по ширине и высоте. В Гаверсовых каналах по-прежнему выявлялось полнокровие.

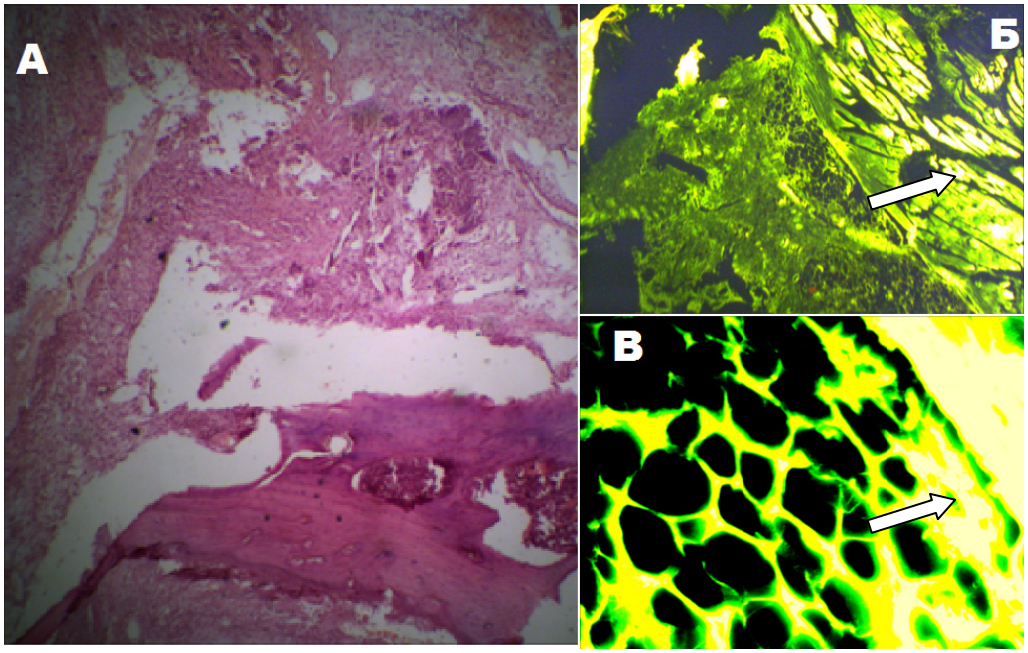


Рис. 1. Фрагмент костной ткани черепа крысы (теменная область). . 7 дней экспозиции.
Наиболее интенсивное окрашивание наблюдается по люминарному краю матриксовой кости в грануляционной ткани и вновь образованных коллагеновых волокнах (указаны стрелкой).
Люминисцентная микроскопия. Окраска родаминовым красным. Рис.А световая микроскопия,
Рис. В (Ув. Х400) фрагмент Рис. Б (Ув.х 120)-ультрафиолетовый спектр с зеленым светофильтром

При изучении формирующейся костной ткани к 9 неделям выявлено постепенное, от периферии заполнение дефекта сначала грубоволокнистой, а затем и молодой костной тканью. Отмечено формирование кровеносных сосудов. При ее кроссекшине мы наблюдали преимущественно грубоволокнистую ткань с отдельными сосудами, толщиной до 400 – 500 μm, плотно соединенную с костями черепа (рис.2).

При изучении формирующейся костной ткани, прилежащей к твердой мозговой оболочке, видно, что ткань лучше структурирована, чем в других участках, с хорошо сформировавшимися сосудами, содержит преимущественно грубоволокнистые волокна и участки молодой костной ткани.

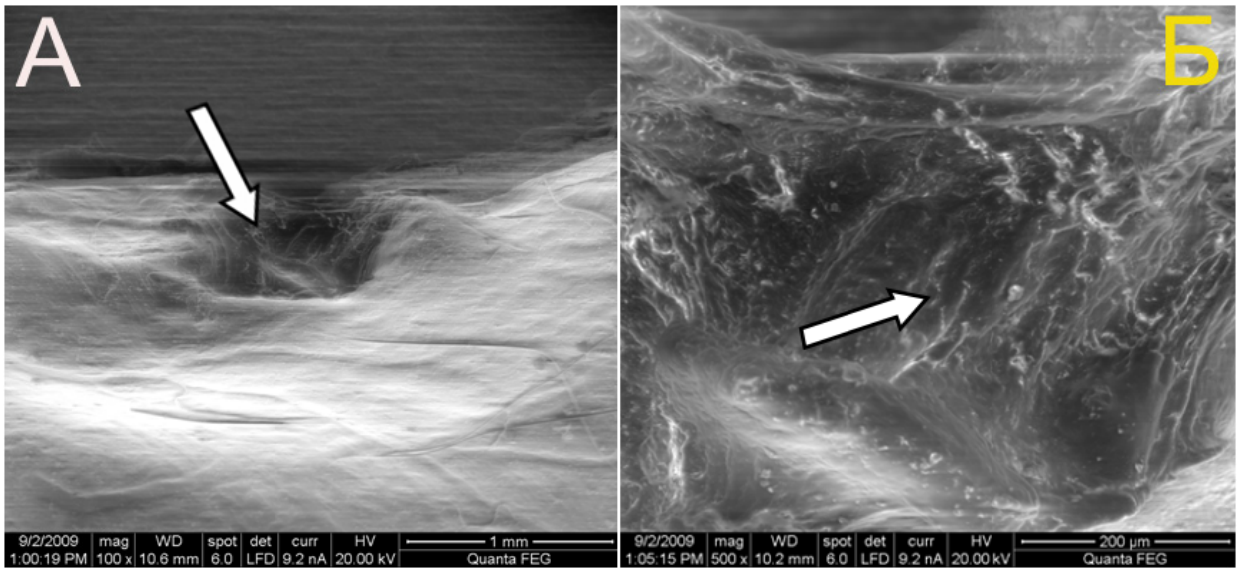


Рис. 2. Фрагмент костной ткани черепа крысы (теменная область). Экспозиция 9 недели с момента операции.
Рис.А. Ткань имеет неровную поверхность. На поверхности вновь образованной ткани определяются дефекты размерами 0,5 – 1 mm, глубиной 0,2 – 0,4 mm (указаны стрелкой).Ув. х 100.
Рис.Б. фрагмент рис.А. Грубоволокнистая ткань с отдельными сосудами (указано стрелкой).Ув. х 500. РЭМ

Таким образом, показано, что диаметр послеоперационного дефекта: через 1 неделю составил 5,1±0,3, не изменившись с момента операции, к концу 2-ой недели – 5,3±0,15, 4-я неделя – 3,7±0,1, 9 – 2,5±0,05 мм. Ширина ободка демаркационной зоны составила соответственно: 1,3±0,4, (1 неделя), 1,5±0,23(2), 1,0±0,1 (3) мм. Высота вновь образованной ткани над поверхностью черепа: 0,15±0,28 (1 неделя), 0,9±0,21(2), 1,2±0,15 (4), 0,9±0,07 (9) мм.

Через неделю с момента вмешательства в зоне операции определяются незначительные некротизированные участки костной ткани, скопления лимфоидных клеток, эритроцитов, нитей фибрина. Альтеративные и воспалительные процессы исчезают между 4-мя и 6-ю неделями. К концу 1-й недели начинает формироваться грануляционная ткань. К 4-м неделям наряду с нею формируется каркас из эластичных и коллагеновых волокон, который постепенно заполняет костный дефект. К 9 неделям выявлено постепенное заполнение дефекта сначала грубоволокнистой, а затем и молодой костной тканью от периферии к центру. Постепенно здесь формируются кровеносные сосуды. При ее кроссекшине мы наблюдали преимущественно грубоволокнистую ткань с отдельными сосудами, толщиной до 400 – 500 μm, плотно соединенную с матриксовой костью.

При использовании люминесцентной микроскопии выявлено интенсивное окрашивание преимущественно по краю кости в месте оперативного вмешательства, а также в формирующихся волокнах в зоне дефекта костной ткани, что свидетельствует о скоплении кальция. В меньшей степени окрашивание можно было наблюдать по периферии волокон.

Литература

1. Касумов, Р.Д. Современное состояние проблемы хирургического лечения посттравматических дефектов черепа / Р.Д. Касумов, Ж.С. Жанайдаров, П.В. Красношлык // Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова. – ТОМ 4. – С. 491-495. – 2006.
2. Павлова, Л.А. Анализ структуры тяжелой черепно-мозговой травмы, тактики оперативного вмешательства и вариантов выполнения краниопластики. /Л.А. Павлова, А.В. Нестеров, Е.Н. Бокова, О.Н. Немыкин, Т.В. Павлова// Фундаментальные исследования № 10. – 2009. – С. 25-27.
3. Павлова, Л.А. Характеристика репаративных процессов при применении биокомпозитов, содержащих BMP-2 на основе имплантов из наноструктурированного титана на ранних стадиях регенерации. / Л.А. Павлова, В.В. Кривецкий, А.В. Нестеров, Т.В. Павлова// Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – Т. 9.-№ 1. – 2010. – С. 200-203.
4. Павлова, Т.В. Особенности черепно-мозговой травмы у пациентов пожилого возраста и способы ее коррекции (клинико-экспериментальное исследование). / Т.В. Павлова, А.В. Нестеров, Л.А. Павлова, М.Г. Жерновой //Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича № 2.-2010. – С.51-52.
5. Павлова, Т.В. Черепно-мозговая травма у пациентов пожилого возраста и способы ее коррекции (клинико-экспериментальное исследование). / Т.В. Павлова, А.В. Нестеров, Л.А. Павлова, М.Г. Жерновой //Научные ведомости БелГУ № 22 (93). – 2010. – Выпуск 12/1. – С.78-82.
6. Рыбаков, П.А. Костная пластика с использованием лиофилизированного губчатого аллотрансплаитата. Результаты лечения с применением имплантатов системы «Конмет» и «Semados» / П.А. Рыбаков, С.В. Минеев // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2007. – № 3/4. – С 48-54.
7. Чехонацкий, А.А. Современные вопросы консервативного и хирургического лечения нарушений мозгового кровообращени / А.А. Чехонацкий, З.А. Суслина, С.Л. Тимербаева и др.//"Ремедиум Приволжье" – № 9. – 2009.
8. Bogousslavsky, J. The global stroke initiative, setting the context with the International Stroke Society. J Neurol Sciences. 2005. V. 238. Supp l.1. IS. 166.
9. Pavlova, T.V. Craniocereberal trauma: structure, tactics of operative intervention (clinical and experimental research)/T.V. Pavlova, L.A. Pavlova, E.N. Bokova, I.A. Pavlov, O.N. Nemikin, A.V. Nesterov//European Journal Of Natural History.- №4.- 2010.-P 4-7.

CHARACTERISTICS OF BONE REGENERATION INCASE OF INJURY

L.A. PAVLOVA
T.V. PAVLOVA
A.V. NESTEROV
D.A. KOLESNIKOV

Belgorod National Research University

e-mail: nesterov_a@bsu.edu.ru

By 9 weeks in the skull of experimental animals showed a gradual filling of the defect initially by coarse-fibered, and then the young bone tissue from the periphery to the center. Gradually blood vessels were formed there. By using of fluorescent microscopy an intense staining mainly along the edge of the bone at the site of surgery were revealed, as well as in the forming fibers in the bone defect, indicating accumulation of calcium.

Key words: regeneration, implants, skull.

УДК 616.12-008.3:616.153.915

ВЛИЯНИЕ ЛОВАСТАТИНА И ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

А.А.УСАНОВА
А.В.ЗОРЬКИНА
С.В.ТУЖИЛКИНА
О.Е.ЗАУРАЛОВ

Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарева

e-mail: wind-lina@mail.ru

В статье представлены данные о влиянии отмены ловастатина на показатели липидного обмена и вариабельности сердечного ритма при моделировании сочетания гипергликемии и дислипидемии. Продемонстрирована возможность профилактики снижения вариабельности сердечного ритма и предотвращения метаболического дисбаланса путем использования комбинации ловастатина и производных 3-оксипиридина (этилметилгидроксипиридина сукцинат, этилметилгидроксипиридина малат) перед отменой ловастатина в условиях сочетанных метаболических нарушений.

Ключевые слова: отмена ловастатина, сочетанные метаболические нарушения, вариабельность сердечного ритма.

Вегетативные расстройства – одна из актуальных проблем современной медицины. Научные исследования, выполненные за последние годы,выявили связь междупредрасположенностью к летальным аритмиям и вегетативным дисбалансом, проявляющимся повышением симпатической или понижением парасимпатической активности [1, 2, 3].Отклонения, возникающие в симпатических и парасимпатических регулирующих системах сердца, как правило, предшествуют клиническим проявлениям: гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям и, следовательно, являются наиболее ранними признакаминарушения адаптационных резервов организма и прогностическими признаками неблагополучия обследуемого.

Вариабельность ритма сердца (ВРС) является независимым критерием прогноза у кардиологических больных, позволяющим оценить вероятность развития потенциально опасных аритмий и внезапной сердечной смерти.У больных с метаболическим синдромом обнаруживается связь с изменениями ВРС и внезапной смертью [4]. Коррекция факторов риска развития нарушений сердечного ритма является сложной задачей, при решении которой необходимо учитывать многофакторность патологического процесса.

Следует отметить, что в России очень остро стоит проблема низкой комплаентности при проведении гиполипидемической терапии [5].Так, на протяжении двух лет только около 40 % пациентов с ИБС и острым коронарным синдромом постоянно принимают статины [6].И хотя считается, что у больных с ИБС и стабильной стенокардией внезапное прекращение приема статинов не сопровождается повышением риска развития нежелательных событий в отличие от больных с острым коронарным синдромом или острым ишемическим инсультом, где это не допустимо, так как возрастает риск развития внезапной смерти и тромботических осложнений [7], однако влияние их отмены на факторы риска развития нарушений сердечного ритма, особенно в условиях сочетанных нарушений углеводного и липидного обмена, недостаточно изучены.

Целью работы явилось изучение вариабельности сердечного ритма на фоне введения и отмены ловастатина или его комбинаций с производными 3-оксипиридина в условиях моделирования сочетанных метаболических нарушений.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на нелинейных белых половозрелых крысах обоего пола весом 200-250 *г*, содержащихся в стандартных условиях вивария ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» с соблюдением Правил проведения работ на экспериментальных животных.

Сочетанные нарушения липидного и углеводного обмена воспроизводились при моделировании аллоксан-холестериновой дислипидемии (АХД) путём однократного в\б введения аллоксана (135 мг/кг) и последующего ежедневного введения масляной суспензии холестерина (40 мг/кг) внутрижелудочно зондовым способом в течение 40 суток. Контрольную группу составили 16 животных. Животные всех опытных групп получали ловастатин 3,5 мг/кг внутрижелудочно зондовым способом с 21-х по 30-е сутки эксперимента. Дозу ловастатина определяли с учётом межвидового переноса доз. Животные 1-й опытной группы (п=16) получали только ловастатин, 2-й опытной группы (п=16) дополнительно получали этилметилгидроксипиридина сукцинат, обладающий антиоксидантными, мембранопротективными и липидрегулирующими свойствами, в дозе 5 мг/кг в/м. В работе использовался Мексидол 5% раствор в ампулах по 2 мл производства ООО МЦ «Эллара». Животные 3-й опытной группы (п=13) дополнительно получали этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) в условно изотоксичной дозе 5 мг/кг в/м. Препарат исполь-

зовался в виде субстанций, предоставленной Всероссийским научным центром по безопасности биологически активных веществ. Исследуемые препараты вводились с 21-х по 30-е сутки эксперимента животным соответствующих опытных групп.

Через 40 суток эксперимента осуществлялась регистрация ЭКГ с помощью игольчатых электродов на одноканальном электрокардиографе ЭК1Т-03М2. Оценивали динамику вариабельности сердечного ритма по следующим показателям: Mean (мс) – среднее значение всех RR интервалов в выборке; SDNN (мс) – стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов, интегральный показатель отражающий смещение вегетативного баланса, но не свидетельствующий о влиянии каждого из отделов ВНС; SDSD (мс) – стандартное отклонение разностей соседних RR интервалов; Rmssd (мс) – квадратный корень средних квадратов разницы между смежными интервалами – показатель активности парасимпатического отдела ВНС. Мо (мс) – мода – значение RR интервала в максимальном разряде гистограммы– с физиологической точки зрения характеризует гуморальный канал регуляции; АМо (%) – амплитуда моды – процентное содержание кардиоинтервалов в максимальном разряде гистограммы по отношению ко всей выборке – отражает меру мобилизирующего влияния симпатического отдела ВНС; ΔX (мс) – разница между максимальным и минимальным значениями интервала RR в гистограмме– отражает активность парасимпатического отдела ВНС; ИВР – индекс вегетативного равновесия (ИВР=АМо/ΔX) – указывает на соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов при сдвиге баланса в сторону преобладания парасимпатической активности показатель уменьшается, при сдвиге в сторону преобладания симпатических влияний – возрастает; ИН (мс) – индекс напряжения (ИН=Amo/2(Mo·ΔX), отражающий степень централизации управления сердечным ритмом; ВПР (мс) – вегетативный показатель ритма (ВПР=1/(Mo·ΔX)), позволяющий судить о парасимпатических сдвигах вегетативного баланса. Чем меньше ВПР, тем больше вегетативный баланс смещен в сторону парасимпатической активности.

Выведение животных из опыта осуществляли гильотинным способом после предварительного введения этаминала-натрия в дозе 50мг/кг внутрибрюшинно.

По окончании эксперимента в сыворотке крови определяли содержание глюкозы на глюкометре AccensiaEntrust (Фирма «Bayercorporation», США). Исследование липидного спектра сыворотки крови проводили на полуавтоматическом анализаторе фирмы «HospitexScreenmasterplus» Швейцария». Уровень общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов CHOLESTEROL «E–D», TRIGLYCERIDES «E-D»; содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХсЛПВП) – с использованием наборов реагентов (HDL–CHOLESTEROL «FL–E»). Рассчитывали индекс атерогенности (ИА=(ОХ-ХсЛПВП)/ХсЛПВП)) и содержание холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХсЛПОНП=ОХ-ХсЛПВП-ТГ/2,2).

Результаты экспериментов обрабатывали методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы Exel путем расчёта средних арифметических (М) и ошибок средних (±m). Достоверность различий (р) между сравниваемыми вариационными рядами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. В качестве границы статистической значимости принимали $p<0,05$.

Результаты. В условиях моделирования АХД у животных контрольной серии наблюдался рост содержания ОХ на 90% (с 0,97±0,08 до 1,84±0,06 ммоль/л, $p<0,001$), уровня ТГ – в 2,8 раза ($p<0,05$), ХсЛПНП – в 2,2 раза (с 0,40±0,04 до 0,89±0,08ммоль/л, $p<0,01$), ХсЛПОНП – в 2,6 раза (с 0,11±0,03 до 0,29±0,03 ммоль/л, $p<0,05$). Содержание ХсЛПВП снижалось на 54% (с 0,84±0,05 до 0,39±0,05 ммоль/л, $p<0,01$). При этом наблюдалось резкое увеличение ИА (с 0,15±0,06 до 3,98±0,79, $p<0,05$). Уровень глюкозы в плазме крови возрастал в 3,9 раза с 6,74±0,22 до 26,00± 0,70 ммоль/л, $p<0,001$).

Развитие метаболических нарушений сопровождалось уже к 30 суткам эксперимента уменьшением результирующих показателей вариабельности сердечного ритма: SDNN – на 41%, SDSD – на 21%, Rmssd – на 19%. При этом регистрировалось снижении ΔX на 13%. К 40-м суткам эксперимента показатели вариабельности сердечного ритма сохранялись на уровне данных на 30-е сутки: SDNN составил 60%, SDSD – 77%, Rmssd – 90% от соответствующих данных интактной группы. Величина ΔX составила 86% от данных интактных животных. Но при этом, по сравнению с предыдущим сроком исследования, наблюдался рост Amo на 50%, что привело к дальнейшему прогрессирующему вегетативному дисбалансу, отражающемуся в росте ИВР на 54%, ПАПР – на 21%, ИН – на 55% по сравнению с показателями интактной группы.

На фоне применения ловастатина в условиях моделирования сочетанных метаболических нарушений наблюдалось достоверное снижение проатерогенных фракций липопротеидов и расчетного индека атерогенности. В отличие от показателей контрольной группы на 30 суток моделирования АХД, курсовое введение ловастатина позволило предотвратить снижение величины ос-

новных показателей вариабельности сердечного ритма: Rmssd, SDNN и SDSD по сравнению с интактной группой (рис.1).

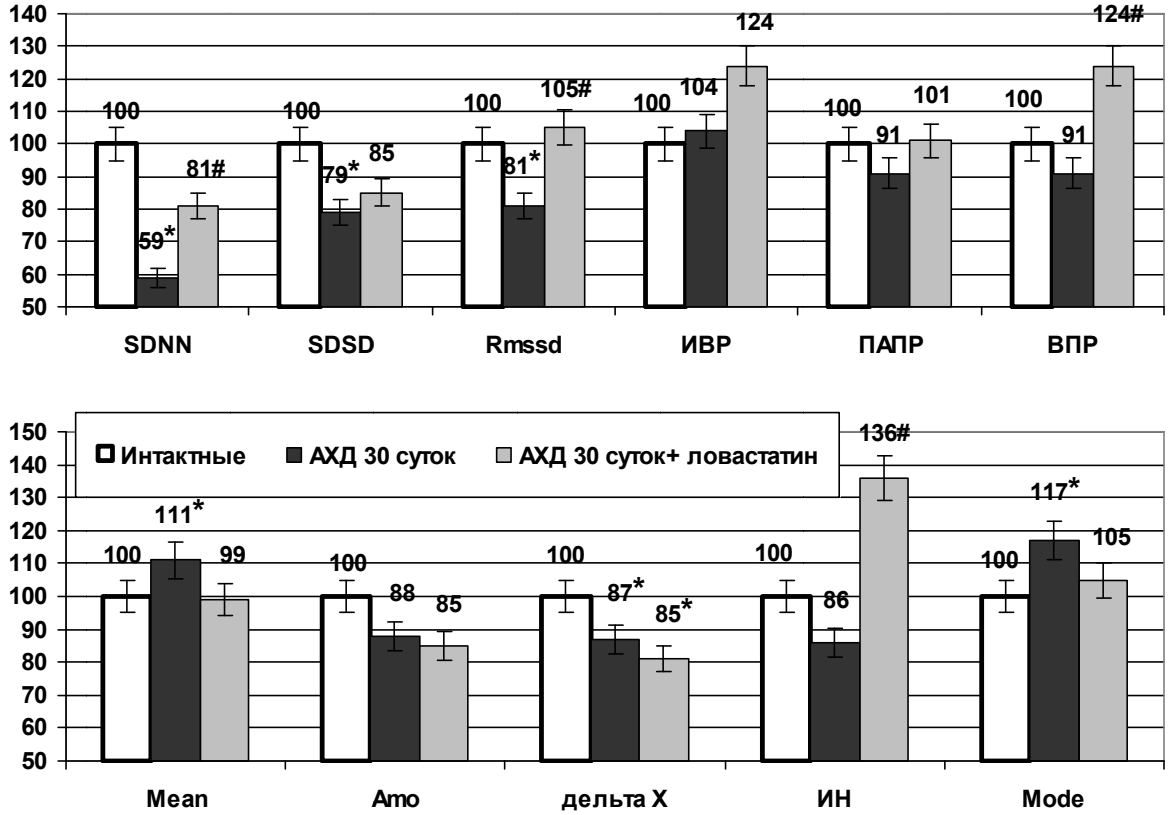


Рис.1. Влияние курсового введения ловастатина на некоторые показатели вариабельности сердечного ритма на фоне аллоксан-холестериновой дислипидемии (в % к данным интактной группы);
*- достоверность различия p<0,05 по отношению к данным интактной группы;
-к данным контрольной группы на 30 сутки АХД

По сравнению же с данными контроля соответствующего срока наблюдения величина SDNN возросла на 37% (с 2,01± 0,10 до 2,77±0,16 мс, p<0,05), Rmssd – на 30% (с 14,41±0,94 до 18,79±0,54мс, p<0,05), а SDSD хотя и не менялась достоверно, но не отличалась от данных интактной группы, составив 2,31±0,16 мс. В отличие от данных контроля на 30 суток АХД (183,44+6,33мс, p<0,05), не наблюдалось роста Mean (164,9±10,5 мс, p>0,05) по сравнению с показателями интактных животных (165,99±5,01мс). При этом величина ΔX по сравнению с данными интактной группы (14,8±0,7мс) также, как и в контроле (12,86±0,69мс, p<0,05), сохранялась на более низком уровне (12,00±1,26мс, p<0,05), составив 85%. Расчетный показатель ИВР не отличался достоверно от данных интактной и контрольной групп, а ВПР возрастал по сравнению с контролем (с 0,423±0,033 до 0,604±0,065, p<0,05). ИН превышал показатели контрольной группы на 59%, возрастая с 7,74±0,78 до 12,29±1,37 мс (p<0,05). Снижение АМО с 45,94±1,67 до 38,93±4,96мс не носило достоверного характера (p>0,05). Показатели Мода (165,7±5,97мс) и ПАПР (0,243±0,039) не отличались от данных интактной группы (157,2±3,7мс, p>0,05; 0,240±0,017, p>0,05).

После отмены ловастатина при продолжающейся нагрузке экзогенным холестерином вновь развивались метаболические нарушения. При этом ОХ сохранялся на более низком уровне, чем в контроле, составив 1,19±0,04 ммоль/л (p<0,01), а содержание ТГ и ХсЛПОНП не отличалось от показателей контроля, составив 0,61±0,04 усл.ед. (p>0,05) и 0,28±0,04 ммоль/л (p>0,05) соответственно. Уровень ХсЛПНП хотя и был ниже контроля, но превышал данные интактных животных, составив 0,58±0,04 ммоль/л (p<0,05). Но при этом дальнейшее снижение ХсЛПВП даже по сравнению с показателем контрольной группы (до 0,18±0,03 (p<0,05) привело к дальнейшему прогрессивному росту ИА еще на 48% (до 5,90±0,57, p<0,05).

Через 10 суток после отмены ловастатина величина дельта X сохранялась на прежнем низком уровне, составив 83% (12,29±0,92мс) от данных интактной группы (14,8±0,7 мс, p<0,05) (рис.2). Величина Amo (46,8±5,5%, p>0,05) сохранялась на уровне данных серии с введением ловастатина (с 38,93±4,96%, p>0,05) и была меньше контроля соответствующего срока наблюдения на 40 суток АХД (60,6±2,9%, p<0,05). Величина Mean не менялась по сравнению с предыдущим сро-

ком исследования (184,6±18,0 мс, p>0,05). Однако регистрировался рост ИН по сравнению с данными интактных животных на 54% (с 9,03±0,78 до 13,95±1,76, p<0,05). ПАПР также достоверно возрастал на 17% (с 0,240±0,017 до 0,28±0,015, p<0,05) (рис. 2).

После отмены ловастатина результирующие показатели вариабельности сердечного ритма вновь снизились по сравнению с данными интактной группы. Величина SDNN уменьшалась на 30%, составив 2,40±0,28 мс и уже не отличаясь достоверно от показателей контроля (2,04±0,06, p>0,05). SDSD уменьшился по сравнению с данными интактной группы на 16% (с 2,73±0,18 до 2,30±0,14 мс, p<0,05). Rmssd от показателей интактных животных достоверно не отличался, но снизился по сравнению с данными предыдущего срока исследования на фоне курсового введения ловастатина на 11% (с 18,79±0,54 мс до 16,67±0,75 мс, p<0,05).

При комбинированном использовании ловастатина и этилметилпиридина сукцината отмена препаратов в условиях сочетанных метаболических нарушений не привела к столь выраженному дальнейшему прогрессированию нарушений липидного обмена. Содержание ОХ, ХсЛПНП, Хс ЛПОНП и ТГ не носили достоверного отличия как от соответствующих данных группы сравнения, так и от интактных животных. Однако в отличие от 1-йопытной группы не наблюдалось угнетения синтеза антиатерогенной фракции холестерина. ХсЛПВП был выше в 3,7 раза (0,663±0,088 ммоль/л, p<0,001) по сравнению с данными при отмене ловастатина. Соответственно и ИА снижался в 4 раза (1,47±0,45) по сравнению с его уровнем в 1-й опытной группе (p<0,05).

Применение комбинации ловастатина с 3-оксипиридина сукцинатом в дозе 2% от LD50 позволило предотвратить снижение результирующих показателей вариабельности сердечного ритма – Rmssd, SDNN и SDSD по сравнению с данными интактной группы (рис.2). При этом величина Rmssd составила 19,42±0,57 мс, SDNN – 3,3±0,2 мс, SDSD – 2,66±0,20 мс и была достоверно больше контрольных данных соответствующего срока наблюдения соответственно на 21% (p<0,05), 62% (p<0,05) и 27% (p<0,05).

Величина Mean (174,4±11,5 мс) не возрастала по сравнению с данными интактной группы (165,99±5,01 мс, p<0,05)и не отличалась от соответствующего показателя группы сравнения на фоне отмены ловастатина (184,6±18,0 мс, p<0,05). Применение комбинации ловастатина и 3-оксипиридина сукцината позволило полностью предотвратить по сравнению с данными интактной группы (14,8±0,7 мс) снижение величины ΔХ (15,4±0,8 мс, p<0,05), наблюдающееся после отмены ловастатина. При этом показатель достоверно возрастал как по сравнению с контролем (12,8±0,6 мс, p<0,05) на 20%, так и с данными группы с отменой ловастатина (12,29±0,92, p<0,05) – на 25 p<0,05%. О повышении активности парасимпатического компонента регуляции сердечного ритма свидетельствовало и снижение ВПР с 0,485±0,044 мс в контроле и с 0,506±0,089 мс в группе сравнения до 0,392±0,008 мс, то есть на 19% и на 23% (p<0,05).

Величина Моды составила 166,2±8,1 мс и, в отличие от контроля (170,0±7,7 мс), не превышала данные интактной группы (157,2±3,7 мс, p<0,05) и группы сравнения (168,6±7,7 мс, p<0,05). В то же время, величина АМО также, как и в группе сравнения (46,8±5,5%), была меньше соответствующего показателя контрольной группы (60,6±2,9%) на 43% и составила (34,4±4,2%, p<0,05). ИН по сравнению с интактной группой (9,029±0,779 мс) в отличие от контроля (14,05±0,4 мс) и группы сравнения (13,95±1,76 мс) не возрастал (7,4±0,5 мс, p<0,05) и был достоверно меньше и контрольных данных и показателя на фоне отмены ловастатиана на 47% (p<0,05, p1<0,05), что свидетельствовало о сохранении баланса симпатической и парасимпатической регуляции.

ИВР также был меньше соответствующего показателя контроля (4,78+0,23) на 49% (p<0,05) и данных группы сравнения (3,28±0,25) на 26% (p<0,05), составив 2,43±0,24, что свидетельствовало о сдвиге баланса в сторону преобладания парасимпатических влияний. Показатель адекватности процессов регуляции (0,216±0,034) был меньше данных контроля на 25% и, в отличие как от контроля (0,290±0,014), так и от данных группы сравнения (0,280±0,015), не превышал величину соответствующего показателя интактной группы (0,240±0,017, p<0,05).

Дополнительное применение этилметилпиридина малата также предупредило снижение содержания ХсЛПВП, наблюдающееся при отмене ловастатина в условиях моделирования сочетанных метаболических нарушений. Показатель составил 0,89±0,05 ммоль/л, сохраняясь на уровне данных интактной группы. ИА в этой опытной серии составил 0,82±0,19, также не отличаясь от данных интактных животных.

Использование комбинации ловастатина и 3-оксипиридина малата не только предотвратило снижение результирующих показателей вариабельности сердечного ритма, но и привело к их увеличению. Так, величина Rmssd составила 23,57±1,27мс и была больше соответствующих данных как серии сравнения (16,67±0,75 мс) на 41% (p<0,05), так и данных контроля (16,1±0,2 мс) на 46% (p<0,05). SDNN, отражающий общую вариабельность, возрастал на 80% (с 2,40±0,28 мс в серии сравнения до 4,33±0,31 мс, p<0,05). Показатель SDSD увеличился на 56% (с 2,30±0,14 мс до 3,577±0,243 мс, p<0,05). Наблюдался рост ΔХ на 67% по сравнению с данными на фоне отмены ловастатина (с 12,29±0,92 мс до 20,5±0,95 мс, p<0,05). Величина Mean составила 180,32±6,80 мс,

не отличаясь от показателей интактной группы (165,99±5,01 мс, p<0,05), и также, как и в серии сравнения (184,6±18,0 мс), была больше данных контроля (143,1±9,0 мс, p<0,05).

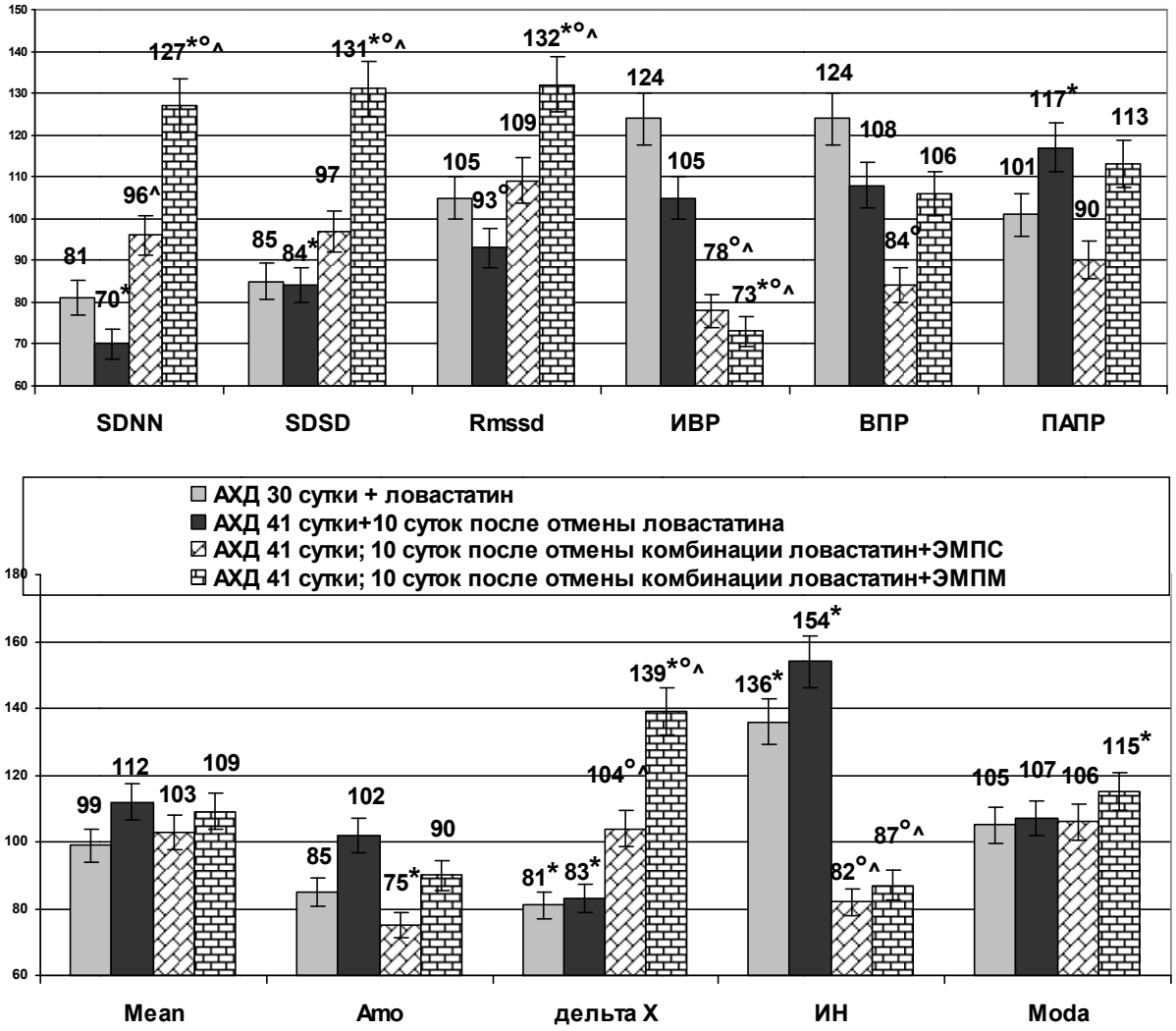


Рис.2. Влияние производных 3-оксипиридина на некоторые показатели вариабельности сердечного ритма (в % к данным интактной группы) в условиях отмены ловастатина на фоне аллоксан-холестериновой дислипидемии. Примечание: *- достоверность различия p<0,05 по отношению к данным интактной группы; o – к данным на 30 суток АХД с введением ловастатина; ^ – к данным серии через 10 суток после отмены ловастатина; ЭМПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат, ЭМПМ- этилметилгидроксипиридина малат.

ИВР снижался на 31%% (с 3,28±0,25 до 2,267±0,223, p<0,05) относительно данных группы сравнения, ВПР не менялся по сравнению с серией, где изучалась отмена ловастатина (0,506±0,089 мс) и составил (0,4951±0,124мс, p<0,05). Величина Амо, отражающая мобилизующее влияние симпатического отдела нервной системы не отличалась от данных серии сравнения(46,8±5,5%) и составила 41,33±3,04% (p<0,05). При этом показатель был меньше контрольныхе данных на 32% (60,6±2,9 мс, p<0,05) и сохранялся на уровне данных интактной группы (45,94±1,67%, p<0,05). ИН снижался на на 44% по сравнению с данными серии с отменой ловастатина, вводимого в виде монотерапии (с 13,95±1,76 мс до 7,85±1,01 мс, p<0,05), и сохранялся на уровне данных интактной группы (9,029±0,779, p<0,05). Величина ПАПР, в отличие от серии сравнения (0,28±0,015, p<0,05), не отличалась от данных интактной группы (0,240±0,017) и составила (0,270± 0,032, p<0,05). Мода, в отличие от данных серии сравнения (168,6±7,7 мс) превышала показатели интактной группы (157,2±3,7, p<0,05) на 15% и составляла 180,89±7,36 мс.

Обсуждение результатов. Модель аллоксан –холестериновой дислипидемии позволяет воспроизвести в эксперименте сочетанные метаболические нарушения, проявляющиеся как проатерогенными сдвигами липидного обмена (рост ОХ, триглицеридов, ХсЛПНП, ХсЛПОНП, снижение Хс ЛПВП, рост ИА), так и гипергликемией.

При этом уже к 30 суткам эксперимента развивается дисбаланс вегетативной регуляции сердечного ритма, связанный с угнетением парасимпатической активности, о чем свидетельствует снижение ΔX, и проявляющийся снижением результирующих показателей вариабельности сердечного ритма: SDNN, SDSD и особенно Rmssd – высокочастотного компонента, коррелирующего с угрозой развития вероятности внезапной смерти. К 40-м суткам эксперимента показатели вариабельности сердечного ритма остаются сниженными. При этом на фоне сохраняющегося угнетения парасимпатической активности (снижение Δ X) наблюдается активация симпатической регуляции, о чем свидетельствует рост Amo. Это приводит к дальнейшему прогрессированию вегетативного дисбаланса в виде смещения равновесия в симпатическую сторону, подтверждающемуся ростом расчетных показателей: ИВР, ПАПР, ИН.

Ловастатин кроме липидрегулирующего действия в условиях данной модели оказал позитивное влияние на вариабельность сердечного ритма. Курсовое введение гиполипидемического препарата не предупреждало полностью дисбаланса вегетативной регуляции и ее смещения в симпатическую сторону, что отражалось в росте ВПР и ИН по сравнению с контролем и было связано с сохраняющимся угнетением парасимпатического компонента регуляции, подтверждающимся низким ΔX, как и в контроле. Однако при этом введение ловастатина на фоне сочетанных метболических нарушений позволило достоверно повысить по сравнению с контролем основные показателей вариабельности сердечного ритма (Rmssd, SDNN, SDSD), сохранив их на уровне данных интактной группы.

Прекращение введения ловастатина в условиях продолжающейся нагрузки экзогенным холестерином привело к метаболическим нарушениям, характеризующимся прогрессивным падением содержания ХсЛПВП и ростом ИА даже по сравнению с данными контроля. Кроме того, через 10 суток после отмены ловастатина в условиях сочетанных метаболических нарушений практически нивелировалось его позитивное влияние, оказываемое на вариабельность сердечного ритма, что сопровождалось снижением Rmssd, что отражало угнетение активности парасимпатического компонента, снижением результирующих данных SDNN и SDSD и дальнейшим ростом расчетных показателей, свидетельствующих о преобладании симпатикотонии в вегетативном балансе (ИН, ПАПР).

Применение комбинации ловастатина и этилметилпиридина сукцината позволило предотвратить угнетение синтеза ХсЛПВП, наблюдающееся на фоне отмены статина, и соответственно снизить расчетный ИА. При этом предотвращалось и снижение вариабельности сердечного ритма: величины Rmssd, SDNN и SDSD сохранялись на уровне данных интактной группы. Это было связано как с сохранением парасимпатической активности (рост ΔX, снижение ВПР), так и с ограничением активности симпатической регуляции сердечного ритма (снижение АМО). О сохранении баланса симпатической и парасимпатической регуляции свидетельствовало отсутствие роста величины индекса напряжения регуляторных систем (ИН) и показателя активности процессов регуляции (ПАПР) по сравнению с данными интактной группы.

Использование комбинации ловастатина и 3-оксипиридина малата также позволило предотвратить метаболический дисбаланс, развивающийся при отмене ловастатина: не наблюдалось снижения ХсЛПВП и роста ИА. При этом не только предотвращалось снижение результирующих показателей вариабельности сердечного ритма, но и наблюдалось их увеличение (рост Rmssd, SDNN, SDSD).

Следует отметить, что в основе повышения вариабельности сердечного ритма в данной опытной серии находилась активация парасимпатической нервной системы. Об этом свидетельствует рост ΔX и снижение ИВР относительно данных группы сравнения.О некоторой ваготонии свидетельствовал рост Моды, отражающей доминирующую функцию синусового узла.

О нормализации вегетативной регуляции свидетельствовало сохранение на уровне данных интактной группы показателей, отражающих баланс симпатического и парасимпатического компонентов: ИН, ПАПР, ВПР. Учитывая это, можно было предположить, что и активность симпатического компонента регуляции также не менялась по сравнению с данными интактной группы. Это подтвердилось отсутствием роста величина Амо, отражающей мобилизующее влияние симпатического отдела нервной системы.

По сравнению с данными 2-й опытной группы, где вводилась комбинация ловастатина и 3-оксипиридина сукцината в изотоксичной дозе, динамика показателей вариабельности сердечного ритма имела сходную направленность. Достоверное различие данных наблюдалось только по отдельным показателям. Так, величина Rmssd на фоне применения комбинации ловастатина с 3-оксипиридина малатом была больше на 21% ($p<0,05$), SDNN – на 31% ($p<0,05$), SDSD – на 34% ($p<0,05$). Величина ΔX также была больше на 33% ($p<0,05$), чем в серии с использованием комбинации ловастатина с 3-оксипиридина сукцинатом.

Выводы: 1) Курсовое применение ловастатина в условиях экспериментального моделирования сочетанных метаболических нарушений позволяет предупредить снижение показателей

вариабельности сердечного ритма за счет некоторого ограничения симпатической активности, но не предотвращает угнетения парасимпатического компонента регуляции.

2. Отмена ловастатина в условиях сочетанных метаболических нарушений приводит к их усугублению, а также к снижению вариабельности ритма сердца за счет смещения вегетативного баланса в сторону симпатической активации.

3. При комбинированном применении ловастатина с этилметилпиридина сукцинатом или этилметилпиридина малатом в условиях сочетанных метаболических нарушений предотвращается наблюдающееся после отмены ловастатина угнетение парасимпатического и рост активности-симпатического компонента вегетативной регуляции сердечного ритма, что позволяет полностью предотвратить снижение результирующих показателей вариабельности сердечного ритма.

4. Комбинация ловастатина с этилметилпиридина малатом в уловиях сочетанных метаболических нарушений оказывает более выраженное стимулирующее влияние на парасимпатическую активность, чем при использовании этилметилпиридина сукцината.

Литература

1.Фонякин, А.В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте / А.В. Фонякин, З.А. Суслина, Л. А. Гераскина // С.-Петербург.: ИНКАРТ.- 2005. – 56-106, 112-125.

2. Попов, В.В. Комплексный подход к оценке электрической нестабильности миокарда у больных с ИБС / В.В. Попов // Российский кардиологический журнал.- 2006. - № 4. - С. 83.

3. Гиляревский, С.Р. Кардиометаболический риск и современные подходы к его коррекции// С.Р. Гиляревский, Т.И. Романцова//Русский медицинский журнал. – 2008. -№11.- С.1576.

4. Ash-Bernal R., Peterson L.R. The cardiometabolic syndrome and cardiovascular disease. JCardiometab-Syndr 2006; 1:25-28.

5. Мамедов, М.Н. Школа по диагностике и лечению гиперлипидемии // М.:MediaMeica.2006. – С. 5-10; Россия в цифрах. Федеральная служба государственной статистики. 2006.

6. Драпкина, О.М. Заболевания сердца и возможности статиновРусский медицинский журнал, 2008.– N 11.-С. 1550-1553.

7. Бугаенко, В.В. Статины: совместимость и безопасность при лечении больных с ишемической болезнью сердца / В.В. Бугаенко, В.В. Товстуха // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 5. – с. 82-90.

EFFECT OF LOVASTATIN AND 3-OXYPYRIDINE DERIVATIVES ON HEART RATE VARIABILITY IN COMBINED METABOLIC DISORDERS

A.A. USANOVA
A.V. ZORKINA
S.V. TUZHILKINA
O.E. ZAURALOV

Mordovian State University

e-mail: wind-lina@mail.ru

The article presents data on the effect of the abolition of lovastatin on indicators of lipid metabolism and heart rate variability in modeling combination of hyperglycemia and dyslipidemia. The ability of prophylaxis reduction of heart rate variability and prevention of metabolic imbalance was demonstrated by the use of combination of lovastatin and 3-oxipiridin derivatives (etilmetilgidroksipiridina succinate, etilmetilgidroksipiridina malate) before the abolition of lovastatin in condition of combined metabolic disorders.

Key words: the abolition of lovastatin, combined metabolic disorders, variability of cardiac rhythm.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.484.22.: 615.276.:615.28

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ И ЭФИРОВ 2-(1,5-ДИМЕТИЛ-3-ОКСО-2-ФЕНИЛ-2,3-ДИГИДРО-1*Н*-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)АМИНО-5,5-ДИМЕТИЛ-4-ОКСОГЕКС-2-ЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

А.Ю. КИРИКОВ[1]
Н.М. ИГИДОВ[1]
А.Г. ГОЛЬДШТЕЙН[1]
В.П. КОТЕГОВ[1]
Р.Р. МАХМУДОВ [2]

[1] Пермская государственная фармацевтическая академия

[2] Пермский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: felixdela@yandex.ru

Изучена дециклизация 3-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*Н*-пиразол-4-ил)имино -5-трет-бутил-3(Н)-фуран-2-она под действием первичных аминов и спиртов, приводящая к образованию N-замещенных амидов и эфиров 2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*Н*-пиразол-4-ил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислоты. Изучена биологическая активность полученных соединений.

Ключевые слова: 3-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*Н*-пиразол-4-ил)имино-5-трет-бутил-3(Н)-фуран-2-он, амиды 2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*Н*-пиразол-4-ил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислоты, антимикробная, противовоспалительная активность.

Введение. Известно, что 2-аминопроизводные ароилпировиноградных кислот подвергаются циклодегидратации в среде уксусного ангидрида с образованием 5-арил-3-имино-2,3-дигидро-2-фуранонов [1,2]. В настоящее время они находят широкое применение для синтеза разнообразных ациклических и гетероциклических систем, обладающих биологической активностью.Для сравнительной оценки реакционной способности, а также для дальнейшего синтеза потенциальных биологически активных веществ был получен ранее неизвестный 3-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*Н*-пиразол-4-ил)имино -5-трет-бутил-3(Н)-фуран-2-он (II) циклизацией енаминокислоты (I) в уксусном ангидриде.

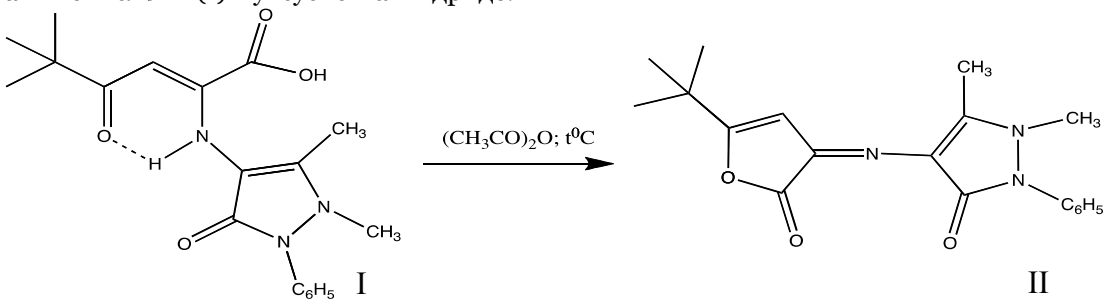
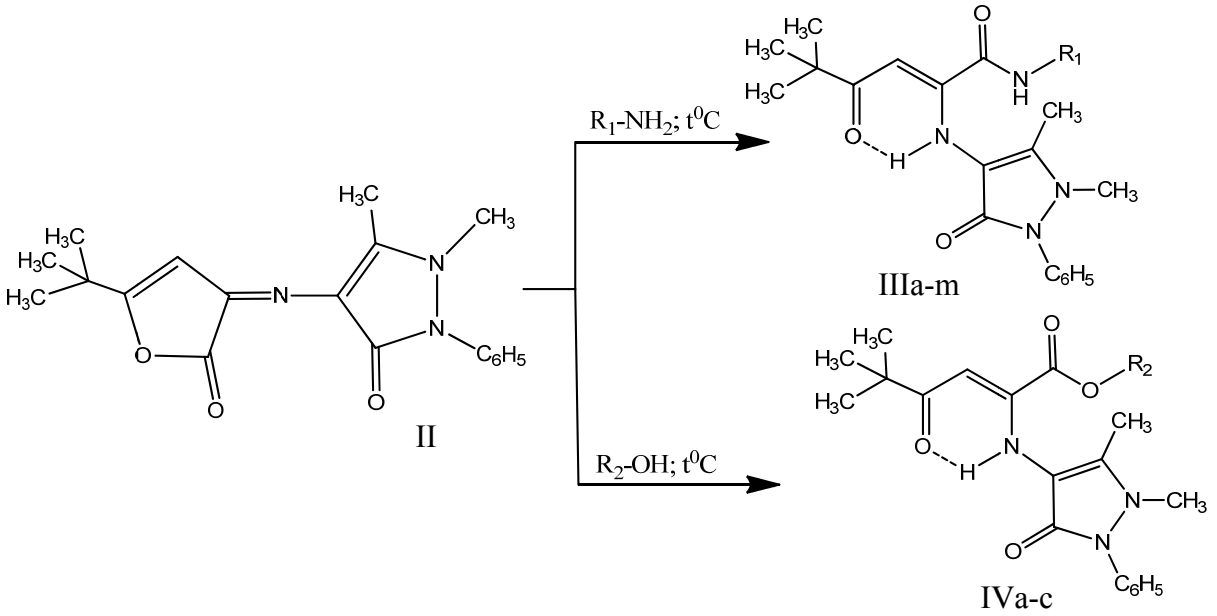


Схема 1. Образование 3-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*Н*-пиразол-4-ил) имино-5-трет-бутил-3(Н)-фуран-2-она

Материалы и методы. С целью биологического тестирования нами были получены N-замещенные амиды (IIIa-m) и сложные эфиры (IVa-c) 2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*Н*-пиразол-4-ил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислоты дециклизацией фуранона (II) под действием первичных аминов и спиртов.



R_1= $(CH_3)_3C$-(IIIa); $C_6H_5CH_2$- (IIIb); C_6H_{11}- (IIIc); 4-ClC_6H_4- (IIId); 4-BrC_6H_4- (IIIe); 4-$CH_3C_6H_4$-(IIIf); 2-$C_2H_5OC_6H_4$- (IIIg); 2-CH_3-5-$NO_2C_6H_3$- (IIIh); 4-$CH_3CONHC_6H_4$-(IIIi); 4-$CH_3OC_6H_4$- (IIIj); 2-$C_2H_5C_6H_4$ -(IIIk); пиридил-4 (IIIl); 4-CH_3пиридил-2 (Vm);
R_2=CH_3-(IVa); C_2H_5-(IVb); $(CH_3)_2CH$-(IVc);

Схема 2. Образование N-замещенных амидов и сложных эфиров 2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислоты

Противовоспалительная активность. Противовоспалительное действие 10 соединений (IIIa-f,IIIh,IIIi,IIIj,IVc) изучали на белых нелинейных крысах массой 200-250 г на модели каррагенинового отека [3]. Соединения вводили перорально в дозе 50 мг/кг в виде водной суспензии за 1 ч до введения каррагенина. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрий, который инъецировали из расчёта 8 мг/кг в условиях, аналогичных описанным для тестируемых соединений. Объём лап животных измеряли онкометрически до и через 3ч после инициации воспаления. Эффект оценивали по уменьшению прироста отёка лап в сравнении с контрольной группой крыс.

Антимикробная активность. Антимикробную активность изучали методом последовательных серийных разведений в мясопептонном бульоне (МПБ). Для соединений была определена минимальная подавляющая концентрация (МПК) в отношении музейных штаммов – St. AureusATTC 653811 и E. ColiATCC 25922. Использовали смыв суточной культуры, выращенной на МПБ, стерильным физиологическим раствором натрия хлорида, и готовили исходное разведение с концентрацией 500 млн. микробных тел в 1 мл смыва по бактериальному стандарту. Полученную смесь разводили стерильным МПБ в 100 раз. Это разведение бактериальной культуры с концентрацией 5 млн. микробных тел в 1 мл являлось рабочим раствором, который в количестве 0,1 мл вносили в 2 мл МПБ. Бактериальная нагрузка на 1 мл жидкости составила 250 тыс. микробных тел. Результаты опытов учитывали после 18-20 часов выдержки контрольных и опытных культур в термостате при 36-37^{0}С. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию в мкг/мл, которая задерживает рост соответствующего тест-микроба. Бактериостатический эффект исследуемых соединений сравнивали с действием 1% раствора хлорамина Б, 1% раствора диоксидина [3]. Результаты испытаний представлены в табл. 1.

Обсуждение результатов. Соединения (IIIa-m), (IVa-c) – кристаллические вещества желтого или оранжевого цвета, растворимые в изопропиловом и этиловом спирте, трудно растворимые в бензоле, не растворимые в гексане.

Строение полученных амидов и эфиров (IIIa-m), (IVa-c) было доказано на основании данных ИК и ЯМР-^{1}Н спектров. ИК – спектры записаны на приборе Specord M-80, в вазелиновой пасте. Спектры ЯМР ^{1}Н получены на приборе TeslaBS-567A(100 МГц) в DMSO-d_6, внутренний стандарт – ГМДС.

В ИК спектрах енаминоамидов (IIIa-m) присутствуют полосы поглощения в области 3180-3372 см$^{-1}$, принадлежащие валентным колебаниям NH групп енаминного и амидного фрагментов, полоса поглощения при 1686-1706 см$^{-1}$, карбонила амидной группы, а также полоса по-

глощения при 1582-1628 $см^{-1}$кетонного карбонила, вовлеченного во внутримолекулярную водородную связь.

В спектрах ПМР соединений (IIIa-m, IVa-c), снятых в растворе DMCO-d_6, присутствует синглет 9 протонов трет-бутильного радикала при 1.11-1.23 м.д., синглеты протонов двух метильных групп антипирильного фрагмента при 2.18-2.26м.д. и 2.94-3.13 м.д. соответственно, синглет метинового протона при 5.54-5.97 м.д., мультиплет ароматических протонов при 6.96-7.48 м.д., и синглет протона аминогруппы при 10.48-11.13 м.д.

Нам не удалось вовлечь фуранон (II) в реакцию с 2- и 3- аминопиридинами, бутанолом, ментолом, N,N-диэтиламиноэтанолом, и бензиловым спиртом. Были выделены либо исходные соединения, либо происходит осмоление.

Таблица 1

Температура плавления, выходы, противовоспалительная, и антимикробная активность амидов и эфиров 2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислоты

№№ соед.	R_1;R_2	Т. пл., °С	Выход (%)	Доза, мг/кг п/о	Торможение отека, на пике воспаления, (180мин) %	МПК, мкг/мл	
						S.aureus	E.coli
IIIa	$(CH_3)_3C$-	158-160	65	50	-7,33	1000	1000
IIIb	$C_6H_5CH_2$-	179-181	62	50	57,67	1000	1000
IIIc	C_6H_{11}-	144-146	61	50	16,18	1000	1000
IIId	4-ClC_6H_4-	124-126	71	50	-50,91	1000	1000
IIIe	4-BrC_6H_4-	114-118	71	50	19,14	1000	1000
IIIf	4-$CH_3C_6H_4$-	121-123	80	50	-38,01	1000	1000
IIIg	2-$C_2H_5OC_6H_4$-	246-248	35	50	-	1000	1000
IIIh	2-CH_3-5-$NO_2C_6H_3$-	154-156	60	50	-24,22	1000	1000
IIIi	4-$CH_3CONHC_6H_4$-	76-78	35	50	16,22	1000	1000
IIIj	4-CH3OC_6H_4-	114-116	62	50	-7,87	500	1000
IIIk	2-$C_2H_5C_6H_4$ -	108-109	59	50	-	500	500
IIIl	пиридил-4	206-209	60	50	-	1000	1000
IIIm	4-CH_3пиридил-2	186-188	78	50	-	500	1000
IVa	-CH_3	170-171	41	50	-	1000	1000
IVb	-C_2H_5	151-153	36	50	-	-	-
IVc	-$CH(CH_3)_2$	114-116	80	50	5,89	1000	1000
	диклофенак Na	-	-	8	62,1	-	-
	хлорамин Б (1% р-р)	-	-	-	-	500	250
	диоксидин	-	-	-	-	62,5	1000

Выводы.Структура исследуемых соединений существенно влияет на уровень противовоспалительной активности. Соединения IIIc, IIIe, IIIi и IVc показали умеренный противовоспалительный эффект. Наиболее активно тормозит прирост отека стопы соединение IIIb –на 57,67% после 3 часа, что незначительно уступает препарату сравнения. Наименее активными соединениями, показавшими прирост объёма стопы, превышающий показатели контроля, оказались IIIa, IIIf,

IIIh, IIIj, IIIp, что говорит об отсутствии противовоспалительного действия. Введение в структуру п-хлорфенильного радикала (IIId) вызвало сильный провоспалительный эффект. Все синтезированные соединения показали слабую антимикробную активность.

Таким образом, результаты экспериментов показывают целесообразность дальнейшего изучения противовоспалительной активности в ряду N-замещенных амидов 2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислоты.

Литература

1. Синтез и внутримолекулярная циклизация N-замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот / А.Е. Рубцов, В.В. Залесов /. Журн. орган. химии. – 2003. – Т.39. -Вып. 6. -С.918-923.

2. Химия иминофуранов. VII*. Внутримолекулярная циклизация 2-N-арилзамещенныхпроизводных4-арил-4-оксобут-2-еновых и 2-амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновых кислот/ А.В. Тюнева Н.М. Игидов Н.Н. Корягина [и др.] // Журн. орган. химии.-2011. – Т. 46. – Вып.2 – С. 258-264.

3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: метод. указ./ Под общей редакцией члена корреспондента РАМН проф. Р.У. Хабриева. – М., 2005. – С. 515-532. – С. 695-701

SYNTHESIS AND BIOLOGICALACTIVITY OF AMIDES AND ESTERS OF 2-(4-ANTIPYRILAMINO)-5,5-DIMETHYL-4-OXOGEX-2-ENOICACID

A.YU. KIRIKOV[1]
N.M. IGIDOV[1]
A.G. GOLDSTEIN[1]
V.P. KOTEGOV[1]
R.R. MACHMUDOV[2]

[1)] Perm State Pharmaceutical Academy

[2)] Perm State National Research University

e-mail: felixdela@yandex.ru

The decyclization of 3 – (1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)imino-5-tert-butyl-3-(*H*)-furan-2-one under the treatment of primary amines and alcohols leading to the formation of N-substituted amides and esters of 2-((1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5,5-dimethyl-4-oxohex-2-enoic acid was studied. The biological activity of these compounds was studied.

Key words: 3 – (1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)imino-5-tert-butyl-3-(*H*)-furan-2-one, amides of 2-((1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5,5-dimethyl-4-oxohex-2-enoic acid, antimicrobial activity, anti-inflammatory activity.

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.225.2.015.21.074:543.544.943.3

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРАПАМИЛА ГИДРОХЛОРИДА, ЛИЗИНОПРИЛА ДИГИДРАТА И ПРОДУКТОВ ИХ ДЕСТРУКЦИИ ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИСУТСТВИИ

Е.В. КОМПАНЦЕВА
А.В. БАБЬЯК
Л.П. МЫКОЦ
С.Г. ТИРАСПОЛЬСКАЯ

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

e-mail: annav.babyak@gmail.com

Целью представленной работы является разработка методики определения лизиноприла дигидрата, верапамила гидрохлорида и продуктов их деструкции при совместном присутствии. Выбраны условия проведения ТСХ-анализа определения исследуемых веществ и продуктов их деструкции. Выявлено, что первым подвергается деструкции лизиноприл. Разработана методика установления сроков годности лекарственного препарата, содержащего верапамила гидрохлорид и лизиноприла дигидрат.

Ключевые слова: лизиноприла дигидрат, верапамила гидрохлорид, продукты деструкции, стабильность, ТСХ-анализ.

В связи с тем, что комбинированная терапия артериальной гипертензии (АГ) становится одним из основных направлений при лечении больных данной патологией, широкое распространение получили фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, содержащие в одной таблетке два лекарственных средства. Их использование позволяет получить устойчивый гипотензивный эффект с минимальным количеством побочных явлений [1]. В настоящее время одной из наиболее предпочтительных комбинаций для лечения АГ является комбинация антагониста кальция и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента [2]. Поэтому определенный интерес представляет создание комбинированной лекарственной формы (ЛФ), содержащей верапамила гидрохлорид и лизиноприла дигидрат.

Одним из центральных вопросов при создании нового лекарственного средства (ЛС) является исследование его стабильности и определение сроков годности. Верапамила гидрохлорид и лизиноприла дигидрат в процессе длительного или неправильного хранения подвергаются деструкции. В качестве посторонних примесей в лекарственных веществах также могут присутствовать и промежуточные продукты синтеза.

Целью нашей работы является разработка методики определения лизиноприла, верапамила и продуктов их деструкции в лекарственном препарате, содержащем оба компонента.

Материалы и методы. В работе использовались образцы, соответствующие требованиям нормативных документов: верапамила гидрохлорид (ФС 42-0224-07) и лизиноприла дигидрат (ФС 42-0252-07), а также их модельная смесь в соотношении 1:10, согласно предполагаемой дозировки ЛС в комбинированном ЛП.

В качестве агрессивных факторов для образования продуктов деструкции лизиноприла и верапамила, были использованы хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М, натрия гидроксида раствор 0,1 М, водорода пероксида раствор 3%, а также термическое разложение при 60° и 120°С.

В работе использовались хроматографические пластинки марки «Sorbfil» ПТСХ-П-А-УФ на алюминиевой подложке размером 10×15 см. Для идентификации исследуемых веществ и продуктов их деструкции были отобраны системы растворителей, представленные в табл. 1.

Таблица 1

Системы растворителей для идентификации верапамила гидрохлорида, лизиноприла дигидрата и продуктов их деструкции методом ТСХ

Наименование системы	Состав системы растворителей
C_1	Изопропанол – аммиака раствор концентрированный (20:0,5)
C_2	Спирт этиловый – кислоты хлористоводородной раствор 2 н (20:1)
C_3	Гексан – изопропанол – аммиака раствор концентрированный (73:25:2)
C_4	н-бутанол – ледяная уксусная кислота – вода – этилацетат (1:1:1:1)
C_5	Толуол-метанол-ацетон – уксусная кислота ледяная (70:20:5:5)
C_6	Хлороформ – спирт 96% – аммиака раствор концентрированный (30:30:7,5), (90:10:0,2)
C_7	Спирт 96% – вода (7:3)
C_8	н-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:1)
C_9	Этилацетат – изопропанол – вода – аммиака раствор концентрированный (20:20:25:1)
C_{10}	Ацетон – вода – уксусная кислота – муравьиная кислота (50:15:12:3)
C_{11}	Хлороформ – метанол (9:1)
C_{12}	Хлороформ – этилацетат – уксусная кислота (10:3:2)

Для проявления хроматографических пластинок использовали реактивы: раствор о-толидина (с предварительной обработкой пластины парами хлора) [3], раствор хлорида железа йода, нингидрина 2% спиртовый раствор, пары йода [4,6], а также УФ-свет с длиной волны 254 и 365 нм.

В качестве растворителя использовали смесь спирта 95% и воды в соотношении 1:1, в которой растворяются оба исследуемых вещества.

На линию старта хроматографической пластинки наносили по 10 мкл 0,04% исследуемых растворов. О возможности применения выбранных систем растворителей судили по величине значения R_f и коэффициенту разделения α.

Результаты и обсуждения. В соответствии с требованиями НД в исследуемых ЛС допускается от 0,5% до 2% суммарных посторонних примесей [5-7], в связи с этим для расчета нанесения пробы лизиноприла использовали допустимую концентрацию примесей 2%.

Предварительными исследованиями установлено, что в качестве проявителей в ходе ТСХ-анализа возможно использование раствора о-толидина, раствора хлорида железа йода, нингидрина 2% спиртового раствора, паров йода, а также УФ-свет с длиной волны 254 и 365 нм. В ходе эксперимента выяснилось, что наиболее чувствительным реактивом является раствор о-толидина (табл. 2).

Таблица 2

Определение чувствительности реактивов при определении верапамила гидрохлорида и лизиноприла дигидрата

Реактив	Чувствительность, мкг	
	Верапамила гидрохлорид	Лизиноприла дигидрат
Раствор о-толидина	0,2	0,2
Пары йода	50	50
Раствор нингидрина	не обнаружено	1
Раствором хлорида железа йода	10	50
УФ-свет (254 нм)	5	5

В качестве альтернативного и дополнительного детектирующего агента, подтверждающего наличие верапамила и лизиноприла можно рекомендовать в качестве проявителя УФ-свет λ=254 нм (предел обнаружения 5 мкг).

Согласно работе Н.А. Эпштейна [8] возможность образования продуктов деструкции исследуемых веществ изучали путем воздействия на них агрессивных факторов среды с последующим ТСХ-анализом результатов.

Критерием эффективности разрушающего действия агрессивных факторов считали момент появления дополнительного пятна на хроматограмме исследуемого вещества.

Возможность применения систем для разделения лекарственных веществ между собой и с продуктами деструкции оценивали по величине значения R_f. В ходе эксперимента нами были отобраны системы растворителей, позволяющие идентифицировать и разделить исследуемые вещества и продукты их деструкции (табл. 3).

Таблица 3

Результаты определения хроматографической подвижности исследуемых веществ в различных системах растворителей

Система растворителей	Значение R_f			
	Верапамил	Неидентифицированные продукты деструкции верапамила	Лизиноприл	Неидентифицированные продукты деструкции лизиноприла
C_2	0,5	0,57	0,33	0,21 и 0,37
C_4	0,65	0,14	0,44	0,66 и 0,28
C_8	0,5	не обнаружено	0,10	0,23 и 0,42
C_9	0,90	0,10 и 0,76	0,61	0,34, 0,50 и 0,75
C_{10}	0,85	не обнаружено	0,66	0,84

Установлено, что использование представленных в таблице 3 систем позволяет достоверно идентифицировать и разделить верапамил и лизиноприл. Коэффициент разделения α верапамила и лизиноприла составил 1,48 для систем C_4, C_9, 1,52 для системы C_2 , 5 для системы C_8 и 1,29 для системы растворителей C_{10}. В результате проведённых экспериментов выявили, что оптимальной системой для разделения исследуемых веществ и продуктов их деструкции является система C_9 (рис. 1).

В ходе эксперимента первым (на третьи сутки хранения при 60˚) под воздействием раствора водорода пероксида подвергся разложению лизиноприла дигидрата. На 4-е сутки эксперимента процесс разложения лизиноприла в растворе наблюдали в среде хлористоводородной кислоты. При изменении температурного режима (120˚С) термическая деструкция лизиноприла наблюдалась уже на 2-е сутки воздействия.

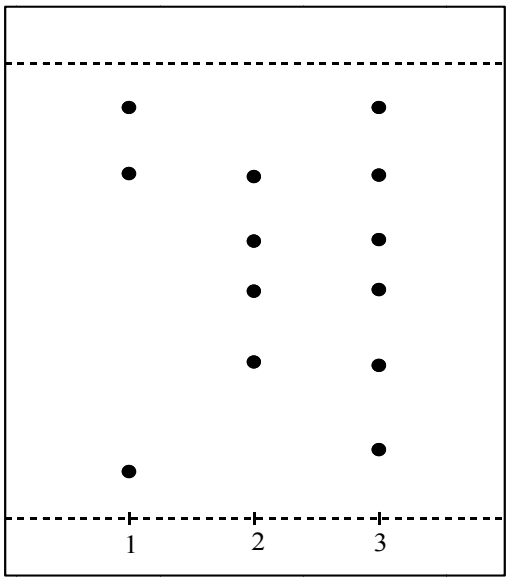


*Рис. 1.*Хроматографическая подвижность верапамила гидрохлорида, лизиноприла дигидрата и их продуктов деструкции в модельной смеси
1 – трек образца верапамила, подвергнутого термическому воздействию (120˚С);
2 – трек образца лизиноприла, подвергнутого термическому воздействию (120˚С);
3 – трек образца модельной смеси верапамил-лизиноприл 1:10, подвергнутой деструкции

Раствор верапамила гидрохлорида в аналогичных условиях оставался стабилен на протяжении 9 суток. На девятые сутки эксперимента разложение и образование продуктов деструкции верапамила наблюдали в среде раствора водорода пероксида (60˚С). Однако, при термическом воздействии при 120˚С разрушение вещества происходит быстрее, и продукты деструкции образуются уже на пятые сутки. За период наблюдения воздействие щелочного и кислотного гидролиза не повлияло на стабильность раствора верапамила гидрохлорида.

Дополнительные пятна на треке верапамила обнаруживаются при рассмотрении в УФ-свете с длиной волны 365 нм.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что легче поддается воздействию и разрушается лизиноприла дигидрат. Следовательно, при установлении сроков годности лекарственного препарата, содержащего оба компонента, ориентироваться в первую очередь необходимо на него. В ходе хроматографического анализа в результате воздействия агрессивных факторов среды нами обнаружено 2 примеси верапамила и 3 лизиноприла. При этом значения R_f пятен неидентифицированных продуктов деструкции исследуемых веществ одинаково в среде раствора хлористоводородной кислоты, раствора натрия гидроксида, раствора водорода пероксида, а также при термическом разложении веществ. Основываясь на этом, мы предположили, что под воздействием различных агрессивных факторов разложение исследуемых веществ идет по одной и той же схеме, и образуются идентичные продукты деструкции. Используя найденный нами предел обнаружения лизиноприла, и считая, что первоначальный продукт деструкции будет незначительно отличаться по своей структуре от него, были рассчитаны оптимальные объемы и концентрации исследуемых препаратов для нанесения на пластинку для возможности обнаружения продуктов деструкции лизиноприла:

$$X = \frac{a \times 100}{b},$$

где a – предел обнаружения вещества, мкг;
b – допустимое содержание примеси, %.

Для того чтобы достоверно обнаружить появление примеси лизиноприла гидрохлорида необходимо на хроматограмму нанести 220 мкг смеси лизиноприл-верапамил в соотношении 1:10.

На основании полученных результатов разработали методику определения посторонних примесей (продуктов деструкции) в модельной смеси лизиноприл-верапамил. Навеску около 0,55 г порошка модельной смеси лизиноприл-верапамил в соотношении 1:10 помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют растворитель спирт-вода 1:1, взбалтывают и доводят объем до метки этим же растворителем. На линию старта хроматографической пластинки «Sorbfil» ПТСХ-П-А-УФ на алюминиевой подложке размером 10×15 см наносят 10 мкл полученного раствора (20 мкг лизиноприла и 200 мкг верапамила) в виде полосы шириной 2 см. Рядом наносят 10 мкл (0,4 мкг) 0,004% раствора СО лизиноприла дигидрата. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 10 мин, помещают в камеру со смесью этилацетат – изопропанол – вода – аммиака раствор концентрированный (20:20:25:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы пройдет 12 см от линии старта, пластинку вынимают и сушат в вытяжном шкафу до полного удаления растворителей. Затем хроматограмму помещают в камеру для хлорирования над смесью насыщенный раствор калия перманганата – кислота хлористоводородная (1:1). Через 10 мин пластинку вынимают, сушат на воздухе и опрыскивают раствором о-толидина. Дополнительные пятна, проявившиеся на треке модельной смеси, по интенсивности окраски и совокупности величины не должны превышать пятна раствора СО лизиноприла.

Выводы

1. Подобраны условия определения лизиноприла дигидрата, верапамила гидрохлорида в присутствии продуктов их деструкции методом ТСХ.

2. В ходе проведенного эксперимента выявлено, что первым в комбинированной лекарственной форме, содержащей лизиноприла дигидрат и верапамила гидрохлорид, будет подвергаться деструкции лизиноприла дигидрат.

3. Разработана методика установления сроков годности лекарственного препарата, содержащего исследуемые лекарственные вещества.

Литература

1. Чазова, И.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Приложение к Consilium Medicum. Выпуск 2. / И.Е. Чазова //Артер. гиперт. – 2001.-С. 6-22.

2. Преимущества комбинированной терапии артериальной гипертензии: новая фиксированная комбинация ингибитора ангиотензин- превращающего фермента и антагониста кальция / Д.В.Преображенский [и др.] // Кардиология. – 2007.- Т.9, № 11.-С. 26-29.

3. Верапамил, НД 42-0002-5402-04.

4. Тарка, НД 42-11812-07.

5. Финоптин, НД 42-231-03.

6. Диротон, НД 42-11309-04.

7. Государственная фармакопея РФ: в 2 т. – М.: Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. –704с. Т. 1.

8. Эпштейн, Н.А. Оценка пригодности (валидация) ВЭЖХ методик в фармацевтическом анализе (обзор) / Н.А. Эпштейн // Хим.-фармац. Журн. – 2004. – Т.38, №4. – С. 40–56.

USING OF THIN LAYER CHROMATORAPHY ANALYSIS FOR SIMULTANEOUS DETERMINATION OF VERAPAMIL, LISINOPRIL AND PRODUCTS OF ITS DEGRADATION

E.V. KOMPANCEVA
A.V. BABYAK
L.P. MIKOTZ
S.G. TIRASPOLSKAJ

Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy

e-mail: annav.babyak@gmail.com

The aim of the study was to develop a simple method for the simultaneous determination of lisinopril, verapamil and products of its degradation. Proved that to the first is exposed for destruction and destroys lisinopril. Conditions of carrying out of the TLC-analysis for definition of investigated substances and products of its degradation are picked up. The technique of an establishment of working lives of the dosage form, containing verapamil and lisinopril is developed.

Key words: lisinopril, verapamil, degradation products, stability, TLC-analysis.

УДК 61.615.32.322

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕЩЕСТВ ПОЛИФЕНОЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ В НЕКОТОРЫХ РАСТЕНИЯХ СОЛОВЕЦКОГО АРХИПЕЛАГА

О.Г. СТРУСОВСКАЯ

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

e-mail:Strol3@yandex.ru

Экспериментально подобраны условия определения дубильных веществ в образцах воздушно-сухого сырья некоторых дикорастущих растений Соловецкого архипелага. Установлено, что все исследуемые образцы содержат как гидролизуемые, так и конденсированные танины. Наибольшее количество дубильных веществ определено в образце *Vaccinium vitis-idaea*

Ключевые слова: дубильные вещества, метод Фолина-Чокальтеу, гидролизуемые танины, конденсированные танины.

Дубильные вещества или танины представляют собой соединения полифенольной структуры, подразделяющиеся на гидролизуемые и конденсированные. Для конденсированных танинов (проантоцианидинов), характерны гастропротекторная [1], антиоксидантная, антимутагенная, противоопухолевая, антибактериальная и противовирусная активность [2]. Гидролизуемые танинины оказывают противокандидозное [3], антифиброзное [4] действия, ингибируют ВИЧ-индуцированный цитопатический эффект в отличие от конденсированных танинов [5] и т.д. Дубильные вещества проявляют активность в отношении метициллин-резистентного золотистого стафилококка и вируса Эпштейна-Барра [6]. Наличие широкого спектра фармакологического действия обусловливает необходимость определения данной группы соединений в лекарственном растительном сырье.

Целью настоящего исследования являлось изучение дубильных веществ в образцах воздушно-сухого дикорастущего растительного сырья, собранного летом 2011 г., на островах Соловецкого архипелага.

В качестве изучаемых объектов использовали воздушно-сухое сырье:листья *Cochleariaofficinalis (Crucifereae L.)* и *Vaccinium vitis-idaea (EricaceaeL.)*; траву *Capsella bursa-pastoris(Crucifereae L.)* и *Linnaea borealis* (*Linnaeaceae L.)*.

Определение полифенольных соединений проводили методом Фолина-Чокальтеу в модификации Makkar [7], позволяющим исключить вклад фенольных соединений, свободных от танинов, при количественном анализе дубильных веществ. Условия проведения анализа были подобраны экспериментально для каждого вида исследуемого сырья. С этой целью около 2 г измельченного и просеянного через лабораторные сита С30/50 (ГОСТ 3826-82) с размером отверстий 1 мм, воздушно-сухого сырья, (для *Vaccinium vitis-idaea* около 0,5 г)(точная масса)помещали в конические колбы со шлифом, прибавляли по 50 мл [7] смеси: ацетон (ТУ 6-09-3513-82)-вода очищенная (ФС 42-2619-97) (вода), в соотношении 7:3 по объему (70% раствор ацетона). Колбы закрывали стеклянными пришлифованными крышками и помещали на лабораторное перемешивающее устройство ЛАБ-ПУ-02 (Россия) на 60 мин. Полученные извлечения фильтровали в мерные колбы вместимостью 50 мл через бумажный фильтр «синяя лента» (ТУ 03-11-03), и объем растворов в колбах доводили до метки 70% раствором ацетона. По 25 мл полученных растворов, переносили пипеткой в мерные колбы вместимостью 50 мл. Объем растворов в колбах доводили до метки 70% раствором ацетона (раствор А).

В мерные колбы вместимостью 10 мл помещали раствор А: 20 мкл для *Linnaea borealis;* 50 мкл для *Vaccinium vitis-idaea;* 100 мкл для *Capsella bursa-pastoris* и 300 мкл для *Cochleariaofficinalis*. В каждую колбу прибавляли по 2 мл воды, 0,25 мл реактива Фолина-Чокалтеу и 1,25 мл 20% раствора натрия карбоната. Объем растворов в колбах доводили водой до метки. Колбы герметично укупоривали и выдерживали при комнатной температуре в течение 40 мин в защищенном от света месте. Оптическую плотность исследуемых растворов определяли относительно раствора сравнения, представляющего собой смесь реагентов, приготовленную аналогично исследуемым растворам (раствор В).

Содержание суммы полифенольных соединений в полученных экстрактах рассчитывали по градуировочному графику (рис. 1) с учетом фактора разведения и пересчетом на абсолютно сухое сырье.

Для построения градуировочного графика использовали 0,1 мг/мл раствор (РСО) танина (Sigma Aldrich CAS 1401-55-4). С этой целью 0,05 г (точная масса) танина помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 30 мл воды и объем в колбе доводили тем же растворителем

до метки. 1 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 10 мл. Объем раствора в колбе доводили водой до метки (раствор Б).

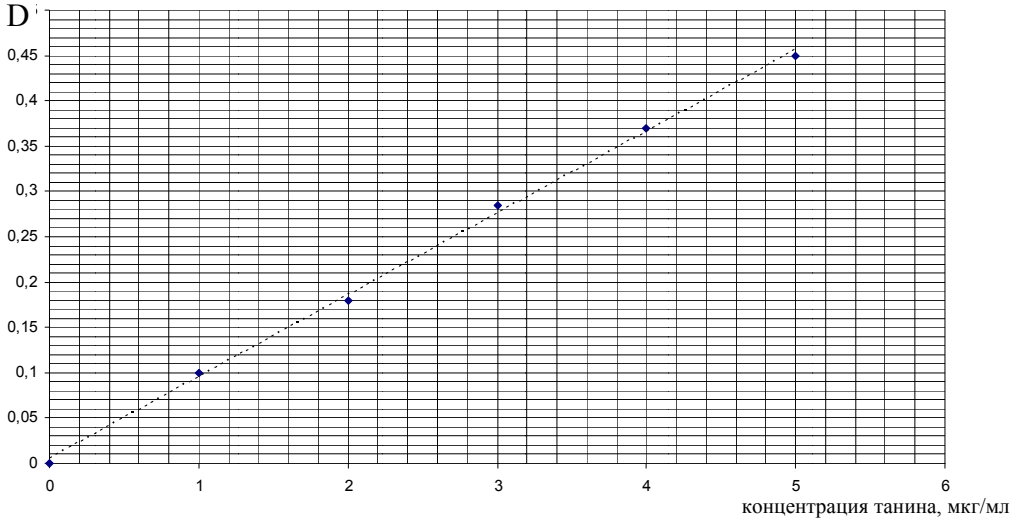


Рис. 1. Градуировочный график раствора РСО танина

Серию растворов, содержащих по 1; 2; 3; 4; 5 мкг/мл РСО танина готовили, помещая навески раствора Б в мерные колбы вместимостью 10 мл, прибавляли реактив Фолина-Чокалтеу и 20% водный раствор натрия карбоната (ГОСТ83-79), объем растворов в колбе доводили водой до метки (табл. 1).

Таблица 1

Приготовление растворов РСО танина для построения градуировочного графика

раствор Б, мл	вода, мл	реактив Фолина-Чокалтеу, мл	раствор натрия карбоната 20%, мл	содержание танина в растворе, мкг/мл	оптическая плотность раствора
0	2,0	0,25	1,25	0	0
0,1	2,0	0,25	1,25	1	0,112
0,2	2,0	0,25	1,25	2	0,218
0,3	2,0	0,25	1,25	3	0,285
0,4	2,0	0,25	1,25	4	0,371
0,5	2,0	0,25	1,25	5	0,449

Растворы перемешивали, колбы укупоривали и выдерживали при комнатной температуре в защищенном от света месте в течение 40 мин, после чего определяли их оптическую плотность на спектрофотометре СФ-56А (Россия) в кварцевых кюветах с толщиной слоя 1 см при длине волны 725 нм относительно раствора сравнения. Раствор сравнения представлял собой смесь реагентов без добавления РСО танина (раствор В).

Результаты количественного определения суммы полифенольных соединений в исследуемых растительных образцах представлены в табл.2.

Сумму фенольных соединений, не содержащих танины, определяли по реакции связывания танинов с поливинилполипирролидоном (ПВПП) (Sigma-Aldrich P6755). С этой целью по 0,2 г ПВПП помещали в центрифужные пробирки, прибавляли по 2,0 мл воды и по 2,0 мл исследуемых экстрактов. Полученные смеси перемешивали, пробирки укупоривали и выдерживали в холодильнике при 4^{0} С в течение 15 мин. Смеси вновь перемешивали, пробирки помещали в лабораторную центрифугу ОПН-8. Смеси центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин. Полученные супернантаты в количествах 40 мкл для *Linnaea borealis;* 100 мкл для *Vaccinium vitis-idaea;* 200 мкл для *Capsella bursa-pastoris* и 300 мкл для *Cochleariaofficinalis* помещали в мерные колбы вместимостью 10 мл и далее поступали так же как и при определении суммы полифенольных соединений.

Концентрацию фенольных соединений, не содержащих танины, рассчитывали по градуировочному графику, аналогично расчету суммы фенолов и танинов. Результаты представлены в табл. 2.

С целью определения проантоцианидинов по 0,5 мл растворов А помещали в термостойкие мерные колбы со шлифом вместимостью 10 мл, прибавляли по 3 мл смеси, состоящей из 95 мл н-бутанола (ГОСТ 6006-78) и 5 мл кислоты хлористоводородной концентрированной (ГОСТ 3118-77) и по 0,1 мл 2% раствора квасцов железоаммонийных в 2 Моль/л растворе кислоты хлористоводородной. Полученные смеси перемешивали, закрывали пробкой и помещали на кипящую водяную баню на 1 час, после охлаждения объем растворов в колбах доводили до метки 70% раствором ацетона и измеряли оптическую плотность полученных растворов при длине волны 550 нм относи-

тельно раствора сравнения, представляющего собой такую же смесь, без нагревания. Содержание проантоцианидинов (%) в пересчете на лейкоцианидин, рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{D_{550} \cdot F \cdot 100}{a \cdot E^{\%}_{см} \cdot (100 - b)}, \text{ где}$$

D – оптическая плотность исследуемого раствора при длине волны 550 нм;
F – фактор разведения;
a – масса навески, г;
b- потеря в массе при высушивании, %
$E^{1\%}_{1см} = 460$ – удельный показатель поглощения лейкоцианидина [7].

Результаты количественного определения проантоцианидинов в исследуемом сырьепредставлены в табл. 2.

Содержание гидролизуемых танинов рассчитывали по разнице суммы танинов и проантоцианидинов (табл. 2).

В ходе проведенных исследований было установлено, что наибольшее количество дубильных веществ содержится в образцах листьев *Vaccinium vitis-idaea*, причем содержание гидролизуемых танинов почти в 10 раз превышает таковое в образцах *Capsella bursa-pastoris* и *Cochleariaofficinalis*и в 3 раза больше, чем в *Linnaea borealis*- растении, широко использующимся в народной медицине в качестве противоопухолевого средства.

Содержание в этом же сырье проантоцианидинов почти в двадцать раз превышает их количество в исследуемых образцах *Linnaea borealis* и *Capsella bursa-pastoris,* и более чем в 8 раз в *Cochleariaofficinalis*.

Присутствие в изучаемых видах растительного сырья гидролизуемых и конденсированных танинов обусловливает перспективность дальнейшего более глубокого изучения их фармакологической активности.

Таблица 2

Результаты количественного определения дубильных веществ в исследуемых образцах растительного сырья*

Наименование исследуемого образца	Определяемый показатель						
	Сумма полифенольных соединений, %	Метрологические характеристики	Сумма фенольных соединений, не содержащих танины,%	Метрологические характеристики	Содержание проантоцианидинов, %	Метрологические характеристики	Содержание гидролизуемых танинов,%
Vaccinium vitis-idaea	7,73	$\bar{x}$ = 7,73 $S_{\bar{x}}$ = 1,051 $\Delta\bar{x}$ = 0,130 ε = ±1,68%	0,34	$\bar{x}$ = 0,34 $S_{\bar{x}}$ = 0,006 $\Delta\bar{x}$ = 0,014 ε = ±4,26%	1,79	$\bar{x}$ = 1,79 $S_{\bar{x}}$ = 0,013 $\Delta\bar{x}$ = 0,034 ε = ±1,88%	5,59
Linnaea borealis	2,08	$\bar{x}$ = 2,08 $S_{\bar{x}}$ = 0,027 $\Delta\bar{x}$ = 0,069 ε = ±3,32%	0,09	$\bar{x}$ = 0,09 $S_{\bar{x}}$ = 0,002 $\Delta\bar{x}$ = 0,005 ε = ±6,25%	0,10	$\bar{x}$ = 0,10 $S_{\bar{x}}$ = 0,002 $\Delta\bar{x}$ = 0,006 ε = ±5,79%	1,89
Cochleariaofficinalis	1,33	$\bar{x}$ = 1,33 $S_{\bar{x}}$ = 0,019 $\Delta\bar{x}$ = 0,051 ε = ±3,85%	0,66	$\bar{x}$ = 0,66 $S_{\bar{x}}$ = 0,042 $\Delta\bar{x}$ = 0,044 ε = ±6,74%	0,22	$\bar{x}$ = 0,22 $S_{\bar{x}}$ = 0,005 $\Delta\bar{x}$ = 0,013 ε = ±6,03%	0,45
Capsella bursa-pastoris	0,68	$\bar{x}$ = 0,68 $S_{\bar{x}}$ = 0,012 $\Delta\bar{x}$ = 0,031 ε = ±4,61%	0,05	$\bar{x}$ = 0,05 $S_{\bar{x}}$ = 0,001 $\Delta\bar{x}$ = 0,003 ε = ±6,67%	0,13	$\bar{x}$ = 0,13 $S_{\bar{x}}$ = 0,002 $\Delta\bar{x}$ = 0,006 ε = ±4,43%	0,49

*Результаты количественного определения для каждого объекта получены в шести повторностях; статистическая обработка проведена с помощью программного комплекса SPSSforWindows 11.0.1. (f = 5; P = 0,95).

Литература

1. Ezaki, N. Pharmacological Studies on Linderae umbellatae Ramus, IV*. Effects of Condensed Tannin Related Compounds on Peptic Activity and Stress-Induced Gastric Lesions in Mice/ N. Ezaki, M. Kato, N. Takizawa, S. Morimoto et all // J. Planta Med. – 1985. – Vol. 51. – N1. – P. 34-38.

2. Pieters, L. Condensed vegetable tannins: Biodiversity in structure and biological activities / by De Bruyne T., L.Pieters, H. Deelstra, A.Vlietinck // J. Biochem. Syst. and Ecol. – 1999. – Vol. – 27. – N4. – P. 445-459.

3. Hong, L. S. Gallic acid: An anticandidal compound in hydrolysable tannin extracted from the barks of *Rhizophora apiculata* Blume / L.S. Hong, D. Ibrahim, J. Kassim, S. Sulaiman// J. of Appl. Pharm. Sci. – 2011. – Vol. 01. – N06. – P.75-79.

4. Chuang, H.Y. Hydrolysable tannins of tropical almond show antifibrotic effects in TGF-β1-induced hepatic stellate cells / H.Y.Chuang, L.T. Ng, L.T. Lin, J.S. Chang et all // J. Sci.Food Agric. – 2011. – Vol.91. – N.15. – P.2777-2784.

5. Okuda, T. Chemistry and biology of ellagitannins. An underestimated class of bioactive plant polyphenols/edit. by Quideau S.,T. Okuda, T. Yoshida, T. Hatanoc, H. Itoc// World Scien.-, 2009.-374 p.

6. Okuda, T. Tannins of constant structure in medicinal and food plants—hydrolyzable tannins and polyphenols related to tannins/T. Okuda, I. Hideyuki//J. Molecules.-2011.-N16.-P. 2191-2217.

7. Quantification of Tannins in Tree Foliage /FAO/IAEAWorking Document. IAEA. – Vienna. 2000. – 26 p.

DETERMINATION OF POLYPHENOLIC COMPOUNDS IN SOME PLANTS OF SOLOVETSKY ARCHIPELAGO

O.G. STRUSOVSKAYA

Northern State Medical University, Arkhangelsk

e-mail:Strol3@yandex.ru

Conditions of definition of tannins in samples of air-dry raw material of some wild plants of Solovetsky Archipelago were chosen experimentally. It was established that all the samples contain both hydrolyzable and condensed tannins. The greatest amount of tannins was determined in the sample Vaccinium vitis-idaea.

Keywords: tannins, the method of Folin-Chokalteu, hydrolyzable tannins, condensed tannins.

УДК 615.322+615.012

МНОГОКРИТЕРИАЛЬНАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ ПОИСКА РАСТИТЕЛЬНЫХ ОБЪЕКТОВ И СОЗДАНИЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ СОВРЕМЕННЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

И.Ю. МИТРОФАНОВА[1]
А.В. ЯНИЦКАЯ[1]
Д.В. БУТЕНКО[2]

[1]Волгоградский государственный медицинский университет

[2]Волгоградский государственный технический университет

e-mail: i.u.mitrofanova@yandex.ru

Нами была изучена возможность использования нового методологического подхода к выбору, первичному скринингу и углубленному исследованию растений для расширения номенклатуры официнальных лекарственных растений. Применение современных информационных технологий позволяет минимизировать трудовременные затраты и автоматизировать поиск, исследование новых растительных объектов и создание на их основе лекарственных препаратов с научно обоснованной терапевтической эффективностью.

Ключевые слова: фитотерапия, лекарственные растения, метод анализа иерархий, когнитивные технологии, фармакотерапевтический эффект.

В последние годы как в нашей стране, так и за рубежом наблюдается устойчивая тенденция роста интереса населения, фармацевтических работников и практических врачей к использованию препаратов природного происхождения, особенно фитопрепаратов [3].

В настоящее время средства растительного происхождения занимают важное место в терапии различных заболеваний, в том числе социально значимых [9]. Удельный вес фитопрепаратов в некоторых фармакотерапевтических группах отечественных средств достигает 70-80%, например, в группе наркотических препаратов (морфин), лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (лекарственные формы из сырья наперстянки, ландыша, горицвета, валерианы, мелиссы лекарственной, пустырника, боярышника и др.). Значительную долю составляют растительные препараты среди бронхолегочных, слабительных, желчегонных, седативных, витаминных и других лекарственных средств [3].

Фитотерапия хотя и имеет продолжительную историю, но в настоящее время практически отсутствует доказательная база эффективности и безопасности применения растительных препаратов для лечения многих болезней и расстройств. Главная причина такого научного упущения состоит в том, что многие лекарственные средства растительного происхождения имеют многокомпонентный состав и не вполне выясненный механизм действия. Как известно, только около 10 – 15% видов произрастающих на Земле высших растений исследовано на наличие фармакологической активности. Проводить скрининговые исследования остальных 85 – 90% видов не рационально. Кроме того, такие исследования требуют серьезного вложения материальных средств. Поэтому первостепенное значение приобретают анализ информации о растениях, уже накопленной в академической и народной медицине, и разработка системного подхода к ее оценке, позволяющие объективно оценить перспективность включения различных видов растений и лекарственного растительного сырья в число официнальных [9]. Вариантом решения существующей проблемы может явиться разработка и использование нового методологического подхода к выбору, первичному скринингу и углубленному исследованию растительных объектов для расширения номенклатуры официнальных лекарственных растений и лекарственного растительного сырья.

Цель исследования. Целью исследования являлась оптимизация поиска растительных объектов помощью системы поддержки принятия решений на основе метода анализа иерархий, а также обоснование возможности их дальнейшего изучения и применения при лечении и профилактике соответствующих заболеваний.

Экспериментальная часть. Метод анализа иерархий Т. Саати может стать одним из перспективных инструментов в области фармакогностических исследований для обоснования выбора растительных объектов и возможности их использования в фармацевтической и медицинской практике. Он является замкнутой логической конструкцией, обеспечивающей анализ сложных проблем во всем их разнообразии и приводящей к более обоснованным решениям многокритериальных задач в сложной обстановке с осязаемыми и неосязаемыми факторами, чем подход, основанный на линейной логике. Применяя дедуктивную логику, данный метод позволяет включить в иерархию не только все имеющееся у исследователя по рассматриваемой проблеме знания, но и суждения предикативного характера. Кроме того, интергативно-системный подход позволяет взаимодействовать группе людей по интересующей их проблеме, модифицировать свои суждения

и в результате объединить групповые суждения в соответствии с основным критерием. Он позволяет расставлять приоритеты среди традиционно несравниваемых объектов по общим для них характеристикам, выявляя степень предпочтения как в зависимости от объективных, так и субъективных факторов [1, 8].

Предложенная нами методология базируется на применении компьютерных технологий в виде комплексной системы «Программная система поддержки принятия решений при выборе и исследовании растительных объектов в качестве источников фитопрепаратов». Для информационного обеспечения процесса выбора и исследования растительного объекта составлена электронная база данных (библиотека), содержащая информацию о химическом составе и фармакологических свойствах разрешенных к медицинскому применению официнальных и неофицинальных лекарственных растений и позволяющая автоматизировать поиск необходимой информации по заданным характеристикам.

Целесообразность использования предлагаемого системного подхода обусловлена возможностью минимизации трудовременных затрат при поиске, скрининге, исследовании новых растительных объектов и создании на их основе лекарственных препаратов с научно обоснованной терапевтической эффективностью за счёт применения современных информационных технологий.

Применение метода анализа иерархий предусматривает оценку альтернатив с точки зрения наиболее важных современных требований, предъявляемых к растительному объекту как источнику фитопрепаратов

Применение лекарственного препарата для лечения или профилактики той или иной патологии обусловлено его способностью воздействовать на причины заболевания, препятствовать его развитию или восполнять дефицит естественных биогенных веществ в организме, устраняя нежелательные симптомы и повышая качество жизни больного. Указанные свойства лекарственных препаратов с позиций интегративно-системного подхода обозначены нами понятием «фармако-терапевтический эффект» или, что семантически тождественно, «клинически значимый фармакологический эффект». Согласно построенной нами интегративно-системной модели фармакологического эффекта, любой клинически значимый фармакологический эффект, равно как и возможные побочные действия лекарственного препарата является результатом его взаимодействия с организмом больного в определенных условиях окружающей среды и фазу биологического ритма.

В результате парных сравнений структурных единиц значимого фармакологического эффекта установлено, что первостепенную роль в развитии терапевтически значимого фармакологического эффекта играет лекарственный препарат. Фармакологический эффект последнего определяется его клинико-фармакологическим (фармакотерапевтическим) потенциалом, который, в свою очередь, детерминирован совокупностью его фармакодинамических и фармакокинетических показателей, обусловленными его ключевыми характеристиками (химическое строение (последовательность атомов и пространственная организация), физико-химические свойства, доза, лекарственная форма, способ и скорость введения, длительность применения).

Лекарственное растительное сырье и препараты на его основе в отличие от синтетических препаратов характеризуются сложным многокомпонентным составом. Поэтому необходимо учитывать, что в отличие от индивидуальных лекарственных веществ биологическая активность растительного сырья и препаратов на его основе обусловлена не одним активным веществом, а является результатом синергетического или антагонистического взаимодействия всех компонентов растительного объекта, то есть фармакологический эффект фитопрепарата обусловлен вкладом нескольких групп биологически активных соединений [3].

Согласно современным представлениям [3, 4], все входящие в состав растений вещества, подразделяют на биологически активные вещества (так называемые действующие) и сопутствующие вещества, которые, в свою очередь, включают в себя потенциально биологически активные и балластные.

Действующими веществами принято считать одно или несколько биологически активных веществ, определяющих терапевтическую ценность растения [4]. Зная состав и строение действующих биологически активных соединений, можно объяснить все особенности фармакотерапевтического действия фитопрепарата, а также прогнозировать неизвестные для данного растения эффекты в случае содержания в растительном сырье нескольких химических групп веществ, обладающих различной биологической активностью. Так, в траве мелиссы лекарственной в качестве ведущей группы биологически активных соединений принято считать эфирное масло, отвечающее в основном за седативный и спазмолитический эффекты, однако, присутствие второй группы биологически активных соединений – фенилпропаноидов, в частности, розмариновой кислоты, – позволяет объяснять особенности фармакотерапевтического действия (сочетание иммуномодулирующих, противовирусных, антимикробных и антигистаминных свойств).

Действующие вещества, наряду с основным действием, могут давать желательный или нежелательный сопутствующий эффект, а также какое-либо побочное или даже токсическое действие,

особенно при применении растений, содержащих сильнодействующие (чистотел большой, ландыш майский и др.) или ядовитые вещества (наперстянка, морозник, красавка, белена черная и др.).

Все другие вещества, содержащиеся наряду с действующими, называются сопутствующими. Роль и значение их могут быть различны. Одни из них оказываются полезными, проявляя свое благоприятное воздействие на организм, например витамины, органические кислоты, минеральные вещества, сахара и др. Некоторые сопутствующие вещества могут в определенной степени могут влиять на эффективность проявления фармакологического действия основных действующих веществ, вступая с ними вступая в антагонистические или синергетические взаимодействия. Например, за счет присутствия полисахаридов в настое цветков бессмертника отмечается усиление желчегонного эффекта флавоноидов, а также оказывать дополнительный сопутствующий эффект (противовоспалительное действие полисахаридов цветков бессмертника при лечении холециститов), способствующий усилению действия. Кроме того, сопутствующие вещества могут изменять выраженность фармакологического эффекта действующих веществ, влияя на их кинетические параметры. Например, сапонины, содержащиеся в листьях наперстянки, способствуют растворению и всасыванию сердечных гликозидов, ускоряя их действие. Растворимые или набухающие полисахариды, дубильные вещества, наоборот, способствуют пролонгированию лечебного эффекта действующих веществ [4].

С другой стороны, не исключены побочные и токсические эффекты сопутствующих веществ. Так, в свежесобранной коре крушины ольховидной содержится первичный атрагликозид – франгуларозид, который проявляет рвотное действие, в семенах клещевины токсальбумин – рицин, обуславливающий их токсичность [3].

Растительные объекты, содержащие одну и ту же группу действующих веществ, не обязательно тождественны с точки зрения их фармакологической активности, равно как и части одного растения могут выступать источниками разных групп фармакологически активных веществ. Например, трава донника, плоды пастернака, укропа огородного, амми большой, семяна конского каштана являются источниками кумаринов. При этом кумарины донника лекарственного обладают выраженными антикоагулятными свойствами, пиранокумарины плодов пастернака и укропа огородного проявляют коронарорасширяющие свойства, фуранокумарины амми большой – фотосенсибилизирующую активность, тогда как семена конского каштана характеризуются выраженной капилляроукрепляющей и венотонизирующей активностью.

Следует отметить, что не всегда содержание того или иного компонента в большем количестве в одном растении по сравнению с другим свидетельствует о меньшей терапевтической активности последнего.

В содержащемся в растениях комплексе веществ имеются и такие, присутствие которых не отражается на действии основных веществ и сами по себе они фармакологически индифферентны. Такие вещества принято называть балластными. Однако следует отметить, что понятие «балластное веществ» весьма условное [4].

Доказана выраженная фармакотерапевтическая эффективность комплексных препаратов, суммарных экстрактов по сравнению с действием выделенных индивидуальных соединений. Очевидно, в природных комплексах индивидуальным веществам придана глубокая взаимосвязь. Лишаясь эволюционных спутников, очищенные биологически активные вещества не достигают предопределенных им точек приложения и без сопутствующих веществ не проявляют истинного действия без их сопровождения.

Комплексные лекарственные и оздоровительные средства представляются не как чисто узкоспецифические агенты, конкретно действующие на определенный рецептор или имеющие лишь одну точку приложения, а как регулирующие фармакологические системы. В настоящее время установлены механизмы интеграции и сопряжения биологически активных веществ в фармакологическом действии многокомпонентных препаратов [5, 6, 7].

Исходя из этого, прогноз фармакотерапевтического действия возможен только с учетом комплексной оценки вклада всех компонентов растительного объекта, суммарного или комбинированного фитопрепарата в его фармакологический эффект. Следовательно, фармакотерапевтический потенциал растительного объекта неразрывно связан с химической природой его биологически активных (действующих) и сопутствующих веществ.

Таким образом, учитывая выше сказанное, наряду с качественным химическим составом растительных объектов (или их части) необходимо учитывать количественное соотношение компонентов, их биологическую активность и особенности фармакологического взаимодействия, что позволит с достаточной точностью прогнозировать возможные фармакологические эффекты, объяснить особенности фармакотерапевтического действия и осуществить целенаправленный поиск растений как потенциальных источников эффективных лекарственных средств с научно-обоснованным фармакологическим эффектом.

Нам представляется целесообразным осуществлять выбор перспективных растительных объектов по результатам процедуры парных сравнений по методу анализа иерархий с точки зрения фармакологически значимых характеристик их биологически активных и сопутствующих веществ.

Таким образом, была изучена возможность использования нового методологического подхода к отбору перспективных растительных объектов углубленному исследованию на основе опыта эмпирической медицины, а также на основе принципа ботанического и филогенетического родства, химического и фармакологического скрининга с целью расширения номенклатуры официнальных лекарственных растений и создания высокоэффективных препаратов.

Нами обоснована целесообразность применения компьютерных технологий при выборе и исследовании растительных объектов в качестве источников фитопрепаратов. Предложенная методология, представляющая собой интеграцию современных информационных технологий и фармакогнозии, позволяет минимизировать трудовременные затраты и автоматизировать поиск, исследование новых растительных объектов и создание на их основе лекарственных препаратов с научно обоснованной терапевтической эффективностью за счёт концептуальной структуризации непрерывного информационного потока и формализации фармакогностических знаний.

Литература

1. Бутенко,Д.В. Применение метода анализа иерархии для поддержки принятия решения при выборе лекарственных препаратов /Д.В. Бутенко, А.Л. Большаков// Программные продукты и системы. – 2010. – № 2. – С. 148-149.
2. Kamlesh Kumar Bhutan Растительные препараты: от иследования к практике, перспективы в Индии / Kamlesh Kumar Bhutan // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. Приложение (Материалы Российско-Индийской выставки-семинара «От генериков к инновационным препаратам»). – 2011. – С. 9-10.
3. Куркин, В. А. Фармакогнозия: Учебник для студ. фарм. вузов. /В.А. Куркин//– Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2004. – 1180 с.
4. Муравьева, Д.А. Фармакогнозия. / Д.А. Муравьева, И.А. Самылина, Г.П. Яковлев //– М.: Медицина, 2002. – 656 с.
5. Николаев, С.М. Перспективы интеграции традиционной медицины и современного здравоохранения / С.М. Николаев // Тибетская медицина: традиции, перспективы, интеграция. – Улан-Удэ, 1997. – С. 24-2
6. Николаев, С.М. Тибетская медицина – здравоохранению России / С.М. Николаев, Л.Н. Шантанова, Н.А. Кузнецова, В.В. Бороноев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – №3 (67). – С.279-283.
7. Основные итоги деятельности Отдела тибетской медицины / С.М. Николаев [и др.] // Тибетская медицина: состояние и перспективы исследований. – Улан-Удэ, 1994. – С. 163–167.
8. Саати,Т. Принятие решений. Метод анализа иерархий / Т. Саати: Пер. с англ. – М.: «Радио и связь, 1993. – 320 с.: ил.
9. Смирнова,Ю.А. Новые виды лекарственных растений для отечественной фармакопеи / Ю.А. Смирнова, Т.Л. Киселева // Фармация. 2009. – №7. – С.6-7.

MULTICRITERIA OPTIMIZATION OF PLANTS'SEARCH AND NEW DRUGS DEVELOPMENT BASED ON MODERN INFORMATION TECHNOLOGY

I.YU. MITROFANOVA[1]
A.V. YANITSKAYA[1]
D.V. BUTENKO[2]

[1)]Volgograd State Medical University

[2)]Volgograd State Polytechnic University

e-mail: i.u.mitrofanova@yandex.ru

We have known the possibility of the new methodological approach usage to biologically active substances choice, screening and in-depth study to widen nomenclature of medication. The usage of modern information technologies allows to minimize time expenditures and to automate plants choice, in-depth study and development drugs based on its with scientifically proven therapeutic effectiveness.

Key words: phytotherapy, medicinal plants, the analytic hierarchy process, pharmaco-therapeutic effect.

УДК [615.322:582.998.1].03(048.85)

ВИДЫ РОДА ЗОЛОТАРНИК (SOLIDAGO):ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКИ, ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ

В.В. ФЕДОТОВА
В.А. ЧЕЛОМБИТЬКО

Пятигорский фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет

e-mail: vachelombitko@mail.ru

В обзоре представлены литературные сведения по ботаническому описанию видов рода золотарник (Solidago), их химическому составу и использованию его сырья в народной и научной медицине. Изложены последние экспериментальные данные по химическому изучению отдельных групп биологически активных веществ (БАВ), обладающих диуретической, урато-, оксалатолитической и противовоспалительной активностью и их использовнию для лечения и профилактики мочекаменной болезни и простатита. Приведены сведения об использовании различных водно-спиртовых экстрактов золотарника для создания лекарственных средств и БАДов для аллопатической и гомеопатической мировой медицинской практитки.

Ключевые слова: виды золотарника, тритерпеновые сапонины, флавоноиды, спектр фармакологической активности, препараты.

Растение золотарник известно еще с библейских времен. На Ближнем Востоке его называли посохом или жезлом Аарона. В Ветхом Завете Аарон является первосвященником и старшим братом пророка Моисея. В Завете сказано: «Собрать двенадцати начальникам по одному жезлу». Оказалось, что только жезл Аарона чудесным образом расцвел за одну ночь, знаменуя этим избранность сословия священников [1].

Ботаническая характеристика рода и видов Solidago. Русское название золотарник происходит от слова золото. Оно дано по золотисто-желтым цветкам растения. Название золотая розга дано по форме стебля и цветка. Стебель у этого растения прямой, желобчатый и похож на хлыст. Родовое название Solidago происходит от латинского solidus – крепкий, здоровый и agree – делающий. Французское название Verged'or происходит от двух слов verge – розга (хлыст) и or – золото. Английское название Goldenrod имеет следующее происхождение: golden – золото и rod – розга.

В словаре Н.И. Анненкова [2] для золотарника обыкновенного (SolidagovirgaureaL.) приводится более 50 синонимов, благодаря тому, что он в каждой российской губернии имел свое толкование и название: блошник, полетуха (Могил.), винокур (Нижег.), воронец, заячьи уши (Костр.), зверобой (Моск.), желтый цвет, золотое перо (Тверск.), живительная трава (Перм.), краснуха (Пск.), боровой пуховик (Влад.), перестрел, табака лесная (Гродн.), дикая цыкорія (Минск.), жовтобрюх (Киев.), nawlocglowienkiczerwone (Пол.), woolmeterohi (Эст.), keltainenkukka (Фин.).

Род Solidago в системе Магнолиофитов (Тахтаджян А.Л., 1987 г.) [3] относится к отделу Magnoliophyta; классу Magnoliopsida; подклассу Asteridae; надпорядоку Asteranae; порядоку Asterales; семейству Asteraceae; подсемейству Asteroideae; трибе Astereae. Из 32-х родов трибы Astereae, кроме рода Solidago, во флоре России и сопредельных государств встречаются виды только 10 родов: Grindelia, Dichrocephala, Bellis, Myriactis, Callistephus, Aster, Erigeron, Lachnophyllum, Conyza, Baccharis. Виды остальных 16-ти родов являются представителями тропической и субтропической флоры.

Виды рода Solidago – травянистые многолетники высотой от 10 см (декоративные низкорослые виды) до 2 м (S. giganteaAit.). Нижние листья черешковые, верхние сидячие, простые, ланцетные. Цветки мелкие желтые, собраны в многочисленные метельчатые соцветия. Плод семянка. У видов подрода Virgaurea язычковых цветков меньше, чем цветков диска. Корзинки на развитых ножках, собранны в колосовидные, кистевидные или метельчатые соцветия; листочки обертки плоские. В этом подроде две секции: дикорастущие (I) и натурализовавшиеся (II) виды. Для I характерны корзинки средней величины или крупные, собранные в узкую и длинную прямостоячую метелку, а также колосовидные, изредка головчатые корзинки (S. virgaureaL., S. caucasicaKem.-Nath., S. dauricaKitag.). Для II – корзинки мелкие, собраны в широкие метелки или кисти (S. canadensisL., S. odoraAit.). У видов подрода Euthomia язычковых цветков больше, чем цветков диска, корзинки сидячие, собранные в плотные соцветия (S. graminifolia(L.) Salisb.) [4].

Родиной золотарника считаются Северная (Канада, США и Мексика) и Южная (Бразилия, Чили) Америка, где количество дикорастущих видов насчитывается более ста. В Европе наряду с

немногими дикорастущими видами золотарник чаще встречается как декоративное растение и пользуется большой популярностью у садоводов из-за легкости выращивания (засухоустойчив и морозостоек). Золотарник со своими яркими золотистыми соцветиями гармонично вписывается в картину наступающей осени, привлекая своим впечатляющим внешним видом и оригинальным нежным ароматом. Но некоторые считают золотарник сорняком, так как он быстро распространяется самосевом, занимая пустыри и обочины дорог. Для Центральной Европы он является серьезным нарушителем естественных фитоценозов, формируя густые моноспецифичные травостои [5].

Во флоре России и сопредельных государств по данным Черепанова С.К. насчитывается 26 видов рода Solidago: из них в Восточной Европе – 8, на Кавказе – 12, в Западной и Восточной Сибири – по 2, на Дальнем Востоке – 7 [6]. Из 26 видов по 22 сведения об их химической и фармакологической изученности или вообще отсутствуют, или имеются в очень незначительном количестве. В мировой медицинской практике до сих пор в качестве лекарственного растительного сырья используется трава только нескольких видов: S. virgaureaL., S. canadensisL., S. gigantea Ait. и S. chilensis Meyen.

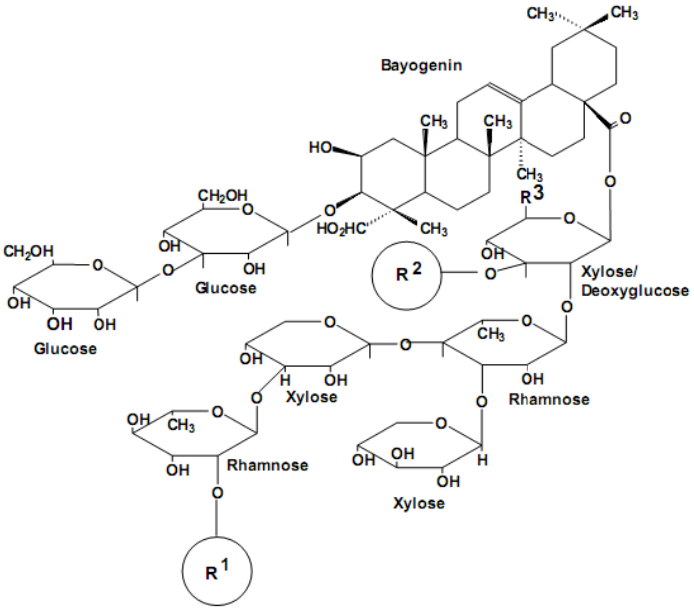
В СССР S. canadensisL. был впервые введен в культуру в 1986 году на Украине с целью получения лекарственного растительного сырья для производства препарата Марелин. После распада СССР культура S. canadensisL. была апробирована в России в условиях Ставропольской возвышенности [7], нечерноземной зоне [8] и Московской области [9]. В результате было установлено, что в 1 – 2 годы жизни растения заканчивают развитие в вегетативном состоянии. В генеративную фазу растения единично вступают на второй год и массово — на третий. Средняя продолжительность жизни растений в культуре составляет 9-11 лет. Было установлено, что лучшим способом размножения S. canadensisL., в условиях Ставропольской возвышенности, является размножение отрезками корневищ, который позволяет получить товарное сырье уже в год посадки, а не на 2-й, как при размножении зелеными черенками или на 3-й – при семенном размножении. Оптимальным сроком посадки отрезков корневищ является осенний и весенний, обеспечивающие приживаемость соответственно на 77,0%. Максимальная урожайность сырья S. canadensisL., за три года использования, наблюдается при осенней посадке – 70,6 ц/га, что на 14-15% выше чем при весеннем и поздневесеннем сроке закладки плантаций. Лучшей схемой посадки, обеспечивающей получение максимальной урожайности за три года – 71,1 ц/га, является более плотная схема 0,7х0, 2 м, что на 10-20 % выше чем при более редких – 0,7х0,4 м и 0,7х0,6 м. [7].

Биологически активные вещества, обнаруженные в видах рода Solidago. Известен состав БАВ в разной степени изученности для следующих видов: S. virgaureaL., S. canadensisL., S. giganteaAit., S. dauricaKitag., S. decurrensLour., S. elongateNutt., S. argutaAit., S. odoraAit., S. graminifolia (L.) Salisb., S. rugosa Mill., S. altissimaL.

Химический состав включает следующие соединения:

Полифенольные соединения. *Флавоноиды*: кемпферол, кверцетин, изорамнетин, астрагалин, рутин, изорамнетин-3-О-рутинозид (нарциссин) (S. virgaureaL., S. canadensisL.), кемпферол-3-О-глюкорамнозид, кверцетин-3-О-глюкопиранозид, кверцетин-3-О-(6^{11}-О-ацетил)-глюкопиранозид, изорамнетин-3-О-глюкопиранозид, рамнетин-3-О-глюкорамнозид, изорамнетин-3-О-(6^{11}-О-ацетил)-глюкопиранозид (S. canadensisL.) [10], кверцитрин, изокверцитрин, рамноглюкозид кемпферола, глюкорамнозид, рамнетина, никотифлорин, афзелин (3-рамнозид кемпферола) [11], кверцетин-D-глюкозид, кемпферол-D-глюкозид (общая сумма флавоноидов не менее 2,5% [12] S. virgaureaL.), кемпферол-3-О-рутинозид (S. virgaureaL., S. giganteaAit.) [13], кемпферол-3-О-рутинозид-7-О-β-D-апиофуранозид (S. altissimaL.) [14]. *Антоцианы*: цианидин-3-глюкозил-гликозид (S. decurrensLour.), 3-гентиобиозид цианидина (S. virgaureaL.) [15]. *Фенольные соединения*: лейокарпозид (0,262-0,516% S. virgaureaL., S. decurrensLour.) [16, 17, 18, 19, 20], виргауреозид А 0,039% (S. virgaureaL.) [18, 19, 20], изошафтозид (S. graminifolia (L.) Salisb.) [21]. *Кумарины:* эскулетин, эскулин (S. virgaureaL.).*Фенолокислоты*: хлорогеновая, кофейная, изохлорогеновая, гидроксикоричная кислоты (S. virgaureaL., S. canadensisL., S. decurrensLour., S. giganteaAit., S. altissimaL.) [22, 23].

Тритерпеновые сапонины: гликозиды олеаноловой кислоты, канаденсисапонины 1 – 8 (рис. 1) [24, 25], байогенинсапонины 1 – 4 [26], 3β-(3R-ацетоксигексадеканоилокси)-люп-20(29)-ен, 3β-(3-кетогексадеканоил-окси)-люп-20(29)- ен, 3β-(3R-ацетоксигексадеканоилокси)-29-нор-люпан-20-он, 3β-(3-гетогексадеканоилокси)-29- нор-люпан-20-он (S. canadensisL.) [27]; виргауреа-сапонины (виргауреасапонин-3 [28]), в гидролизате виргауреагенин А [29], виргауреагенин В (олеаноловая кислота), виргауреагенины C,D,E, виргауреагенины G (полигаловая кислота), H [30], солидагосапонин 21 – 30 (S. virgaureaL., общее содержание сапонинов 2,4 %) [31], гигантеасапонины (S. giganteaAit.) [25].



Сапонин	R¹	R²	R³
Канаденсисапоин 1	H	Apiosyl	Methyl
Канаденсисапоин 2	H	Apiosyl	H
Канаденсисапоин 3	H	Rhamnosyl	Methyl
Канаденсисапоин 4	H	Rhamnosyl	H
Канаденсисапоин 5	Galactosyl	Apiosyl	Methyl
Канаденсисапоин 6	Galactosyl	Apiosyl	H
Канаденсисапоин 7	Galactosyl	Rhamnosyl	Methyl
Канаденсисапоин 8	Galactosyl	Rhamnosyl	H

Рис. 1. Сапонины золотарника канадского

Органические кислоты: хинная кислота (S. virgaureaL.) [32].

Полиацетиленовые соединения: 2,8-цис, цис-матрикариаэфир, матрикариа-лактон, лахнофиллумлактон (S. virgaureaL.) [33].

Ароматические соединения: 5-бензилметоксибензоат, 3-метокси-4-ацетоксициннамоилангелат, 3,5-диметокси-4-ацетосициннамоилангелат, 2-метоксибензил-2,3,6-триметоксибензоат, 2-метоксибензил-2,6-диметоксибензоат [34], бензил-2-гидрокси-6-метоксибензоат, метил(2E,8Z)-декадиен-4,6-диноат, бензил-2,6-диметоксибензоат, метил(2Z,8Z)-декадиен-4,6-диноат (S. decurrensLour.) [35].

Стероиды: лолиолид (S. dauricaKitag.) [36], ситостерин (S. decurrensLour.) [35].

Дитерпеноиды:элонгатолид A, B, C, D, E (S. decurrens Lour.) [37], транс-клеродан A, B, C (S. argutaAit.) [38], (+)-18-тиглоксиманнол, 18-гидроябиета-7,13(14)-диен, 18-тиглоксиябиета-7,13(14)-диен, 7-гидро-13,15-дигидроксиябиета-8 (14)- ен-18-оик кислота, 15-гидройдегидроабиетик кислота (S. rugosa Mill.) [39].

Тритерпеноиды: сквален (S. dauricaKitag.)[36]

Углеводы: инулин [40], полисахариды 3 – 8 %, в гидролизате галактуроновая кислота, галактоза, глюкоза, арабиноза, ксилоза, рамноза (S. virgaureaL.) [41, 42, 43]

Сесквитерпеновые лактоны (S. dauricaKitag.)[44]

Эфирное масло: лимонен, β-элемен, δ-элемен, гермакрен B , гермакрен D [45], α-пинен, β-мирцен [46], 3-эпи-α-кубебен, 3-эпи-β-кубебен [47], δ- кадиен (S. virgaureaL., S. canadensisL.) [45], β-диктиоптерол (S. odoraAit.) [48].

Жирное масло: 14,4% (S. virgaureaL.) [49, 50].

Фитоэкдизоны:(S. virgaureaL.) [51].

Дубильные вещества:(S. virgaureaL.) [10].

Каучук:(S. virgaureaL.) [10].

Объектом нашего исследования явился ранее неизученный эндем Кавказа – золотарник кавказский (Solidago caucasica Kem.-Nath.). В его траве нами были впервые обнаружены 24 фенольных соединения, из которых идентифицированы рутин, умбеллиферон, виценин, эскулетин, дигидрокумарин, гесперидин, галловая кислота, цикориевая кислота, хлорогеновая кислота, кофейная кислота. Количественное содержание фенольных соединений в пересчете на рутин состав-

ляет 1,85% [52]. Так же впервые были идентифицированы 15 аминокислот, из которых 9 являются незаменимыми. Изучен минеральный состав травы з. кавказского: установлено наличие 5 макроэлементов и 16 микроэлементов [53].

Применение в народной и научной медицине. В народной медицине настой и отвар S. virgaureaL. используется как диуретическое, антисептическое, противовоспалительное средство при болезнях почек и мочевого пузыря (мочекаменная болезнь, холецистит, язвенный цистит, энурез), гипертрофии предстательной железы. Однако, сфера применения золотарника намного шире. Он оказывает вяжущее, потогонное, отхаркивающее, гемостатическое действие; применяется при желчнокаменной болезни, сахарном диабете, бронхиальной астме, туберкулезе легких, острых респираторных инфекциях, остром ларингите, ангине, коклюше, подагре, артритах, энтерите, колите, меноррагии, белях, экземе, асците. В Молдове, Белоруссии соцветия используют наружно в смеси со сливками, свиным жиром или сливочным маслом при туберкулезе кожи, дерматитах, ожогах, ревматизме. В Коми АССР, на Кавказе, в Сибири – при скрофулезе. В китайской народной медицине семена золотарника обыкновенного применяют для разжижения крови и устранения вздутия кишечника, а также при нарушениях менструального цикла, холере, диарее, появлении крови в моче у детей [54].

Золотарник включен в EuPh [12], БТФ [55], и Бразильскую фармакопею [56].

Для видов рода Solidago многими учеными установлен целый спектр фармакологической активности:

Мочегонная активность. Лейокарпозид, содержащийся в S. virgaureaL. и не обнаруженный в S. canadensisL. и S. giganteaAit. обладает мочегонной активностью, которая на 75% ниже, чем у фуросемида; после 6 недель введения лейокарпозида в дозе 25 мг/кг образование камней в почках существенно снижалось [57].

Мочегонная активность лейокарпозида была снижена из-за наличия флавоноидов и сапонинов. Хотя некоторые исследователи предполагают, что мочегонную активность оказывает смесь флавоноидов и сапонинов, а другие отмечают малую активность флавоноидной фракции [58].

Флавоноидная фракция S. virgaureaL. в дозе 25 мг/кг показывала увеличение диуреза у крыс на 88 % через 24 ч по сравнению с контрольным образцом (NaCl, 5 мл, пероральное введение), при этом наблюдалось снижение ночной экскреции калия и натрия и увеличение экскреции кальция.

Значительное увеличение диуреза у крыс с повышенным выведением натрия, калия и хлорид-ионов наблюдалось после приема внутрь настоя S. virgaureaL. (0,3% флавоноидов, 4,64 мл / кг и 10,0 мл / кг). Причем низкая доза оказалась более эффективной [59].

Гидроксикоричные кислоты, выделенные из S. virgaureaL., в дозе 100 мг / кг значительно увеличивали выведение натрия и калия с мочой. Эта активность эквивалентна действию фуросемида в дозе 10 мг / кг. На экскрецию кальция они существенно не повлияли, как и фуросемид. Значительное увеличение объема мочи и выведение ионов натрия и калия оказывает фракция сапонинов в дозе 25 мг / кг – 100 мг / кг. Эти эффекты были сопоставимы с действием фуросемида (10 мг / кг перорально) [60].

Противовоспалительная активность. Противовоспалительная активность сапонинов S. virgaurea L. была испытана на модели отека у крыс. В результате наблюдалось значительное снижение отека после внутривенного введения 1,25 мг – 2,5 мг / кг комплекса тритерпеновых сапонинов [61].

Лабдановые дитерпены, выделенные из S. Chilensis Meyen, при хлороводородно-этанольно индуцированных поражениях желудка у мышей проявили гастропротектиновую активность [62].

Дитерпен солидагогенон, содержащийся в водном экстракте из соцветий S. chilensisMeyen, также проявил гастропротективную активность [63].

На крысах был протестирован препарат Phytodolor на противовоспалительную, обезболивающую и жаропонижающую активность. Активность была такой же, как и у стандартных образцов салицилового спирта и индометацина[64].

Сапонины, флавоноиды и кофейная кислота, выделенные из S. virgaurea L. ингибировали активность лейкоцитарной эластазы и протеазы, участвующих в прогрессировании воспаления. Сапонины стимулировали синтез и высвобождение глюкокортикоидов в надпочечниках [65].

Водный экстракт S. virgaurea L. значительно подавлял воспалительную реакцию на коже морских свинок, индуцированную рентгеновским излучением [66].

46% водно-спиртовый экстракт S. chilensisMeyen оказывал противовоспалитоельную активность за счет ингибирования дигидрофолат редуктазы [67].

Лейокарпозид, выделенный из S. chilensisMeyen, оказывал противовоспалительный и болеутоляющий эффект [56].

Выделенная из S. giganteanAit. 3,5-ди-О-кофейная кислота обладала противовоспалительными свойствами, не имея побочных эффектов, и поэтому привлекает интерес как потенциальное лекарственное средство [68].

Антиоксидантная активность. Водно-спиртовый экстракт S. virgaurea L. как компонент препарата Phytodolor ингибировал образование активных форм кислорода [69].

Анальгетическая активность. Экстракт S. virgaurea L. проявлял анальгетическую активность, воздействуя на брадикининовые рецепторы [70].

Установлена эффективность жидкого экстракта S. chilensisMeyen при лечении люмбаго: в течении 15 дней кожу смазывали гелем, содержащим 5 % экстракта S. chilensisMeyen, и добились значительного анальгетического эффекта [71].

Спазмолитическая активность. Наличие флавоноидов (кверцетин и кемпферол) в S. virgaurea L. обуславливало установленное вазодилаторное действие, зависящее от ингибирования протеинкиназы С, ингибирования фосфодиэстеразы и циклических нуклеотидов, а также уменьшения поступления ионов Ca^{2+} [72].

Антибактериальная активность. Эфирное масло S. canadensisL. оказывало антибактериальную активность в отношении Streptococcusfaecalis, Salmonellatyphi, Bacillussubtilis, Staphylococcusaureus, Escherichiacoli, Pseudomonasaeruginosa [73]. Сухие и жидкие водно-спиртовые экстракты S. virgaureaL., S. canadensisL., S. giganteaAit. эффективны против Staphylococcusaureus, Streptococcusfaecalis, Bacillussubtilis, Escherichiacoli, Chlamydiapneumoniae, Pseudomonasaeruginosa [74, 75]. Водный экстракт корневищ S. chilensis Meyen подавлял активность Staphylococcus aureus, Escherichiacoli, Pseudomonasaeruginosa [76].

Противогрибковая активность. Деацилированные тритерпеновые сапонины S. virgaurea L. проявляли противогрибковую активность в отношении видов рода Candida (Candida albicans, Candida tropicalis, Candida krusei, Candida parapsilosis, Candida pseudotropicalis, Candida guilliermondi, Candida glabrata и Cryptococcus neoformans) выше, чем смесь сапонинов [77]. В других экспериментах показана противогрибковая активность спиртового экстракта S.virgaurea L. в отношении дерматофитов, особенно в отношении Trichophyton mentagrophytes, Microsporum gypseum и Microsporum canin. Противогрибковая активность в отношении Candida albicans была очень низкой [78].

Противоопухолевая активность. Значительная противоопухолевая активность виргауреасапонина Е, выделенного из S. virgaurea L., в дозе 1 мг / кг / сут. была установлена в экспериментальной модели саркомы у мышей [79]. В другой серии экспериментов был продемонстрирован противоопухолевый эффект полисахаридов S. virgaurea L. в отношении простаты, рака молочной железы, меланомы и рака легких. Рост опухоли подавлялся в дозе 5 мг / кг [80].

Противоопухолевая активность наблюдалась у гексанового, хлороформного, этилацетатного и 50% водно-спиртового экстракта S. canadensisL. в отношении клеток линии HeLa и MCF-7. [81].

Иммуномодулирующая активность. Иммуномодулирующая активность (индукция макрофагов и активация NK-клеток), а также противоопухолевая активность тритерпенового сапонина виргауреасапонина Е была показана в экспериментах invitro [82].

Антиагрегантная активность. Дитерпены, содержащиеся в водном экстракте S. chilensisMeyen, ингибировали АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов в крови человека; а сапонины блокировали кальциевые каналы, что свидельствовало об антиагрегантной активности S. chilensisMeyen [76, 83].

1. Препараты, содержащие сырье золотарника или его водно-спиртовые экстракты:

I. Аллопатические препараты

А) Монопрепараты:

1. Цистиум солидаго раствор (PharmaWernigerode GmbH, Deutschland) – водный раствор сухого экстракта S. gigantea; оказывает диуретическое, противовоспалительное, спазмолитическое действие, применяется для лечения и профилактики воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и мочекаменной болезни.

2. Солидагорен моно (Klein, Deutschland) – таблетированная форма сухого экстракта Solidago, применяется при нефрите и мочекаменной болезни.

Б) Комбинированные препараты:

3. Марелин (Украина): сухие экстракты Rubia tinctorum, Equisetum arvense, Solidagocanadensis, магния фосфат однозамещенный, коргликон, келлин, салициламид. Таблетки проявляют спазмолитическое, противовоспалительное действие, способствуют отхождению почечных конкрементов, снимают боли при почечной колике.

4. Простанорм (Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО, Россия): экстракт из смеси сырья – травы Hypericum perforatum L., травы Solidago canadensis L., корня Glycyrrhiza glabra L., корневищ с корнями Echinacea purpurea L. Таблетки или водно-спиртовая жидкость для приема внутрь обладают андрогенной, противовоспалительной, анальгезирующей, диуретической и улучшающей микроциркуляционную активность в простате.

5. Фитодолор (Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Deutschland): водно-спиртовые экстракты Populustremula, Solidagovirgaurea, Fraxinusexcelsior. Раствор для приема внутрь оказывает противовоспалительное, анальгетическое, цитостатическое действие и применяется при хроническом полиартрите.

6. Полиартритный сбор (Россия) включает 32 компонента, одним из которых является трава золотарника: Hypericum, Sorbus, Tussilagofarfara, Rhodiolarosea, Alchemilla, Quercus, Pyrus, Polygonumpersicaria, Equisetum arvense, Betula, AlnusLedum, Matricariarecutita, Menthapiperita, Solidago и др.

II. Гомеопатические препараты

7.Псоризер (Алкой-Холдинг, Россия) – сублингвальные гранулы, содержат Berberis D3, Graphites D8, Rhus toxicodendron D12, Fumaria officinalis D3, Solidago virgaurea D3. Оказывает дерматотропное, противопсориатическое действие; применяются при псориазе, дерматозе псориазоформном, нейродермите, сухих кожных высыпаниях, шелушении и кожном зуде.

8.Хомвиокорин-N (HomvioraArzneimittelDr. HagedornGmb&Co, Deutschland) – капли для приема внутрь: Solidagovirgaurea, Adonidisvernalis, Scilla, Convallariamajallis, Crataegus. Применяются для лечения хронической сердечной недостаточности. Золотарник оказывает диуретический и натрийуретический эффекты, которые обусловлены улучшением почечной гемодинамики и выделительной функции почек за счет снижения реабсорбции Na^+ в канальцах и его выведения.

9. Сабурген-Н (Weber & Weber, Deutschland): Chondrodendron toment, Clematis recta, Cucurbita pepo, Echinacea purp., Lytta vesicatoria, Populus trem., Serenoa rep., Solidago virg. Выпускаетсяввидерастворадляприемавнутрь.

10. СолидагокомпозитумС (Biologische Heilmittel Heel GmbH, Deutschland) – растворд-ляинъекций: Acidum arsenicosum, Hydrargyrum bichloratum, Chondodendron tomentosum, Natrium pyruvicum, Nosode Coxsackie Virus A9, Capsicum annuum, Berberis vulgaris, Solidago virgaurea, Vesica urinaria suis, Ureter suis, Terebinthina laricina, Pyelon suis, Barosma, Urethra suis, Hepar sulfuris, Cuprum sulfuricum, Equisetum hiemale, Lytta vesicatoria, Colibacillinum Nosode, Apisinum, Orthosiphon aristatus, Smilax, Nosode Pyrogenium, Baptisia tinctoria, Argentum nitricum. Активизирует иммунные механизмы при острых и хронических заболеваниях почек и мочеиспускательного тракта.

2. Биологически активные добавки (БАДы)

11. Капли для приема внутрь **Биофорс Солидаго комплекс** (Bioforce,Deutschland): водно-спиртовые настойки S. virgaurea 69%, Betula 18%, Ononis 7% и Equisetum 6%. Оказывают мочегонное, спазмолитическое, противовоспалительное и антисептическое действие и применяются для лечения мочекаменной болезни.

12.Уронат медивит (NaturProduktPharma, Poland) – желатиновые капсулы с сухими экстрактами: Solidagovirgaurea, Betulasp., Urticasp. Оказывают мочегонный, антисептический эффекты и усиливают выведение хлоридов и мочевины. Применяются для лечения острых и хронических инфекций мочевыводящих путей (уретрит, цистит, пиелонефрит), а также для лечения подагры.

13.Урофлюкс (Deutschland): кора Salix, листья Betula, листья Arctostaphylos uva ursi, трава Equisetum arvense, трава Solidago, корень Rudbeckia, корень Glycyrrhiza, корень Ononis arvensis, корневища Poaceae. Чай оказывает мочегонное, противовоспалительное, противомикробное действие на мочевые пути, способствует выведению мочевой кислоты.

14.Вотерган (EnrichInternationalInc., USA): листья Arctostaphylosuva-ursi, плоды Juniperus, трава Equisetumarvense, кукурузные рыльца (Zeamays), листья Petroselinum, цветки Filipendulaulmaria, цветки Solidago, Pipercubeba, ягоды Vacciniumoxycoccos, семена Citrullus. Капсулы являются вспомогательным средством в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний мочевыводящих путей.

15.ЧайИван Кузьмич №5 (Elanda, Poland): трава Solidagovirgaurea, корень и трава Taraxacum, листья Betula, корень Levisticum, трава Equisetumarvense, околоплодник Phaseolus. Оказывает мочегонное и противовоспалительное действие, предупреждает образование камней в почках.

16.Чай № 25 "Урологический – 2" (Россия) S. virgaurea, Polygonum aviculare, Leonurus quinquelobatus, Linum usitatissimum, Rosa. Применяется в качестве мочегонного и растворяющего камни в почках и мочевом пузыре средства при мочекаменной и почечнокаменной болезни, уремии, мочекислом диатезе и альбуминарии.

17. Простамед (Dr. Gustav Klein, Deutschland) – таблетки, содержащие порошок семян тыквы, тыквенный глобулин (Cucurbita pepo), сухой экстракт Solidago, сухой экстракт листьев Populus tremula. Оказывает антипролиферативное, мочегонное, антибактериальное, болеутоляющее и противовоспалительное действие.

18. Простамакс (Biochem, Deutschland) – капли для приема внутрь, 5 капель (0,2 мл) Простамакса эквивалентны 128 мг плодов карликовой пальмы (Saw palmetto) и 8 мг Solidago. Вызывает ослабление болей, связанных с простатой; способствует уменьшению простаты при доброкаче-

ственной гиперплазии; обладает диуретическим действием – увеличивает количество отделяемой мочи; уменьшает частоту мочеиспускания; является эффективным противовоспалительным мочевым антисептиком.

19. Фарма-Мед Мен'с формула Простата форте (West Coast Laboratories Inc., USA) – капсулы.

20.Антиник (ИРЕА-Пензмаш, Россия) – фиточай, представленный в виде утреннего сбора из 11 трав и вечернего – из 10; он облегчает симптомы отмены никотина за счет успокаивающего действия.

21.Термоджетикс (Herbalife, USA) представлен в виде зеленых таблеток (Cacao, Yerba Mate, Utricularia, Filipendula, Camellia sinensis) и бежевых таблеток тонизирует, поддерживает водный баланс в организме, стимулирует физическую активность и способствует нормальному функционированию всех систем.

Таким образом, на основе сырья золотарника получают два монопрепарата (Цистиум солидаго раствор и Солидагорен моно) и 19 комбинированных препаратов.

Из них отечественного производства только 5 препаратов: Простанорм, Антиник, Псоризер,Полиартритный сбор, чай № 25 "Урологический – 2".

S. virgaureaL. имеет медоносное значение; является кормовым растением для северных оленей, амурского горала и бобров. Однако, для овец это растение ядовито.

Применялся в качестве дубильного и красильного растения, из травы и цветков которого извлекали желтую и коричневую краски.

Эфирное масло золотарника обладает оригинальным запахом.

Листья золотарника используются как ароматическая приправа [55].

Таким образом, виды рода золотарник являются довольно распространенными растениями, содержащими богатый комплекс БАВ, нашедшими свое применение не только в медицине, но и в других сферах деятельности.

Литература

1. Библия. – М.: Изд-во Московской Патриархии Русской Православной Церкви, 2011. – 1376 с.

2. Анненковъ Н.И. Ботаническій словарь. Справочная книга для ботаниковъ, сельскихъ хозяевъ, садоводовъ, лѣсоводовъ, фармацевтовъ, врачей, дрогистовъ, путешественниковъ по Россіи и вообще сельскихъ жителей. — СПб.: — Издательство типографія Императорской Академіи Наукъ. — 1878. — с. 335.

3. Тахтаджян, А. Л. Система магнолиофитов / А. Л. Тахтаджян. – Л.: Наука, 1987. – 439 с.

4. Флора СССР: в 30 т. / под ред. В.Л. Комарова. – М. – Л.: Изд-во Академии наук СССР, 1961. – Т. 25. – 630 с.

5. Weber, E. Biological flora of central Europe: Solidago gigantean Aiton. / E. Weber, G. Jacobs // Flora. – 2005. – P. 109-118.

6. Черепанов, С. К. Сосудистые растения России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР) / С. К. Черепанов. – СПб.: Мир и семья, 1995. – 992 с.

7. Пещанская Е.В. Биологические особенности золотарника канадского (Solidago canadensis L.) при интродукции в условиях Ставропольской возвышенности: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 06.01.13 / Пещанская Екатерина Владимировна. – Москва, 2009. – 22 с.

8. Шуклин, Ю.И. Рост и развитие золотарника канадского при возделывании в нечерноземной зоне России / Ю.И. Шуклин // Достижения науки и агротехники. – 2008. – № 3. – С. 25 – 27.

9. Семенихин, В.И. Введение в культуру золотарника канадского (Solidago canadensis L.) и лопуха большого (Aretium lappa L.) и разработка технологий их возделывания: автореф. дис. ... канд. сельскохоз. наук: 06.01.13 / Семенихин Виктор Иванович. – Москва, 2009. – 20 с.

10. Род золотарник – перспективный источник биологически активных веществ / С.Н. Ковалева [и др.]: 2-я респ. конф. по мед. ботанике. – Киев, 1988. – 257 с.

11. Gerlach, H. Uber einige Inhaltsstoffe aus verschiedenen Solilago-Arten / H. Gerlach. // Herba pol. – 1972. – T. 18. – S. 155 – 159.

12. European Pharmacopoeia 6.0. – Nordlingen, 2007. – Vol. 1.

13. Hiller, K. Flavonoids of Solidago virgaurea L.var.leicarpa(Benth)A.Gray / K. Hiller, R. Gil-Rjong, A. Otto // Pharmazie. – 1979. – Vol. 34, № 9. – P. 571-572.

14. A new kaempferol trioside from Solidago altissima L. / J. Haili [et al.] // Journal of Natural Medicines. – 2007. – Vol. 61, № 3. – P. 351-354.

15. Максимов, О.Б. Полифенолы дальневосточных растений / О.Б. Максимов, Н.И. Кулеш, П.Г. Горовой // Владивосток: Дальнаука, 2002. – 332 с.

16. Hiller, K. A saponin from Solidago decurrens / K. Hiller, R. Gil-Rjong, P. Franke // Pharmazie. – 1979. – Vol. 34, № 5-6. – P. 360-361.

17. Bolhmann, F. Aromatic esters from Solidago decurrens / F. Bolhmann, Z. Chen, A. Schuster // Phytochemistry. – 1981. – № 11. – P. 2601 – 2602.

18. Hiller, K. Virgaureosid A – a new bisdesmosidic phenol glycoside from Solidago virgaurea L. / K. Hiller, G. Dube, D. Ziegan // Pharmazie.- 1985. – Jg. 40, № 11. – S. 795 – 796.

19. Hiller, K. Zur qantitativen Verteilung der Phenolglecoside Virgaureosid A und Leiocarposid in Solidago virgaurea L. / K. Hiller, G. Fotsch // Pharmazie.- 1986. – Jg. 42, № 6. – S. 415 – 416.

20. Skrzypczak, L. Spektrofotometryczna metoda oznazania glucozydu w nawloci / L. Skrzypczak, G. Nowak, M. Ellnain-Wojtazek // Acta pol. pharm. – 1983. – T. 40, № 5 – 6. – S. 637 – 641.

21. Thiem, B. Phenolic compounds in two Solidago L. species from in vitro culture / B. Thiem, M. Wesolowska // Acta Poloniae Pharmaceutica. – 2001. – Vol. 58, № 4. – P. 277-281.

22. Bjorkman, O. Polyphenols and polyphenoloxidases in leaves of Solidago virgaurea L. / O. Bjorkman, P. Holmgren // Physiol. plant. – 1960. – Vol. 13. – P. 582 – 594.

23. Schilcher, H. Uber das Vorkommen von Flavonoiden und Hydroxyzimtsauren in Solidago virgaurea L. und S. serotina Ait. / H. Schilcher // Naturwissenschaften. – 1964. – S. 636.

24. Reznicek, G. Four major saponins from Solidago Canadensis / G. Reznicek, J. Jurenitsch, M. Plasun // Phytochemistry. – 1991. – Vol. 30, № 5. – P. 1629-1633

25. Lendl, A. Two New Saponins from Solidago gigantea / A. Lendl, G. Reznicek // Scientia Pharmaceutica . – 2007. – № 75. – P. 111-120.

26. Isolation and structure elucidation of further saponins from Solidago Canadensis / G. Reznicek [et al.] // Planta Med. – 1992. – Vol. 58, № 1. – P. 94-98.

27. New lupane triterpenoids from Solidago canadensis that inhibit the lyase activity of DNA polymerase-beta / V.S. Chaturvedula [et al.] // Bioorg Med Chem. – 2004. – Vol. 12, № 23. – P. 6271-6275.

28. Bader, G. Virgaureasaponin 3, a 3, 28-bisdesmosidic triterpenoid saponin from Solidago virgaurea / G. Bader, V. Wray, K. Hiller // Phytochemistry. – 1992. – Vol. 31, № 2. – P.621-62

29. Hiller K, Dube G, Zeigan D. Virgaureosid A—a new bisdesmoside phenol glycoside from Solidago virgaurea L. Pharmazie, 1985, 40(11) : 795-796. Это 143

30. Zur Kenntnis der Saponine der Gattung Solidago / K. Hiller [et al.] // Pharmazie. – 1975. – Jg. 30, № 3. – S. 188 – 189.

31. Miyase, T. Studies on the Constituents of Solidago virgaurea L. Ш. Structures of Solidago saponins XXI-XXIX / T. Miyase, Y. Inose, A. Ueno // Chem Pharm Bull. – 1994. – Vol. 42, № 3. – P. 617-624.

32. Schilcher, H. Uber das Vorkommen von Flavonoiden und Hydroxyzimtsauren in Solidago virgaurea L. und S. serotina Ait. / H. Schilcher // Naturwissenschaften. – 1964. – S. 636.

33. Lam, J. Polyacetylens of Solidago virgaurea L. / J. Lam // Phytochemistry. – 1973. – Vol. 10, № 3. – P. 647 – 653.

34. Bolhmann, F. Aromatic esters from Solidago decurrens / F. Bolhmann, Z. Chen, A. Schuster // Phytochemistry. – 1981. – № 11. – P. 2601 – 2602.

35. Bohlmann, F. Aromatic esters from Solidago drcurrens / F. Bohlmann, Z.L. Chen, A. Schuster // Phytochemistry. – 1981. – Vol. 20, №11. – P. 2601-2602. Это 129

36. Huneck, S. Inhaltsstoffe weitere Compositen aus der Mongolei / S.Huneck, H. Knapp // Pharmazie. – 1986. – № 9. – S. 673.

37. Anthonsen, T. The constitution of diterpenoids from solidago elongata Nutt / T. Anthonsen , R. Mclrindle // Acta Chem Scand. – 1969. – Vol. 23, № 3. – P. 1068-1070.

38. Michael, J. Constituents of the essential oil of Solidago odora Ait. / J. Michael // Economic Botany. – 1999. – Vol. 53, № 3. – P. 281-283.

39. Lu, T. Diterpenes from Solidago rugosa / T. Lu [et al.] // Phytochemistry. – 1995. – Vol. 38, № 2. – P. 451-456.

40. Gerlach, H. Uber einige Inhaltsstoffe aus verschiedenen Solilago-Arten / H. Gerlach. // Herba pol. – 1972. – T. 18. – S. 155 – 159.

41. Пыченкова, П.А. Динамика содержания и характеристика полисахаридов Solidago virgaurea L. / П.А. Пыченкова// Химия природ. соединений. – 1987. – №2. – С. 291 — 292.

42. Шаламова, Г.Г. Неуглеводная часть полисахаридного комплекса Solidago virgaurea L. / Г.Г. Шаламова, П.А. Пыченкова // Химия природных соединений. – 1982. – №3. – С. 284 — 286.

43. Яковлев, А.И. Полисахариды Solidago virgaurea / А.И. Яковлев, П.А. Пыченкова // Химия природ. соединений. – 1981. – № 6. – С. 790 – 791.

44. Absolute structure of eremophilenolide from Solidago dahurica / K.Kojima [et al.] // Chem. and Pharm. – 1997. – Vol. 45, № 11. – P. 1875 – 1876.

45. Xia, W.X. The constituents of the essential oil from Solidago Canadensis / W.X. Xia, W. He, G.Y. Wen // Chin Bull Bot. – 1999. – Vol. 16, № 2. – P. 178-180.

46. Tao, J.I.A.N.G. A survey of chemical and pharmacological studies on Solidago / J.I.A.N.G. Tao, H.U.A.N.G. Bao-Kang, Q.I.N. Lu-Ping // Journal of Chinese Integrative Medicine. – 2004. – Vol. 4, № 4. – P. 430-435.

47. Epi-Cubebanes from Solidago Canadensis / A.A. Kasali [et al.] // Phytochemistry. – 2002. – Vol. 59, № 8. – P. 805-810.

48. Choi, S.Z. Phytochemical constituents of the aerial parts from Solidago virgaurea var. gigantean / S.Z. Choi, S.U. Choi, K.R. Lee // Arch Pharm Res. – 2004. – Vol. 27, № 2. – P. 164-168.

49. Hiller, K. Isolierung von Bayogenin-Glycosiden aus Solidago canadensis L. / K. Hiller, C. Hein, P. Franke // Pharmazie. – 1983. – Jg. 38, № 1. – S. 73.

50. Murach, M. Bayogenin – ein Saponin in Solidago canadensis L./ M. Murach [et al.] // Pharmazie. – 1975. – Jg. 30, № 9. – S. 619 – 620.

51. Kasprzyk, Z. Distribution of sterols and triterpenic alcohols in plants of the Compositae family / Z. Kasprzyk, T. Kozierowska // Bull. Acad. pol. sci. boil. – 1966. Vol 14, № 9. – P. 645 – 649.

52. ФедотоваВ.В. Изучениефенольныхсоединенийзолотарникакавказского (Solidago caucasica Kem.-Nath.) / В.В. Федотова, В.А. Челомбитько // НаучныеведомостиБелГУ. Серия Медицина, Фармация. № 10 (129), Вып. 18, 2012. – С. 175-177.

53. Федотова В.В. Аминокислотный и минеральный состав травы золотарника кавказского (Solidago caucasica Kem.-Nath.) / В.В. Федотова, В.А. Челомбитько // Кластерные подходы фармацевтического союза: образование, наука и бизнес: сб. материалов II Международной научно-практической конференции. – Белгород, 2012. – С. 184-187.

54. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Asteraceae (Compositae) / под ред. П.Д. Соколова. – СПб: Наука, 1993. – 352 с.

55. British Pharmacopoeia. – London, 2009. – Vol. 1.

56. The anti-inflammatory modulatory role of Solidago chilensis Meyen in the murine model of the air pouch / R. Liz [et al.] // Pharm Pharmacol. – 2008. – Vol. 60, № 4. – P. 515-542.

57. Wpływ lejokarpozydu na doświadczalną kamicę moczową u szczurów / A. Chodera [et al.] // Acta Pol. Pharm. – 1988. – T. 45. – S. 181-186.

58. Neuere Untersuchungsergebnisse mit aquaretisch, antibakteriell und prostarop wirksamen Arzneipflanzen / H. Schilcher [et al.] // Zeitschrift für Phytotherapie. – 1989. – T. 10. – S. 77-82.

59. Schilcher, H. Nachweis der aquaretischen Wirkung von Birkenblätter und Goldrutenauszügen im Tierversuch / H. Schilcher, H. Rau // Urologe. – 1988. – T. 28. – S. 274-280.

60. Diuretic effects of extracts and fractions obtained from different Solidago species / U. Kaspers [et al.] // Naunyn-Schmiedeberg, Arch Pharmacol. – 1998. – P. 35-38.

61. Jacker, H.J. Zum antiexsudativen Verhalten einiger Triterpensaponine / H.J. Jacker, G. Voigt, K. Hiller // Pharmazie. – 1981. –T. 37. – S. 380-382.

62. Schmeda-Hirschmann, G. Gastroprotective activity of the diterpene solidagenone and its derivatives on experimentally induced gastric lesions in mice / G. Schmeda-Hirschmann, J. Rodrigueez, L. Astudillo // J. Ethnopharmacol. – 2002. – Vol. 81. – P. 111-115.

63. Evaluation of gastroprotective activity and acute toxicity of Solidago chilensis Meyen (Asteraceae) / A. Bucciarelli [et al.] // Pharm Biol. – 2010. – Vol. 48, № 9. – P. 1025-1030.

64. Okpanyi, S.N. Antiphlogistische, analgetische und antipyretische Wirkung unterschiedlicher Pflanzenextrakte und deren Kombination im Tiermodell. S.N. Okpanyi, R. Schirpke-von Panczensky, D. Dickson // Arzneim-Forsch/Drug Res. – 1989. – Vol. 39. – S. 698-703.

65. Melzig, M.F. Neue Aspekte zum Verständnis des Wirkungsmechanismus der aquaretischen Wirkung von Birkenblättern und Golrutenkraut / M.F. Melzig, H. Major // Z. Phytother. – 2000. – T. 21. – S. 193-196.

66. Wagener, H.H. Zur Pharmakologie eines Solidago-Extrakt-haltigen Venenmittels / H.H. Wagener // Arzneimittelforschung. – 1966. – T. 16. – S. 859-866.

67. Strehl, E. Inhibition of dihydrofolate reductase activity by alcoholic extracts from Fraxinus excelsior, Populus tremula and Solidago virgaurea / E. Strehl, W. Schneider, E.F. Elstner // Arzneimittelforschung. – 1995. – Vol. 45, № 2. – P. 172-173.

68. Weber, E. Biological flora of central Europe: Solidago gigantean Aiton. / E. Weber, G. Jacobs // Flora. – 2005. – P. 109-118.

69. Radikal-scavenging properties of the antirheumatic phytomedicine STW 1 and its components / I. Germann [et al.] // Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. – 2005, 371, Suppl 1:R7, 26.

70. Ethnomedicinally selected plants as sources of potential analgesic compounds: indication of in vitro biological activity in receptor binding assays / J.H. Sampson [et al.] // Phytothe. Re. – 2000. – Vol. 14. – P. 24-29.

71. Evaluation of an extract of Brazilian arnica (Solidago chilensis Meyen, Asteraceae) in treating lumbago / A.G. Silva [et al.] // Phytother Res. – 2010. – Vol. 24, № 2. – P. 283-287.

72. Duarte, J. Vasodilatory effects of flavonoids in rat aortric smooth muscle. Structure-activity relationship / J. Duarte // Gen. Pharmac. – 1993. – Vol. 24. – P. 857-862.

73. Mishra, D. Chemical composition and antimicrobial activity of Solidago Canadensis L. root essential oil / D. Mishra [et al.] // Journal of Basic and Clinical Pharmacy. – 2010. – Vol. 1, № 3. – P. 187-190.

74. Kolodziej, B. Antibacterial and antimutagenic activity of extracts aboveground parts of three Solidago species: Solidago virgaurea L., Solidago canadensis L. and Solidago gigantea Ait. / B. Kolodziej, R. Kowalski, B. Kedzia // Journal of Medicinal Plants Research. – 2011. – Vol. 5, № 31. – P. 6770-6779.

75. Demir, H. Antioxidant and antimicrobial activities of Solidago virgaurea extracts / H. Demir [et al.] // African Journal of Biotechnology. – 2009. – Vol. 8, № 2. – P. 274-279.

76. Evaluation of antimicrobial and antiplatelet aggregation effects of Solidago chilensis Meyen / Liz Rafael [et al.] // International journal of green pharmacy Year. – 2009. – Vol. 3, № 1. – P. 35-39.

77. Bader, G. Virgaureasaponin 3. A 3.28-bidesmosidic triterpenoid saponin from Solidago virgaurea / G. Bader, V. Wray, K. Hiller // Phytochemistry. – 1992. – P. 621-623.

78. Pepeljnjak, S. Investigation of the antimycotic activity of Solidago virgaurea and Solidago gigantea extracts / S. Pepeljnjak, D. Kustrak, I. Vukusic // Pharm. Pharmacol. Lett. – 1998. – Vol. 8. – P. 85-86.

79. Bader, G. Enzymatic hydrolysis of the cytotoxic triterpenoid glycoside virgaureasaponin 1. / G. Bader [et al.] // Phytochemistry. – 1998. – Vol. 49. – P. 153-156.

80. Antineoplastic activity of Solidago virgaurea on prostatic tumor cells in an SCID mouse model / S. C. Gross [et al.] // Nutr. Cancer. – 2002. – Vol. 43. – P. 76-81.

81. Ravichandiran, V. In vitro anti-cancer activity of Solidago canadensis L. / V. Ravichandiran, N. Deepa // International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences. – 2012. – Vol.3, №1. – P. 158 – 162.

82. Immunomodulatory and antitumoral effects of triterpenoid saponins / B. Plohmann [et al.] // Pharmazie. – 1997. – №12. – P. 953 – 957.

83. Infuence of the crude aqueous extract of Solidago microglossa DC on the in vitro dissolution of rat blood clots / A.S.C. Borges [et al.] // Asian Journal of Traditional Medicines. – 2008. – Vol. 3, № 6. – P. 238 – 243.

SPECIES OF GOLDENROD (SOLIDAGO): IMPORTANCE FOR MEDICAL PRACTICE, THE PROSPECTS OF STUDYING

V. V. FEDOTOVA
V.A. CHELOMBITKO

Pyatigorsk Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University

e-mail: vachelombitko@mail.ru

In the review are presented data according to the botanical description of species of goldenrod (Solidago), to their chemical composition and use of its raw materials in traditional and scientific medicine. The last experimental data on chemical studying of the biologically active substances possessing diuretic, urato- and oxalatolytic and antiinflammatory activity and their usage for treatment and prevention of urolithic illness and prostatitis are stated.

Key words: types of a Solidago, triterpene saponins, flavonoids, range of pharmacological activity, preparations.

УДК 615.32

РАСТЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ПОДОФИЛЛОТОКСИН

Р.Р. МУРАДХАНОВ
Д.А. КОНОВАЛОВ

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

e-mail: rsln_m@mail.ru

Обзор посвящен имеющимся в современной научной литературе данным о растениях, накапливающих подофиллотоксин. Данное соединение относится к классу лигнанов и имеет большое значение для медицины, так как применяется в терапии различных новообразований кожи и слизистых, а также является исходным веществом для синтеза многих противоопухолевых препаратов, применяемых при лечении рака легких, желудка, мозга и других онкологических заболеваниях.

Ключевые слова: подофиллотоксин, лекарственное растительное сырье, лигнаны, противоопухолевая активность.

Фенилтетрагидронафталиновый лигнан природного происхождения – подофиллотоксин (рис. 1) является основным активным компонентом известного растительного препарата подофиллина, ранее широко применявшегося в СССР в качестве цитостатического препарата [11 ниже].

Растения, содержащие вещества группы подофиллотоксина, с древнейших времен применяются многими народами в качестве мочегонных, слабительных, противовоспалительных, противопаразитарных средств, а также при лечении различных опухолей и бородавок [2].

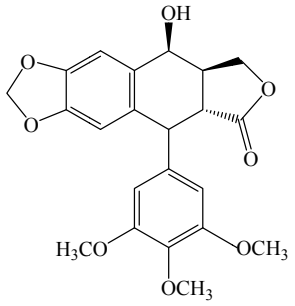


Рис. 1. Структура подофиллотоксина

В 1820 году подофиллин (сумма лигнанов и флавоноидов полученная из корневищ подофилла) был включен в Фармакопею США, а в 1864 г. в Британскую фармакопею в качестве слабительного препарата [2, 3].

Позднее был описан противоопухолевый эффект подофиллина, что послужило импульсом к многочисленным исследованиям данного препарата и его компонентов. Подофиллотоксин, как наиболее активный компонент, был впервые выделен из подофиллина и описан в 1880 году В. О. Подвысоцким [2, 4].

В середине XX века был установлен механизм противоопухолевого действия подофиллотоксина и началось его активное применение в медицине при лечении генитальных остроконечных кондилом [4].

Выяснение механизма цитотоксического действия подофиллотоксина открыло перспективы его использования в терапии различных онкологических заболеваний, однако высокая токсичность по отношению к ЖКТ и, вследствие этого, невозможность перорального применения стали причиной множества научных исследований, направленных на получение и изучение фармакологических свойств менее токсичных производных подофиллотоксина [2, 3, 4]. В результате этого в 1960-70 годах XX века были синтезированы и допущены к клиническим исследованиям ставшие впоследствии знаковыми препараты этопозид, тенипозит, этопофос (рис. 2) [3, 4, 5]. Данные препараты нашли широкое применение в комплексной терапии онкологических заболеваний кожи, легких, мозга, груди, яичников. Они также являются препаратами выбора при опухолевых заболеваниях яичка, мелкоклеточном раке легкого и острой лимфобластной лейкемии [1, 2, 4, 5].

За последние два десятилетия еще несколько производных подофиллотоксина были синтезированы и допущены к клиническим исследованиям. Наиболее значимым из них является тафлюпозид – новейший ингибитор топоизомеразы I и II типа с принципиально новым механизмом действия (рис. 2) [4].

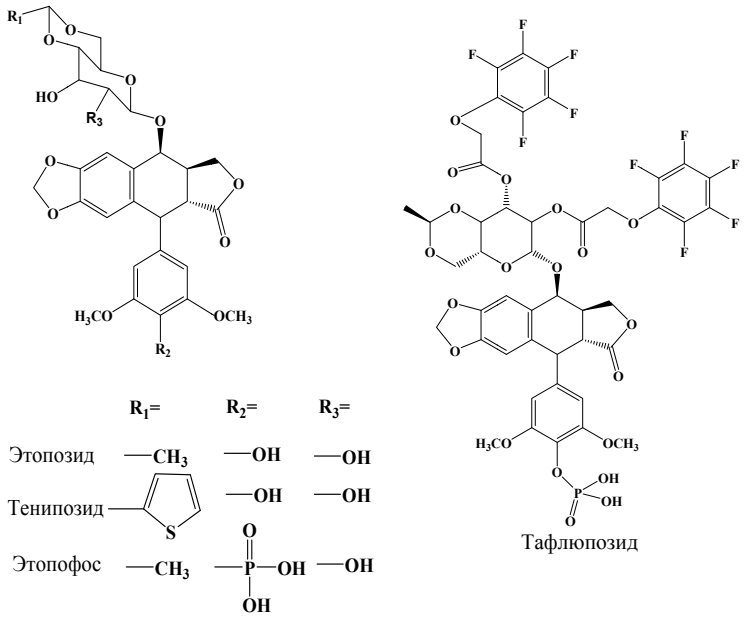


Рис. 2. Полусинтетические производные подофиллотоксина

Использование подофиллотоксина как исходного вещества при синтезе противоопухолевых препаратов обуславливает возрастающую потребность фармацевтической промышленности в данной субстанции. Полный синтез фармакологически активных изомеров подофиллотоксина затруднителен вследствие наличия четырех хиральных центров в его молекуле, а описанные в современной научной литературе способы получения подофиллотоксина и лигнанов этой группы путем биотехнологического синтеза не способны на сегодняшний день удовлетворить потребность фарминдустрии в данном биологически активном соединении. Это обусловлено низким выходом целевого компонента, дороговизной оборудования и, как следствие, низкой рентабельностью производства [4, 6, 7, 8]. Поэтому в промышленных масштабах подофиллотоксин продолжают получать из лекарственного растительного сырья.

Официальным источником подофиллотоксина, на сегодняшний день являются корневища с корнями подофилла [9]. Данный вид сырья заготавливают от 4-5 летних растений двух представителей рода подофилл (сем. Berberidaceae): североамериканского вида – подофилла щитовидного (PodophyllumpeltatumL.) и азиатского вида – п. шеститычинкового (P. hexandrumRoyle), синоним п. гималайский (P. emodiWall). В СССР оба вида были введены в культуру. В 1960-80 годах изучением культуры подофиллов в нашей стране занимались Е.А. Селиванова-Городкова, В.П. Богданова, Г.А. Кузнецова. Промышленные плантации находились в Ленинградской и Львовской областях и на тот период обеспечивали потребность отечественной фармацевтической промышленности в данном сырье для производства препарата подофиллин.

Современная мировая тенденция в решении проблемы получения необходимого количества подофиллотоксина – поиск новых альтернативных растительных источников [3, 4, 10, 11, 12].Такие факторы, как истощение дикорастущих популяций подофиллов, а также низкая рентабельность их культуры, не позволяют в полной мере удовлетворить потребность фармацевтической промышленности в подофиллотоксине.

Многочисленные исследования выявили накопление подофиллотоксина в представителях различных родов и семейств Царства Растений (табл. 1).

Таблица 1

Содержание подофиллотоксина в видах растений

№ п/п	Название вида*	Часть растения	Содержание подофиллотоксина, % от абсолютно сухого сырья	Ссылка на литературу
1	2	3	4	5
Сем. Cupressaceae Bartlett				
1	Callitris drummondii (Parl.) F.Muell.	хвоя	1,4	[13]
2	Juniperus lucayana Britton	хвоя	0,1	[13]

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
3	Juniperus sabinaL.	хвоя	0,2	[13]
		хвоя	0,15	[14]
4	Juniperus thurifera var. hispanica Mill.	хвоя	0,15	[15]
5	Juniperus sabina var. tamariscifolia Aiton	хвоя	0,14	[13]
6	Juniperus scopulorum Sarg.	хвоя	0,17	[13]
7	Juniperus virginiana L.	хвоя	0,3	[13]
		хвоя	0,47	[10]
		хвоя	0,36	[16]
		хвоя	0.16	[17]
8	Juniperus chinensis L.	культуракле-ток	0,4	[18]
Сем. Hernandiaceae Blume				
9	Hernandia sonora L.	семена	следы	[19]
Сем. Berberidaceae Juss.				
10	Diphylleia cymosa Michx.	листья	0,54	[20]
11	Diphylleia grayi F.Schmidt	корни	1,27	[20]
12	Podophyllum hexandrum Royle.	корневища с корнями	4,27	[20]
13	Podophyllum peltatum L.	корневища с корнями	0,25	[20]
		листья	5,2	[21]
14	Podophyllum pleianthum Hance	корневища с корнями	0,14	[20]
15	Podophyllum / Dysosma versipellis Hance	корневища с корнями	0,32	[20]
16	Dysosma pleiantha R.E.Woodson	листья	3,17	[10]
Сем. Linaceae DC. ex Perleb				
17	Linum album Kotschy ex Boiss.	корни	0,02	[22]
18	Linum arboreum L.	корни	0,02	[23]
19	Linum campanulatum L.	корни	0,12	[23]
20	Linum capitatum Kit. ex Schult.	корни	0,02	[20]
21	Linum cariense Boiss.	корни	0,10	[23]

Окончание табл. 1

22	Linum elegans Spruner ex Boiss.	корни	0,10	[23]
23	Linum flavum L.	корни	следы	[20, 23]
24	Linum flavum spp. scabrinerve	корни	0,04	[23]
25	Linum mucronatum spp. armenum	корни	0,04	[23]
26	Linum nodiflorum L.	листья	0,16	[23]
27	Linum pamphylicum Boiss. & Heldr. ex Planch.	корни	0,10	[23]
28	Linum tauricumWilld.	корни	0,08	[23]
29	Linum thracicum Degen	корни	0,04	[23]
30	Linum austriacum L.	корни	0,04	[23]
31	Linum lewisii Pursh	корни	0,04	[23]
32	Linum hirsutum L.	листья	0,015	[10]
		корни	следы	[23]
33	Linum usitatissimum L.	листья	0,005	[10]
34	Linum monogynum G.Forst.	корни	следы	[23]
35	Linum sibiricum Bunge	корни	следы	[23]
36	Linum viscosum L.	корни	следы	[23]
37	Linum corymbulosum Rchb.	корни	следы	[23]
38	Linum persicum Ky. ex Boiss.	листья	0,02	[24]
		стебель	0,03	
		культура клеток	0,01	
Сем. Polygalaceae Juss.				
39	Polygala polygama Walter	всё растение	0,07	[25]
Сем. Apiaceae Lindl.				
40	Anthriscus sylvestris (L.) Hoffm.	корневища	следы	[26]
				[27]
Сем. Lamiaceae Lindl.				
41	Hyptis verticillata Jacq.	всё растение	0,25	[28]

Примечание: * – название указанное в первоисточнике

Как видно из таблицы, подофиллотоксин может накапливаться в различных органах и частях растения. Содержание его варьирует от следовых количеств до нескольких процентов в пересчете на абсолютно сухое сырьё.

Представители семейства Berberidaceae содержат подофиллотоксин в наибольшем количестве, однако накопление его происходит в основном в подземных органах, что существенно увеличивает срок получения стандартного сырья (4-5 лет) и как следствие значительно снижает экономическую рентабельность культуры данных видов.

Повышению рентабельности культуры п. щитовидного и п. гималайского посвящено несколько исследований научных групп из США, Индии, Китая и других стран. [21, 31].

Установлено накопление гликозидированных форм производных подофиллотоксина в листьях п. щитовидного и п. гималайского [21, 30]. А поскольку листья являются быстро возобновляемым типом лекарственного растительного сырья, то их использование в качестве дополнительных источников биологически активных соединений создает возможности для увеличения выхода целевого продукта с единицы площади плантации и, как следствие, для повышения рентабельности культуры представителей рода Podophyllum.

Одним из перспективных источников является хвоя можжевельника виргинского – JuniperusvirginianaL. (Cupressaceae). Молодые побеги этого растения содержат до 0.5% подофиллотоксина, что, с учетом круглогодичной возможности заготовки сырья, а также большой биомассы на единицу площади, свидетельствует о перспективности этого вида как альтернативного источника подофиллотоксина.

Также определенный интерес представляет изучение изменчивости накопления подофиллотоксина и лигнанов его группы в растениях в зависимости от различных факторов. Исследования проведенные KentE. Cushman и др. посвящены влиянию факторов окружающей среды (освещенность, элементный состав почвы и пр.) на процесс накопления подофиллотоксина в сырье п. щитовидного [32, 33]. Эти данные могут быть использованы при введении в промышленную культуру различных растительных видов.

Заключение. Таким образом, представленный обзор литературы по видам растений, в которых за последние 50-60 лет был обнаружен подофиллотоксин, показывает, что наиболее перспективными источники растительного сырья являются представителями семейств Berberidaceae и Cupressaceae. Однако низкая рентабельность уже используемых видов сырья (корневища с корнями подофилла щитовидного и п. гималайского) не обеспечивает возрастающей потребности отечественной и зарубежной фармацевтической промышленности в подофиллотоксине как источнике существующих и перспективных лекарственных средств. Поэтому изучение новых возобновляемых источников сырья, таких как листья подофиллов и хвоя некоторых видов можжевельников, является актуальной задачей современной фармации.

Литература

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд., перераб. и доп. М., 2008. – 703 с.
2. Imbert, T. F. (1998) Discovery of Podophyllotoxins. Biochimie. – 80. – с. 207-222
3. Podophyllotoxin: distribution, sources, applications and new cytotoxic derivatives / M. Gordaliza [et al.]// Toxicon 44, pp. 441–459
4. Ying-Qian Liu, Liu Yang, Xuan Tian (2007) Podophyllotoxin: Current Perspectives // Current Bioactive Compounds 2007. – № 3. – pp. 37-66
5. Hande, K. R. (1998) Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. Eur. J. Cancer, 34, 1514-1521
6. Plant cell factories as a source for anti-cancer lignans / R.R.J. Arroo [et al.]/ Phytochemistry Reviews 1, pp. 27–35
7. Ahmad R., V. K. Sharma, A. K Rai, R. D. B. G. Shivananda (2007) Production of lignans in callus culture of Podophyllum hexandrum, Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 6 (4), pp. 803-808
8. Podophyllotoxin: Current approaches to its biotechnological production and future challenges / M. Yousefzadi [et al.]// Engineering in Life Science 10, №4, pp. 281–292
9. ФС 42-1475-89 Подофилла корневища с корнями
10. Bioprospecting for Podophyllotoxin / E. Bedir [et al.]// Reprinted from: Trends in new crops and new uses. 2002. J. Janick and A. Whipkey (eds.). ASHS Press, Alexandria, VA.
11. Shri Ram (2010) Research practices in herbal medicinal plant: a case of study of podophyllotoxin, Annals of Library and Information Studies, Vol. 57, pp. 65-71
12. Molecules of interest: podophyllotoxin / C. Canel [et al.] // Phytochemistry 54, 115–120
13. Konuklugil, B., (1995) The importance of aryltetralin (podophyllum) lignans and their distribution in the Plant Kingdom // J. Fac. Pharm. Ankara 24, 2, pp. 109-125
14. Lignans from Juniperus sabina./ S. Arturo [et al.] // Phytochemistry, 29: 1335-1338
15. Lignans from Juniperus thurifera /S. Arturo [et al.]/ Phytochemistry, 28: 2863-2866
16. Bioprospection of Eastern red cedar from nine physiographic regions in Mississippi / J. Archana [et al.]// Industrial Crops and Products, 30, pp. 59–64
17. Мурадханов, Р.Р., Фармакогностическое изучение побегов можжевельника виргинского как нового (альтернативного) источника подофиллотоксина / Р.Р. Мурадханов, Д.А. Коновалов, Ф.К. Серебряная, Т.Д. Мезенова // «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки»: материалы II Международной научно-практической конференции, Владикавказ, 13-15 мая 2011.

18. Premjet, D., S. Tachibana (2004) Production of podophyllotoxin by Immobilized Cell Cultures of Juniperus chinensis. Pakistan Journal of Biological Sciences 7, pp. 1130-1134
19. Lignans from the Seeds of Hernandia sonora./ L. Udino [et al.]// Planta Med., 65: 279-281
20. Broomhead, A.J. and Dewick, P.M. (1990) Tumour-inhihitory aryltetralin lignans in Podophyllum versipelle, Diphylleia cymosa and Diphylleia grayi. Phytochemistry, 29: 3831-3837
21. High yield of podophyllotoxin from leaves of Podophyllum peltatum by in situ conversion of podophyllotoxin 4-O-b-D-glucopyranoside / C. Canel [et al.]// Planta Med. 67, 97–99
22. Potential Anticancer Agents II: Antitumor and Cytotoxic Lignans from Linum album (Linaceae) / S.G. Weiss [et al.]// J. Pharm. Sci., 64: 95-98
23. Konuklugil, B. (1996) Aryltetralin Lignans from Genus Linum // Fitoterapia, 67: 379-381
24. Linum persicum: Lignans and placement in Linaceae / A. Mohagheghzadeh [et al.]// Phytochemistry Reviews 2: 363–369
25. Hokanson, G.C. (1978) Podophyllotoxin and 4'-demethylpodophyllotoxin from Polygala polygama (Polygalaceae) // J. Nat. Prod., 41: 497-498
26. Kozawa, M., Morita, N. and Hata, K. (1978) Structure of Anthriscusin, a New Phenylpropanoid Ester from the Roots of Anthriscus sylvestris Hoffm. // Chem. Pharm. Bull., 26: 1337-1338
27. Ikeda, R., Nagao, T., Okabe, H., Nakano, Y., Matsunaga, H., Katano, M. and Mori, M. (1998) Antiproliferative constituents in Umbelliferae plants. III. Constituents in the root and the ground part of Anthriscus sylvestris Hoffm. Chem. Pharm. Bull., 46: 871-874
28. Lignans and other compounds from the Mixe indian medicinal plant Hyptis verticillata / M. Kuhnt [et al.] // Phytochemistry, 36: 485-489
29. Enhanced Production of Podophyllotoxin by Fed-batch Cultivation of Podophyllum hexandrum / S. Chattopadhyay [et al.] // The Canadian Journal of Chemical Engineering, Volume 81
30. The american mayapple revisited — Podophyllum peltatum —still a potential cash crop? / R. M. Moraes [et al.]// Economic Botany 54(4) pp. 471–476
31. Меликова, Л.Н. Опыт выращивания Podophyllum hexandrum (Berberidacea) в условиях центрального Предкавказья / Л.Н. Меликова, Д.А. Коновалов // Растительные ресурсы. – 2011. – Т. 47, Вып. 2. – С. 44-50.
32. Cushman K. E., Maqbool M., Lata H., Bedir E., Khan I.A., Moraes R.M. (2005) Podophyllotoxin Content and Yield of American Mayapple Leaves in Sun and Shade HortScience 40(1):60–63. 2005
33. Variation in podophyllotoxin concentration in leaves and rhizomes of American mayapple (Podophyllum peltatum L.) / V.D. Zheljazkov [et al.] // Industrial Crops and Products 33 (2011) 633–637

PLANTSCONTAININGPODOPHYLLOTOXIN

R.R. MURADKHANOV
D.A. KONOVALOV

Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy

e-mail: rsln_m@mail.ru

The review is devoted to data concerning plants, cumulating podophyllotoxin. This substance is a lignan, using in medicine for treatment of neoplasias of skin and mucosa, and is a basic substance, using in antitumoral medications.

Key words: podophyllotoxin, lignans, antitumoral activity.

УДК 613.22

МЕСТО И РОЛЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В НУТРИТИВНОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ СОВРЕМЕННОГО ПОКОЛЕНИЯ АДАПТИРОВАННЫХ СМЕСЕЙ

А.А. ПОЗДНЯКОВ
А.М. ПОЗДНЯКОВ
В.В. АЛАБОВСКИЙ

Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко

e-mail: cas@vsma.as.ru

В статье рассматриваются биохимические свойства пальмитиновой кислоты и на этой основе ее место и роль в качестве нутритивной составляющей современного поколения адаптированных смесей для детского питания.

Ключевые слова: пальмитиновая кислота, биохимические свойства, нутритивная составляющая, адаптированная смесь, детское питание.

В целях метаболического обеспечения ранней и последующей адаптации организма ребенка, как саморегулирующейся системы, к мультиформным факторам окружающей среды, необходимость высокого уровня пролонгированных энергетических затрат подтверждена многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями [2, 3, 6]. Известно также, что базисной основой в реализации механизмов адаптации является нутритивная составляющая, а среди пищевых ингредиентов максимальной энергоемкостью обладают липиды. Учитывая, что энергетический потенциал, заложенный в липидах, вдвое превышает таковой, присутствующий в углеводах, у здорового взрослого человека накопленной в липидах энергии достаточно для поддержания основного обмена в течение 8 недель [4, 5].

Биохимическая роль липидов. Липиды – это группа биомолекул. Они представляют собой нерастворимые в воде маслянистые или жирные вещества, которые могут быть экстрагированы из клеток неполярными растворителями, такими, как эфир или хлороформ [1]. Существует несколько классов липидов, каждый из которых выполняет специфические биологические функции. Наиболее простые и широко распространенные в природе и организме человека липиды – жиры или триацилглицеролы (другие названия: нейтральные жиры, триглицеролы). Триглицеролы являются основным компонентом жиров женского молока [2].

Триацилглицеролы играют роль «топлива» для большинства организмов. Очень важный источник энергии в организме человека. Именно в них запасается большая часть энергии, выделяющейся в результате химических реакций. Среди главных питательных веществ триацилглицеролы самые калорийные (свыше 9 ккал/г). В высокоразвитых странах в среднем 40% суточной потребности человека в энергии покрывается именно за счет содержания в его организме жиров. В некоторых органах, в частности печени, сердце, скелетных мышцах, находящихся в состоянии покоя, свыше половины необходимой энергии поставляют триацилглицеролы, что особенно важно для энергообеспечения растущего детского организма. Триацилглицеролы – это неполярные липиды, помимо которых существуют также и полярные липиды. Последние составляют главные компоненты клеточных мембран, то есть тех «контейнеров», в которых протекают основные метаболические процессы. Но это не только «клеточный покров», в них локализованы многочисленные ферменты и транспортные системы. Вне зависимости от функционального предназначения, характерными структурными компонентами большинства липидов являются жирные кислоты [4].

Жирные кислоты – это длинноцепочные органические кислоты, содержащие от 4 до 24 углеродных атома; они включают одну карбоксильную группу и длинный неполярный углеводородный «хвост», из-за которого большинство липидов нерастворимы в воде и проявляют свойства масел или жиров. В клетках и тканях жирные кислоты не встречаются в свободном состоянии, а присутствуют в ковалентно связанной форме в составе липидов различных классов. В свободном виде жирные кислоты можно получить путем химического или ферментативного гидролиза. Этот принцип заложен в основе гидролиза триацилглицеролов, осуществляемого под воздействием ферментов поджелудочной железы (панкреатическая липаза) в процессе кишечного пищеварения и используется в современных технологиях изготовления сухих молочных смесей. В молекулах триацилглицеролов около 95% всей биологической энергии заключают остатки трех (триацил....) жирных кислот, которые в зависимости от характеристик исходного продукта питания, могут включать три различные жирные кислоты с длинной цепью и только 5% приходится на долю остатка – глицерола. Таким образом, носителем энергетического потенциала в липидах класса триацилглицеролов являются жирные кислоты. Итак, жирные кислоты – основной источник энергии.

Из природных липидов выделены разнообразные жирные кислоты, которые отличаются длинной цепью, наличием, числом и положением двойных связей. Некоторые кислоты содержат боковые метильные группы. Практически все встречающиеся в естественных условиях жирные кислоты содержат четное число атомов углерода, причем чаще всего 16 или 18 углеродных атомов. Длинная углеродная цепь («хвост»), может быть полностью насыщена, т.е. содержать только одинарные связи, и потому не способны к изомеризации, или насыщена, т.е. содержать одну или несколько двойных связей (способны к изомеризации). У животных и растений ненасыщенные жирные кислоты встречаются приблизительно в 2 раза чаще, чем насыщенные [1].

Насыщенные жирные кислоты входят главным образом в состав липидов класса триацилглицеролов (т.е. энергетически емкие).

Ненасыщенные жирные кислоты входят в состав липидов класса фосфолипидов (т.е. клеточных мембран).

В организме человека из ненасыщенных жирных кислот присутствуют, в основном, две: пальмитиновая и стеариновая. Из ненасыщенных – арахидоновая и простагландины (табл. 1).

Таблица 1

Некоторые природные жирные кислоты

Число атомов углерода	Структура	Систематическое название	Тривиальное название	Температура плавления, °С
Насыщенные жирные кислоты				
12	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	н-Додекановая	Лауриновая	44,2
14	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	н-Тетрадекановая	Миристиновая	53,9
16	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	н-Гексадекановая	Пальмитиновая	63,1
18	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	н-Октадекановая	Стеариновая	69,6
20	$CH_3(CH_2)_{18}COOH$	н-Эйкозановая	Арахиновая	76,5
24	$CH_3(CH_2)_{22}COOH$	н-Тетракозановая	Лигноцириновая	86,0
Ненасыщенные жирные кислоты				
16	$CH_3(CH_2)_5CH=CH(CH_2)_7COOH$		Пальмитолеиновая	- 0,5
18	$CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$		Олеиновая	13,4
18	$CH_3(CH_2)_4CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_7COOH$		Линолевая	- 5
18	$CH_3CH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_7COOH$		Линоленовая	- 11
20	$CH_3(CH_2)_4CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=(CH_2)_3COOH$		Арахидоновая	- 49,5

Все жирные кислоты активируются и окисляются в митохондриях. На первой стадии образуется ацетил-СоА и АТФ. На второй стадии окисления – ацетил-СоА окисляется через цикл лимонной кислоты до CO_2 и H_2O. Этот конечный путь окисления жирных кислот тождественен с углеводами. Окисление ненасыщенных жирных кислот требует еще двух дополнительных этапов ферментного участия.

Пальмитиновая кислота – строительный материал для ненасыщенных жирных кислот. В животных клетках пальмитиновая кислота (насыщенная жирная кислота) является обычным (типовым) продуктом, образующимся в синтазном цикле жирных кислот. Она служит предшественником других длинноцепочных жирных кислот (рис.1). При помощи ферментных систем, катализирующих удлинение цепей жирных кислот, она может удлиняться путем присоединения ацетильных групп, приводящего к образованию стеариновой кислоты или более длинных насыщенных жирных кислот. Этот процесс протекает внутриклеточно в эндопалзматическом ретикулуме и митохондриях.

Являясь базисным представителем насыщенных жирных кислот, пальмитиновая кислота (длинноцепочная жирная кислота) способна образовывать мицеллы, которые при соучастии желчных кислот во внутриэнтероцитарной среде кишечного эпителия присоединяют жирорастворимые витамины (Д, А, Е, К) – образуют хиломикроны. По мере образования хиломикронов (комплекс насыщенных жирных кислот и жирорастворимых витаминов) по лимфатическим путям они доставляют указанные витамины к функциональным системам их метаболического преобразования до конечных биохимически активных продуктов. Так, на примере метаболизма витамина Д, который изначально является сырьем, в составе хиломикронов, мицеллы доставляют по лимфатическим сосудам этот витамин в печень (образование печеночного метаболита витамина Д-кальцидиола), а затем в почку (образование конечного, почечного метаболита витамина Д-кальцитриола). Кальцидиол и кальцитриол, совместно с гормонами паращитовидной (паратгормон) и щитовидной (кальцитанин) желез участвуют в метаболизме кальция [5].

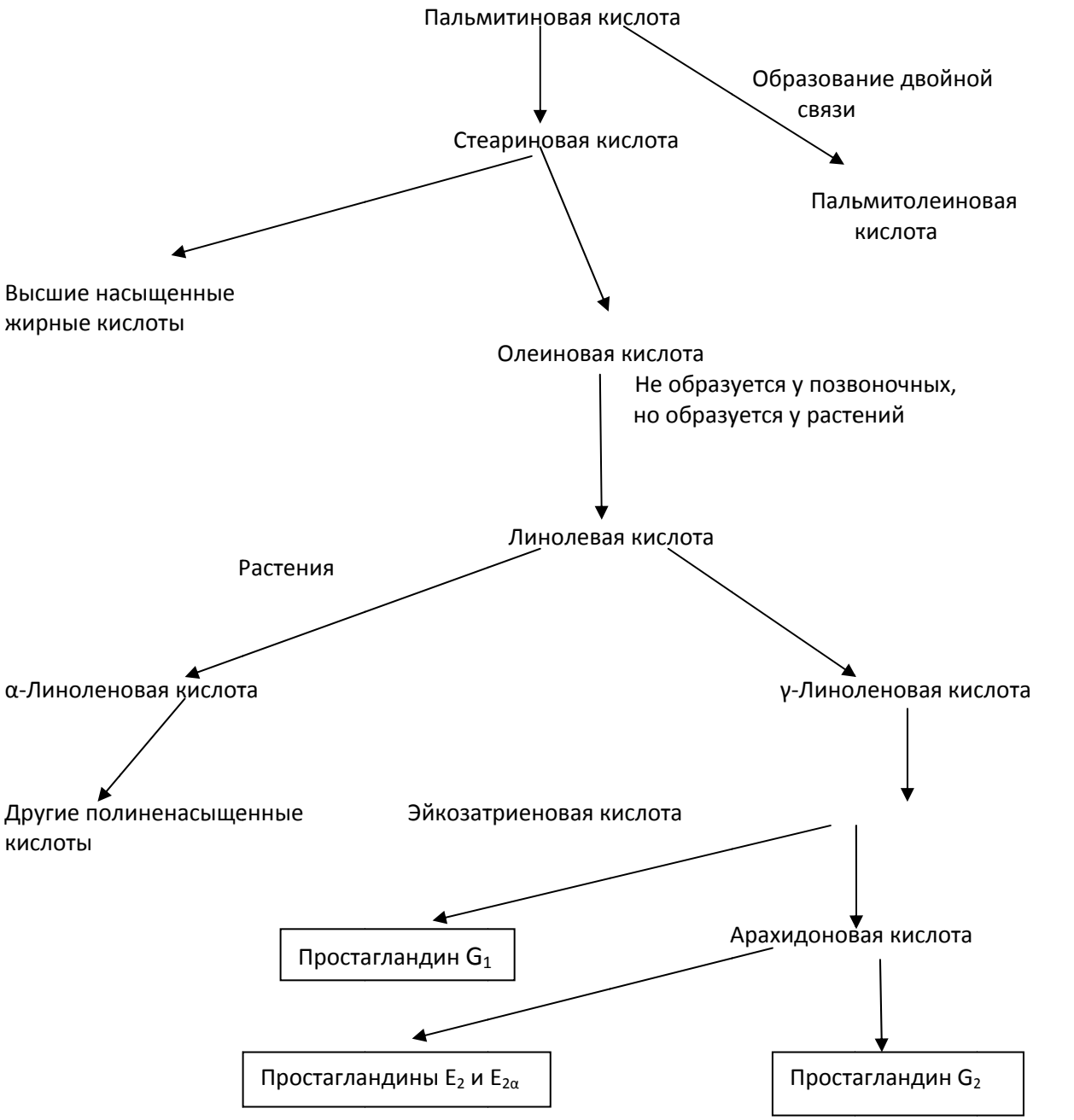


Рис. 1. Биосинтез липидов

Исключительно значимым для организма человека и ребенка как растущего организма в частности, является тот биохимический факт, что пальмитиновая кислота служит не только «стартовой» основой для синтеза других насыщенных жирных кислот, но и предшественником двух других крайне необходимых для организма мононенасыщенных жирных кислот – пальмитолеиновой и олеиновой. Олеиновая кислота, в свою очередь, преобразуется в линолевую и α-линоленовую, которые самостоятельно не могут синтезироваться в организме человека, т.е. являются для него незаменимыми. Итак:

- Пальмитиновая кислота – источник биоэнергии высокой энергетической емкости, широко представленный в продуктах животного и растительного происхождения.
- Пальмитиновая кислота – естественный «стартовый» предшественник в синтезе насыщенных жирных кислот.
- Пальмитиновая кислота является посредником в биосинтезе активного метаболита витамина Д-1,25-гидроксихолекальциферола (кальцитриола), который инициирует всасывание ор-

ганического кальция из кишечного химуса в условиях его пониженной концентрации в крови (гипокальциемии).

- Пальмитиновая кислота – базисная для синтеза незаменимых (самостоятельно не образующихся в организме человека) жирных кислот (ARA+DHA) – наиважнейшей метаболической основы для иммунного статуса, развития головного мозга, функционирования зрительного анализатора и социальной адаптации у новорожденных и детей раннего возраста.

Научно доказанная и практически апробированная роль жирных кислот в механизмах метаболического обеспечения основных физиологических и патофизиологических процессов, послужили основой рекомендаций их широкого включения в состав смесей для детского питания [6]. Следует также отметить, что к настоящему времени накопились достаточные данные, свидетельствующие о возможности дефицита жирных кислот в питании грудных детей и его неблагоприятном влиянии на рост и развитие здорового доношенного ребенка [4].

Заключение. Женское молоко является оптимальным продуктом питания для ребенка, как по питательным, так и защитным свойствам. Тем не менее, к сожалению, многие дети по различным причинам лишены возможности получать женское молоко. По данным Минздравсоцразвития на конец 2010 года в России более 35% детей до 6 мес. и более 45% детей с 6 до 12 мес. находятся на искусственном вскармливании. Поэтому создание молочных смесей, способных благотворно влиять и обеспечивать поступательное формирование и гармоничное развитие организма человека, особенно на этапе его становления, является важнейшей задачей современной нутрициологии и индустрии детского питания. В ряду продуктов детского питания, современные адаптированные смеси занимают особое место. Это сложный нутритивный комплекс, включающий мультиформную совокупность органических и неорганических веществ, каждый отдельный элемент которого, включая и конкретные жирные кислоты, имеет свое уникальное предназначение, играет конкретную роль и находится в сложнейших по выполняемым функциям и гармонии соотношениях. Именно в этом заключается главный технологический принцип создания любого комплексного продукта питания претендующего на название «Адаптированная смесь» т.е. продукта несущего характеристики максимальной приближенности к женскому молоку.

Литература

1. Ленинджер, А. Основы биохимии / А.Ленинджер. – М.: Мир, 1985. – Т.2. – 368 с.
2. Лукоянова, О.Л. Предпосылки для создания современной адаптированной молочной смеси с симбиотическими свойствами / О.Л.Лукоянова, Т.Э.Боровик, В.А.Скворцова, К.С.Ладодо // Вопросы детской диетологии. – 2010. – Т.8, №4. – С.49-54.
3. Лукоянова, О.Л. Возможности использования отечественной адаптированной молочной смеси первого полугодия жизни / О.Л.Лукоянова, Т.Э.Боровик, Н.Г.Звонкова // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т.10, №4. – С.2-7.
4. Нетребенко, О.К. К вопросу о роли длинноцепочных жирных кислот в питании детей грудного возраста / О.К.Нетребенко // Педиатрия. – 2005. – №4. – С.66-70.
5. Поздняков, А.М. Метаболические основы обеспечения системы пищеварения, ее становление и особенности функционирования у детей / А.М.Поздняков, А.А.Поздняков // Учебное пособие для интернов, ординаторов медицинских вузов. – Воронеж, 2008. – 110 с.
6. Тутельян, В.А. Руководство по детскому питанию / В.А.Тутельян, И.Я.Конь. – М.: МИА. – 2004. – 662 с.

THE ROLE OF FATTY ACIDS IN THE NUTRITIONAL COMPONENT OF THE CURRENT GENERATION OF ADAPTED BABY FOOD FORMULAS

A.A. POZDNYAKOV
A.M. POZDNYAKOV
V.V. ALABOVSKY

Voronezh State Medical Academy

e-mail: cas@vsma.as.ru

Biochemical properties of the palmitic acid are reviewed, based on which, its role is analyzed in the complex nutritional component of the current generation of adapted baby food formulas.

Key words: fatty acids, palmitic acid, biochemical properties, nutritional component, adapted baby food formulas.

УДК 615.32

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ ПИРЕТРУМА ДЕВИЧЬЕГО И ЕЁ ВАЛИДАЦИЯ

Д.А. КОНОВАЛОВ
Д.С. КОНОВАЛОВА

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

e-mail: konovalov_da@pochta.ru

Разработана методика количественного определения флавоноидов в траве пиретрума девичьего и дана ее валидация.

Ключевые слова: пиретрум девичий, флавоноиды, дифференциальная спектрофотометрия, валидация.

Пиретрум девичий (Pyrethrumparthenium (L). Smith, сем. Asteraceae) – это популярное в последнее время за рубежом растение. Оно используется для профилактики и лечения мигрени. Основными биологически активными веществами травы пиретрума девичьего являются сесквитерпеновые лактоны и флавоноиды. Именно с данными классами природных соединений и связывают противовоспалительную, антимигренозную, противораковую, анальгетическую, фунгицидную и другие виды биологической активности, которые проявляет трава пиретрума девичьего [1, 2].

Отечественное сырье с научной точки зрения изучено мало, хотя в народной медицине растение применяется для лечения головных болей, артрита, ревматизма и других заболеваний, связанных с воспалительным процессом [2].

Целью работы является разработка методики дифференциальной спектрофотометрии позволяющей проводить оценку качества сырья пиретрума девичьего по содержанию флавоноидов.

Материалы и методы. Сырье пиретрума девичьего заготавливалось нами с 2009 по 2011 год с дикорастущих популяций, произрастающих на территории Кавказских Минеральных Вод.

Разработанная нами методика определения флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии основана на способности флавоноидов образовывать комплексы с алюминия (III) хлоридом. При этомнаблюдается батохромный сдвиг полосы поглощения флавоноидов от 330-350 к 390-410 нм в видимую область спектра.

В качестве стандарта использовали раствор стандартного образца (СО) рутина в 95% спирте этиловом.

Методика количественного определения: аналитическую пробу сырья измельчают до величины частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм. Около 1,0 (точная навеска) измельченной травы помещают в колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 100 мл 70% спирта этилового и нагревают на кипящей водяной бане с обратным холодильником в течение 1 часа с момента закипания спиртоводной смеси в колбе.

После охлаждения полученное извлечение фильтруют через беззольный бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят 70% спиртом этиловым до метки. Далее 3 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, приливают 5 мл 2% раствора алюминия хлорида в 95% спирте этиловом, через 5 минут добавляют 0,2 мл раствора кислоты уксусной разведенной (33%). Объем раствора доводят до метки спиртом этиловым 95% и оставляют на 40 минут. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 410 нм, используя кювету с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 3 мл извлечения и 0,2 мл раствора кислоты уксусной разведенной (33%), доведенный спиртом этиловым до метки в колбе вместимостью 25 мл.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора комплекса СО рутина с алюминия хлоридом. Для этого в мерную колбу на 25 мл помещают 3 мл раствора СО рутина, прибавляют 5 мл 2% раствора алюминия хлорида в 95% спирте этиловом, через 5 минут добавляют 0,2 мл раствора кислоты уксусной разведенной. Объем раствора доводят до метки спиртом этиловым 95%, оставляют на 40 минут и измеряют оптическую плотность при длине волны 410 нм.

В качестве раствора сравнения использовали раствор СО рутина, приготовленный в тех же условиях, только без добавления алюминия хлорида.

Расчет содержания суммы флавоноидов в траве пиретрума девичьего проводят в точках максимума оптического поглощения испытуемого извлечения и раствора СО рутина, обработанных алюминия хлоридом.

Содержание суммы флавоноидов в процентах в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле:

$$x = \frac{A_x \times m_{cm} \times 100}{A_{cm} \times m_x \times (100 - W)} \times 100\%,$$ где

x – содержание суммы флавоноидов, в процентах;
A_x – оптическая плотность извлечения, обработанного алюминия хлоридом;
A_{cm} – оптическая плотность раствора комплекса СО рутина с алюминия хлоридом;
m_x – масса сырья, г;
m_{cn}– масса СО рутина, г;
W – потеря в массе при высушивании сырья, в процентах (9,1%).

Результаты и их обсуждение. Статистическая обработка полученных результатов (n=6, P=0,95) представлена в табл. 1.

Содержание суммы флавоноидов в траве пиретрума девичьего в фазу конца бутонизации-начала цветения составляет 2,29±0,07%. Кроме того нами проводилось определение содержания флавоноидов в образцах травы пиретрума девичьего, заготовленных в разные годы (табл. 2).

Как видно из табл. 2, относительная погрешность определения (ε) не превышает 5%.

Таблица 1

Результаты определения суммы флавоноидов в траве пиретрума девичьего в фазу конца бутонизации-начала цветения

№ п/п	Навеска	Оптическая плотность	x_i **	$(x_i - \bar{x})$	$(x_i - \bar{x})^2$	Метрологические характеристики
0*	0,0500	0,559	-	-	-	S_x =0,069 $S_{\bar{x}}$ =0,028 Δx =0,07 ε=3,06%
1	1,0179	0,244	2,36	0,07	0,0049	
2	1,0912	0,248	2,24	0,05	0,0025	
3	0,9546	0,216	2,23	0,06	0,0036	
4	0,9986	0,238	2,35	0,06	0,0036	
5	1,1035	0,263	2,34	0,05	0,0025	
6	1,0065	0,226	2,21	0,08	0,0064	
Среднее значение, $\bar{x}$			2,29			
Сумма значений, $\sum (x_i - \bar{x})^2$					0,0235	

Примечание: * – СО рутина; ** – содержание (%) в пересчете на абсолютно-сухое сырье.

Таблица 2

Количественное определение флавоноидов в траве пиретрума девичьего, заготовленной в разные годы

Год заготовки	Навеска сырья, г	Оптическая плотность, А	Содержание флавоноидов, (%) x_i	Метрологические характеристики
2009	0,9735; 0,9463; 0,8519; 1,0486; 1,0368; 1,0094	0,248; 0,247; 0,207; 0,275; 0,268; 0,243	2,42; 2,47; 2,30; 2,49; 2,48; 2,29	$\bar{x}$ =2,41; S_x =0,091; $S_{\bar{x}}$ =0,037 Δx =0,09; ε =3,73%
2010	1,0572; 0,9964; 1,0187; 1,0253; 1,1045; 0,9628	0,268; 0,247 0,236; 0,251; 0,265; 0,234	2,45; 2,40; 2,23; 2,37; 2,32; 2,35	$\bar{x}$ =2,35; S_x =0,075; $S_{\bar{x}}$ =0,031 Δx =0,08; ε =3,40%
2011	1,0179; 1,0912; 0,9546; 0,9986; 1,1035; 1,0065	0,244; 0,248; 0,216; 0,238; 0,263; 0,226	2,36; 2,24; 2,23; 2,35; 2,34; 2,21	$\bar{x}$ =2,29; S_x =0,069; $S_{\bar{x}}$ =0,028 Δx =0,07; ε =3,06%

Примечание: * – содержание (%) в пересчете на абсолютно-сухое сырье.

Валидация методики количественного определения суммы флавоноидов пиретрума девичьего.

Для подтверждения пригодности методики по контролю качества сырья пиретрума девичьего проводили ее валидационную оценку по параметрам линейность и точность (прецизионность на уровне повторяемости методики и правильность методом добавок).

Для разработки оптимальной методики была установлена область линейной зависимости оптической плотности от концентрации анализируемого вещества (суммы флавоноидов). Определение линейности проводили на 6 уровнях концентраций анализируемого извлечения (табл. 3, рис. 1). Растворы готовили путем разбавления аликвоты и увеличения аликвоты для измерения количественного содержания суммы флавоноидов травы пиретрума девичьего.

Таблица 3

Определение линейности зависимости оптической плотности от концентрации анализируемых веществ

С	0,0078	0,0113	0,017	0,0227	0,0283	0,0341
А	0,08	0,142	0,22	0,291	0,367	0,436

где С – концентрация суммы флавоноидов, г/мл; А – оптическая плотность.

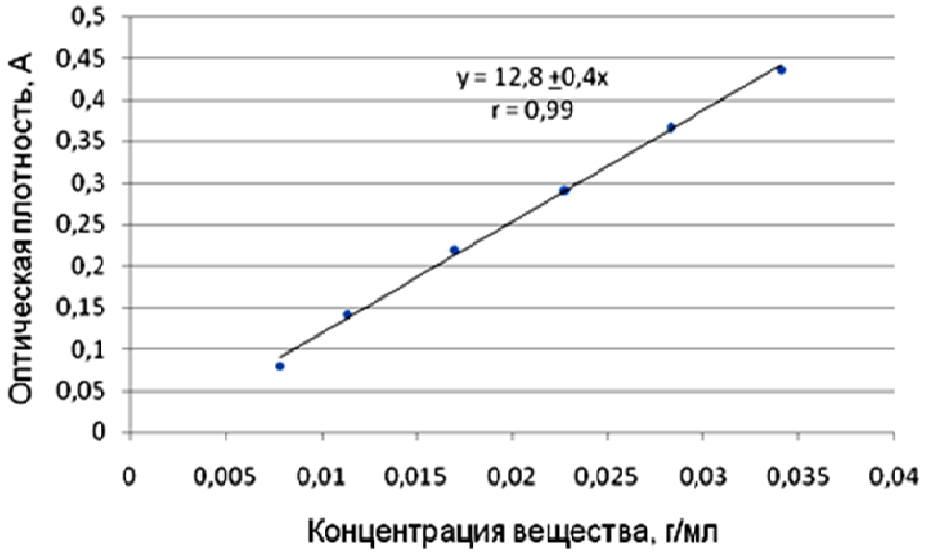


Рис. 1. Зависимость оптической плотности от концентрации флавоноидов в извлечении из травы пиретрума девичьего

На рис. 1 видно, что почти все экспериментальные точки (за исключением первой), лежат на линии тренда. Следовательно, область линейной зависимости наблюдается при концентрациях 0,0113-0,0341 г/мл. Вычисление коэффициента корреляции проводили с помощью программы MicrosoftExcel 2002. Величина коэффициента корреляции составила 0,99, что считается удовлетворительной корреляцией.

Определение прецизионности методики (на уровне повторяемости) проводили на одном образце сырья на шести параллельных измерениях. Результаты определений представлены в табл. 4.

Таблица 4

Результаты установления прецизионности на уровне повторяемости (сходимости) валидируемой методики

№ опыта	Навеска сырья, г	Оптическая плотность, А	x_i *	$(x_i - \bar{x})$	$(x_i - \bar{x})^2$	Метрологические характеристики
0.	0,0500	0,603	-	-	-	S_x = 0,058 $S_{\bar{x}}$ = 0,024 Δx = 0,066 ε = 3,13% RSD =2,75%
1.	0,9863	0,226	2,09	0,02	0,0004	
2.	1,0911	0,258	2,15	0,04	0,0016	
3.	0,9658	0,214	2,02	0,09	0,0081	
4.	1,1042	0,265	2,19	0,08	0,0064	
5.	0,9947	0,230	2,11	0	0	
6.	1,0234	0,234	2,09	0,02	0,0004	
Среднее значение $\bar{x}$			2,11			
Сумма значений $\sum (x_i - \bar{x})^2$					0,0169	

Примечание: * – содержание (%) в пересчете на абсолютно-сухое сырье.

Относительное стандартное отклонение равно 2,75%, это говорит о том, что методика позволяет получить удовлетворительные по сходимости результаты.

Правильность методики устанавливали путем измерения количественного содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин в растворах, полученных путем добавления стандартного образца (СО рутина) к навеске сырья. Результаты определений представлены в табл. 5.

Таблица 5

Определение правильности методики (результаты опытов с добавками)

№ п/п	Навеска сырья, г	Добавка рутина, г	A*	Содержание** (%)		R, %	Метрологические характеристики
				Расчетное	Полученное		
1.	1,0062	0	0,246	2,36	-	-	$R_{ср}$= 101,40 S_x = 2,70 $S_{\bar{x}}$ = 1,02 Δx = 2,50 ε = 2,47% RSD =2,66%
2.	1,0143	0,0051	0,292	2,87	2,78	96,86	
3.	0,9851	0,0112	0,350	3,49	3,43	98,28	
4.	0,9864	0,0171	0,433	4,08	4,24	103,92	
5.	0,9877	0,0275	0,538	5,12	5,27	102,93	
6.	1,1095	0,0294	0,626	5,30	5,46	103,01	
7.	1,0238	0,0365	0,655	6,02	6,18	102,66	
8.	0,9891	0,0379	0,642	6,12	6,29	102,11	

Примечание: * – оптическая плотность 0,05% раствора СО рутина 0,569;
** – содержание суммы флавоноидов в абсолютно сухом сырье; А – значение оптической плотности образцов сырья; R – открываемость.

Критерий приемлемости – средний процент открываемости, скорректированный на 100%, и его средняя величина должна находиться в пределах 97-103% (согласно рекомендациям американской ассоциацией аналитической химии (AOAC) при содержании анализируемого вещества больше 1%). В разработанной методике средний процент открываемости составил 101,40%, а относительное стандартное отклонение не превышает 3%, что соответствует величине RSD, оптимальной для данного метода анализа.

Выводы. Разработанная методика позволяет определить содержание суммы флавоноидов в траве пиретрума девичьего в присутствии других соединений, проста в исполнении и не требует дорогостоящей аппаратуры. А проведенная валидационная оценка методики свидетельствует о её пригодности для контроля качества сырья пиретрума девичьего.

Литература

1. Knight, D.W. Feverfew: chemistry and biological activity / Knight D.W. // Nat. Prod. Rep. – 1995. – Vol. 12, N 3. – P. 271-276.
2. Anti-inflammatory activity of parthenolide-depleted Feverfew (Tanacetum parthenium) / Sur R. [et al.] // Inflammopharmacology. – 2009. – Vol. 17, N 1. – P. 42-49.
3. Коновалова, Д.С. Сесквитерпеновые лактоны пиретрума девичьего как биологически активные вещества (обзор) / Д.С. Коновалова, Д.А. Коновалов // Экология человека. – 2008. – № 3. – С. 3-7.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF QUANTITATIVE METHOD OF DETERMINATION OF FLAVONOIDS IN PYRETHRUM PARTHENIUM HERB

D.A. KONOVALOV
D.S. KONOVALOVA

Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy

e-mail: konovalov_da@pochta.ru

The technique of quantitative definition of flavonoids in Pyrethrum parthenium herb is developed and given it's vaidation.

Key words: Pyrethrum parthenium, flavonoids, spectrophotometry, validation.

УДК 614.27.008.2:331:517

МЕТОДОЛОГИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ПРОТИВОДЕЙСВИЯ УГРОЗАМ ТЕХНИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ В ФАРМАЦИИ

Д.А. КУЗНЕЦОВ

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

e-mail: oef@pharm.rzn.ru

Сформулировано понятие угрозы технико-технологической безопасности фармацевтических организаций. Установлены основные внешние и внутренние факторы угроз, проведена экспертная оценка их значимости, рассчитаны числовые значения весовых коэффициентов. Предложена система количественной оценки угроз технологической безопасности. Разработана концепция принятия управленческих решений по предотвращению угроз технологической безопасности на основе принципа субсидиарности. Концепция реализована с помощью программы для ЭВМ "Угрозы фармацевтической экономической безопасности".

Ключевые слова: фармацевтические организации, угрозы технико-технологической безопасности.

Переход российской фармацевтической отрасли на инновационную модель развития сформулирован в "Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года". Это создаст предпосылки для перехода отрасли на более совершенную модель развития, что должно привести к росту обеспеченности населения, учреждений здравоохранения лекарственными средствами отечественного производства по количественным и качественным показателям [5].

Важным условием перехода на инновационную модель развития является поддержание высокого уровня технологической конкурентоспособности фармацевтической организации, и возможностью своевременного выявления и предотвращения угроз технико-технологической безопасности, а также перевода реальных угроз в потенциальные [1-4].

Угрозы технико-технологической безопасности фармацевтической организации это явления и процессы, отрицательно влияющие на её экономическое состояние, ограничивающие развитие и ущемляющие корпоративные интересы за счет технико-технологической составляющей экономической безопасности [1, 2].

Достоверно установлено, что среди семи основных компонентов экономической безопасности фармацевтической организации технико-технологическая безопасность, занимает четвертое место по значимости после финансовой, кадровой и информационной безопасности, это определяет актуальность исследования[3, 4].

Целью настоящего исследования является выявить основные факторы угроз технико-технологической безопасности, установить их значимость, предложить систему количественной оценки уровня угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации; разработать матрицу управленческих решений по противодействию угрозам технико-технологической безопасности фармацевтических организаций. С использованием современных информационных технологий разработать и оценить эффективность внедрения в деятельность аптечных учреждений программы для ЭВМ "Угрозы фармацевтической экономической безопасности", позволяющей анализировать угрозы экономической безопасности фармацевтических организаций и аптечных сетей.

Материалы и методы. В данном исследовании использовались методы теории нечетких множеств, методы анкетирования, интервьюирования, коллективных экспертных оценок, использовались принципы системного подхода. Объектами исследования явились 52 фармацевтические организации различных организационно-правовых форм: Рязанской, Московской, Ленинградской, Тульской, Владимирской, Ростовской, Липецкой областей, городов Москвы, С.-Петербурга, Рязани, Ростова-на-Дону, Тулы, Тамбова. Среди них фармацевтические организации розничной реализации лекарственных средств, аптечные сети, оптовые фармацевтические организации, больничные аптеки, ведомственные аптеки, производственные аптеки.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования было проведено интервьюирование и анкетирование фармацевтических работников. В качестве критериев отбора экспертов выступили: 1) квалификация – провизор; 2) опыт работы по специальности более 5 лет; 3) знание и опыт управленческой фармацевтической деятельности; 4) работа в оптовых, розничных и производственных фармацевтических организациях различных организационно-правовых форм.

Для обеспечения достоверности и объективности исследования проводился учет компетентности провизоров-экспертов. Например, компетентность провизоров-экспертов по вопросам угроз экономической безопасности определялась структурой аргументации, а также степенью знакомства с факторами угроз экономической безопасности фармацевтической организации с помощью расчета коэффициентов аргументированности по вопросам угроз экономической безопасности $К_а$=0,857, коэффициентом степени знакомства эксперта с вопросами угроз экономической безопасности $К_з$=0,763, коэффициентом компетентности провизора-эксперта по вопросам угроз фармацевтической экономической безопасности $К_{к.ср.}$ =0,81.

Таблица 1

Анализ респондентов фармацевтических организаций по категориям

Категории провизоров-экспертов фармацевтических организаций	Количество респондентов	
	Абс.	%
1.По форме собственности фармацевтической организации		
ООО – общество с ограниченной ответственностью	62	78,5
ЗАО – закрытое акционерное общество	9	11,4
МУП – муниципальное унитарное предприятие	3	3,8
ГУП – государственное унитарное предприятие	3	3,8
ИП, ПБЮЛ – индивидуальные предприниматели	2	2,5
ИТОГО:	79	100
2. По виду фармацевтической деятельности		
Розничная реализация ЛС	66	83,5
Оптовая реализация ЛС	8	10,1
Производственная аптека	5	6,4
ИТОГО:	79	100
3. По характеру организации фармацевтической деятельности		
Аптеки	40	50,9
Сетевые аптеки	33	41,9
Больничные аптеки	1	1,2
Ведомственные аптеки	2	2,4
Центральные районные аптеки	3	3,6
ИТОГО:	79	100
4 Должность респондента		
Заведующий аптекой	17	21,6
Заместитель заведующего аптекой	27	34,1
Заведующий отделом аптеки	35	44,3
ИТОГО:	79	100

Информационную базу исследования составили материалы опроса 79 провизоров-экспертов в виде анкет-таблиц в количестве 790 штук. Подведя итоги проведенного исследования 79 провизоров-экспертов нами установлено, что 9 провизоров-экспертов показали неаргументированные ответы, кроме того, использование алгоритма логического упорядочения Черчмена-Акофа, не позволило выявить непротиворечивость и транзитивность ответов 9 провизоров-экспертов. В этой связи, эти респонденты в соответствии с требованиями теории нечетких множеств, были исключены из дальнейшего исследования и для анализа использовались данные 70 провизоров-экспертов.

Установлено, что значение весового коэффициента факторов угроз технико-технологической безопасности составляет λ_t=0,143, что подтверждает исследование факторов технико-технологической безопасности проведенное ранее. Значение весового коэффициента факторов технико-технологической безопасности составляет λ_c=0,145, таким образом, значение факторов угроз технико-технологической безопасности также располагается на четвертом месте. Значимость факторов угроз технико-технологической безопасности уступают значениям факторов угроз финансовой безопасности, кадровой безопасности и информационной безопасности, кроме того, превышает значения факторов угроз экологической безопасности, политико-правовой безопасности и силовой безопасности.

В ходе исследования факторов угроз технико-технологической безопасности фармацевтических организаций представляется целесообразным выделить факторы угроз, как связанные с деятельностью самой организации – внутренние, так и не зависящие от нее – факторы внешней среды. В этой связи, при изучении этих двух групп факторов угроз с позиций деятельности фар-

мацевтических организаций нами были выбраны следующие десять факторов угроз технико-технологической безопасности:

- *внешние*: экономическая демотивация фармацевтических производителей в РФ; низкая доля производства фармацевтических субстанций на территории РФ; низкая доля инновационных производств лекарственных средств в РФ; низкий уровень лекарственной независимости; недобросовестная конкуренция фармацевтических производителей; разные условия доступа производителей на фармацевтический рынок. Внешние факторы угроз технико-технологической безопасности в целом определяют негативные воздействия внешней среды фармацевтического рынка и отражают неспособность фармацевтической организации противодействовать внешним негативным технико-технологическим факторам.
- *внутренние*: низкий уровень использования зарубежного фармацевтического научно-технического и производственно-технологического потенциала; несоответствие фармацевтических производств стандартам GMP; низкая конкурентоспособность фармацевтической промышленности РФ; высокая доля низкорентабельных дженериковых лекарственных средств.Внутренние факторы угроз технико-технологической безопасности проявляются субъектами внутренней среды и реализуются внутри фармацевтической организации. В силу множественности их действия определяют технологическую неспособность менеджмента фармацевтической организации адаптировать внутреннюю систему управления к изменяющимся факторам технологических угроз, а также невозможность перевода явных угроз в потенциальные за счет собственных внутренних ресурсов.

Затем, на следующем этапе нашего исследования проведено интервьюирование фармацевтических работников с помощью специально разработанных анкет, которые включали в себя названия указанных выше десяти факторов угроз технико-технологической безопасности. Провизоры-эксперты указали семь наиболее значимых, по их мнению, факторов угроз, которые в дальнейшем были подвергнуты экспертной оценке.

Необходимость проведения экспертной оценки факторов угроз технико-технологической безопасности заключалась в определении их соотношения и значимости, расчете числовых значений весовых коэффициентов. В анкете провизоры-эксперты оценивали степень влияния угроз на технико-технологическую безопасность в баллах. В ходе оценки максимально значимому, по их мнению, фактору угрозы присваивалось 7 баллов, минимально значимому фактору угрозы 1 балл. Остальные факторы угроз технологической безопасности получали промежуточные значения. Результаты экспертной оценки использовались для расчета численных значений весовых коэффициентов факторов угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации.

В исследовании использовались данные 70 провизоров-экспертов, что с точки зрения системных исследований и теории нечетких множеств вполне достаточно для получения достоверных результатов. Полученные результаты показали, что мнения провизоров-экспертов относительно рангов факторов угроз технико-технологической безопасности имеют расхождения. По этому была проведена оценка степени согласованности мнений провизоров-экспертов относительно ранжирования факторов угроз технологической безопасности. В результате вычислена средняя сумма рангов всех факторов угроз технико-технологической безопасности (среднее арифметическое суммы рангов факторов угроз) – $T_j = 72$, $S = 81651{,}693$. Критическое значение χ^2 (0,95) = 12,6; установлено, что расчетное значение $\chi^2 = 261{,}984$ больше критического. По этому, коэффициент конкордации W можно признать значимым. Рассчитанное значение коэффициента конкордации W = 0,651, следовательно, согласованность мнений провизоров-экспертов относительно значимости факторов угроз технико-технологической безопасности можно признать высокой.

Следующим этапом нашего исследования явилась разработка системы количественной оценки степени угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации, с учетом вектора приоритета. Система количественной оценки разработана нами на основе метода теории нечетких множеств и в частности – метода взвешенной суммы оценок критериев с точечным оцениванием весов.

Неоспоримым преимуществом данного метода является логическое упорядочение вариантов решения многокритериальной задачи определения степени угрозы технико-технологической безопасности фармацевтической организации. С этой целью нами предлагается производить расчет T – оценочного показателя факторов угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации по формуле:

$$T = T_1\lambda_{t1} + T_2\lambda_{t2} + T_3\lambda_{t3} + T_4\lambda_{t4} + T_5\lambda_{t5} + T_6\lambda_{t6} + T_7\lambda_{t7},$$

где, T_1 – низкий уровень использования зарубежного фармацевтического научно-технического и производственно-технологического потенциала, направленность вектора приоритета в сторону повышения уровня использования зарубежного фармацевтического научно-технического и производственно-технологического потенциала по шкале оценки угроз технико-

технологической безопасности фармацевтической организации, большему значению фактора угрозы соответствует большее значение градации (безразмерной численной характеристики);

λ_{t1} – весовой коэффициент низкого уровня использования зарубежного фармацевтического научно-технического и производственно-технологического потенциала, численное значение λ_{t1} = 0,121 (рис. 1);

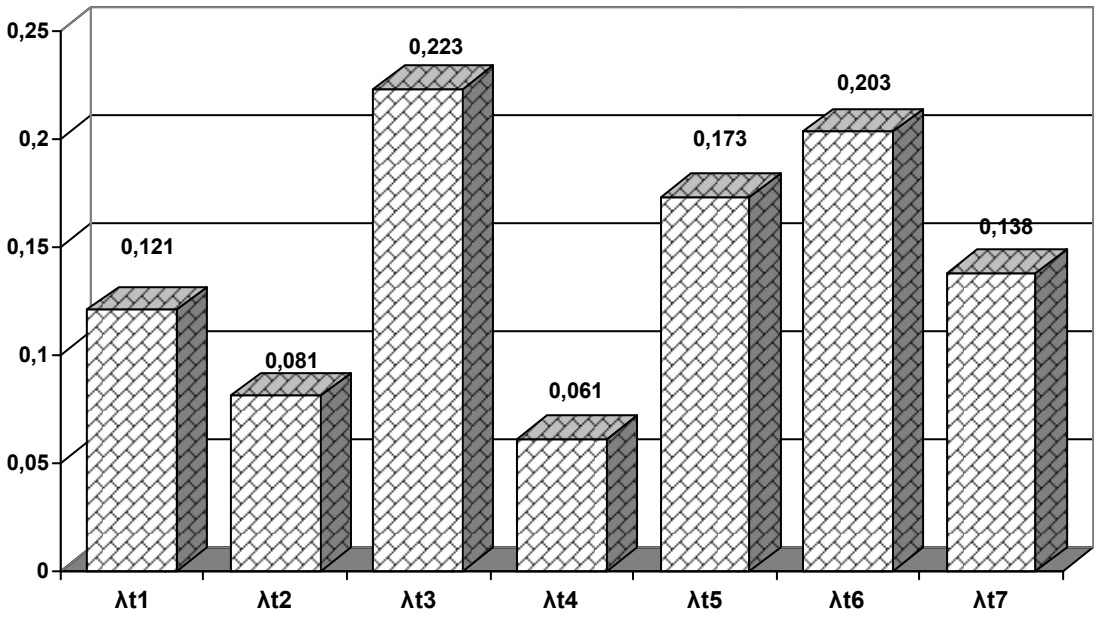


Рис.1. Числовые значения факторов угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации

T_2 – экономическая демотивация фармацевтических производителей в РФ, направленность вектора приоритета в сторону снижения экономической демотивации фармацевтических производителей в РФ по шкале оценки угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации, большему значению фактора угрозы соответствует большее значение градации (безразмерной численной характеристики);

λ_{t2} – весовой коэффициент экономической демотивации фармацевтических производителей в РФ, численное значение λ_{t2} = 0,081;

T_3 – несоответствие фармацевтических производств стандартам GMP, направленность вектора приоритета в сторону уменьшения несоответствия фармацевтических производств стандартам GMP по шкале оценки угроз техник-технологической безопасности фармацевтической организации, большему значению фактора угрозы соответствует большее значение градации (безразмерной численной характеристики);

λ_{t3} – весовой коэффициент несоответствия фармацевтических производств стандартам GMP, численное значение λ_{t3} = 0,223;

T_4 – низкая доля производства фармацевтических субстанций на территории РФ, направленность вектора приоритета в сторону повышения доли производства фармацевтических субстанций на территории РФ по шкале оценки угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации, большему значению фактора угрозы соответствует большее значение градации (безразмерной численной характеристики);

λ_{t4} – весовой коэффициент низкой доли производства фармацевтических субстанций на территории РФ, численное значение λ_{t4} = 0,061;

T_5 – низкая доля инновационных производств лекарственных средств в РФ, направленность вектора приоритета в сторону повышения доли инновационных производств лекарственных средств в РФ по шкале оценки угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации, большему значению фактора угрозы соответствует большее значение градации (безразмерной численной характеристики);

λ_{t5} – весовой коэффициент низкой доли инновационных производств лекарственных средств в РФ, численное значение λ_{t5} = 0,173;

T_6 – низкая конкурентоспособность фармацевтической промышленности РФ, направленность вектора приоритета в сторону повышения конкурентоспособности фармацевтической про-

мышленности РФ по шкале оценки угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации, большему значению фактора угрозы соответствует большее значение градации (безразмерной численной характеристики);

λ_{t6} – весовой коэффициент низкой конкурентоспособности фармацевтической промышленности РФ, численное значение λ_{t6} = 0,203;

T_7 – низкий уровень лекарственной независимости, направленность вектора приоритета в сторону повышения уровня лекарственной независимости по шкале оценки угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации, большему значению фактора угрозы соответствует большее значение градации (безразмерной численной характеристики);

λ_{t7} – весовой коэффициент низкого уровня лекарственной независимости, численное значение λ_{t7} =0,138.

Сумма числовых значений весовых коэффициентов оценочного показателя факторов угроз технико-технологической безопасности равна единице в соответствии с требованиями теории нечетких множеств, а также с общим порядком нормирования. Числовые значения, а также соотношение факторов угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации представлены на рис. 1.

Нами разработана система количественной оценки факторов угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации. Система оценки заключается в расчете числового значения показателя Т – оценочного показателя факторов угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации.

Сформулированное правило оценки означает, что меньшему численному значению показателя Т соответствует меньшая степень угрозы технико-технологической безопасности фармацевтической организации. Нами установлена направленность вектора приоритета по каждому фактору угрозы, а также вектора приоритета оценочного показателя факторов угроз технико-технологической безопасности.

Методологический подход по оценке факторов угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации, разработанный и внедренный нами в ряд фармацевтических организаций, предполагает нормирование значения безразмерной численной характеристики T_{1-7} по вербально-числовой шкале Харрингтона.

Показано, что использовать вербально-числовую шкалу Харрингтона в первоначальном виде не представляется возможным, по этому шкала была адаптирована для оценки угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации (табл. 2).

Таблица 2

Шкала оценки угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации

Градация	Оценка в %	Количественная оценка степени угрозы технико-технологической безопасности фармацевтической организации
1	0-10	Очень низкая степень угрозы политико-правовой безопасности фармацевтической организации.
2	10-25	Низкая степень угрозы технико-технологической безопасности фармацевтической организации.
3	25-40	Степень угрозы технико-технологической безопасности фармацевтической организации ниже среднего.
4	40-55	Средняя степень угрозы технико-технологической безопасности фармацевтической организации.
5	55-70	Высокая степень угрозы технико-технологической безопасности фармацевтической организации.
6	70-85	Высочайшая степень угрозы технико-технологической безопасности фармацевтической организации.
7	85-100	Максимально высокая степень угрозы технико-технологической безопасности фармацевтической организации.

В ходе исследования угроз экономической безопасности фармацевтической организации определена направленность вектора приоритета факторов угроз технико-технологической безопасности – в сторону снижения. В результате установлено, что меньшему числовому значению факторов угроз соответствует меньшее значение градации (безразмерной численной характеристики) по Шкале оценки угроз технико-технологическойбезопасности фармацевтической организации. Для противодействия угрозам, а также для перевода явных угроз в потенциальные нами разработана матрица управленческих решений по предотвращению угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации (табл. 3), включающая основные факторы угроз безопасности и управленческие решения противодействия угрозам.

Реализована концепция принятия управленческих решений по противодействию угрозам технико-технологической безопасности фармацевтических организаций с позиций принципа суб-

сидиарности. Особенность применения принципа субсидиарности, заключается в том, что противодействие угрозам технико-технологической безопасности осуществляется на микроэкономическом уровне, т.е. на уровне фармацевтической организации – где это представляется оптимальным, эффективным и целесообразным.

Концепция сформулирована в виде Матрицы управленческих решений по предотвращению угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации (табл. 3) представляет собой таблицу, состоящую из шести столбцов (уровни технико-технологической безопасности) и семи строк (факторы угрозы технико-технологической безопасности); на пересечениях строк и столбцов располагаются ячейки с вариантами управленческих решений по противодействию угрозам.

Правило принятия управленческих решений означает, что чем левее расположен столбец и выше – строка, тем выше значимость и результативность управленческого решения противодействию угрозам технико-технологической безопасности.

Таблица3

Матрица управленческих решений по предотвращению угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации

Уровни угроз технологической безопасности / Факторы угроз технологической безопасности	1-й уровень: собственники, учредители, акционеры.	2-й уровень: топ-менеджмент, дирекция.	3-й уровень: фармацевтический персонал.	4-й уровень: организация бизнес-процессов.	5-й уровень: текущая фармацевтическая деятельность	6-й уровень: учет, анализ, аудит.
1. Несоответствие фармацевтических производств стандартам GMP.	Финансирование мер по переходу на стандарт GMP.	Разработка планов внедрения стандарта GMP.	Подготовка персонала для работы по стандарту GMP.	Разработка бизнес-плана с учетом стандарта GMP.	Исполнение требований стандарта GMP.	Контроль внедрения стандарта GMP.
2. Низкая конкурентоспособность фармацевтической промышленности РФ	Финансирование модернизации фарм. промышленности.	Разработка мер по повышению конкурентоспособности.	Повышение показателей конкурентоспособности.	Поиск резервов повышения конкурентоспособности.	Внедрение конкурентоспособных технологий.	Контроль показателей конкурентоспособности.
3. Низкая доля инновационных производств лекарственных средств в РФ.	Финансирование разработки инновационных производств ЛС.	Внедрение инновационных производств ЛС.	Стажировка по вопросам инновационных технологий.	Внедрение инновационного менеджмента.	Повышение количества инновационных разработок ЛС.	Мониторинг инновационных технологий
4. Низкий уровень лекарственной независимости.	Финансирование создания резервов ЛС.	Внедрение системы "импортозамещения".	Подготовка фарм. кадров системы "импортозамещения".	Создание собственных производств ЛС.	Создание фармацевтических кластеров.	Анализ реализации мер лекарственной независимости.
5. Низкий уровень использования зарубежного фармацевтического научно-технического и производственно-технологического потенциала.	Финирование закупки новых зарубежных технологий.	Использование современных зарубежных технологий.	Стажировка в зарубежных фармацевтических компаниях.	Внедрение передовых фармацевтических производств.	Покупка лицензий на фармацевтические производства.	Мониторинг зарубежного производственного потенциала.
6. Экономическая демотивация фармацевтических производителей в РФ.	Экономическое стимулирование производства ЛС.	Предоставление налоговых льгот для производителей ЛС.	Финансирование переподготовки фармацевтических кадров.	Реализация федеральных и региональных программ.	Льготное кредитование производителей ЛС.	Анализ причин экономической демотивации производства ЛС.
7. Низкая доля производства фармацевтических субстанций на территории РФ.	Финансирование производства субстанций в РФ.	Внедрение технологий производства субстанций.	Разработка современных технологий субстанций.	Предоставление государственных гарантий.	Создание гос. предприятий по производству субстанций.	Контроль производства отечественных субстанций.

Концепция принятия управленческих решений по противодействию угрозам технико-технологической безопасности фармацевтических организаций с позиций принципа субсидиарности и система количественной оценки факторов угроз технико-технологической безопасности фармацевтической организации были использованы при разработке прикладной программы "Угрозы фармацевтической экономической безопасности" Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2010615910 [3].

Использован язык программирования MicrosoftVisualFoxPro 6.0. Программа предназначена для проведения автоматизированного моделирования, анализа и прогнозирования угроз технико-технологической безопасности фармацевтических организаций. Программа позволяет оценивать уровень угрозы технологической безопасности фармацевтических организаций и аптечных сетей с использованием различных факторов; имеется возможность корректировки математической модели угроз технологической безопасности посредством изменения числовых значений весовых коэффициентов факторов угроз, а также корректировки самих факторов [3, 4].

Выводы.

1. Сформулировано определение угрозы технико-технологической безопасности фармацевтической организации. В ходе анкетирования и интервьюирования фармацевтических работников установлены основные факторы угроз технико-технологичекой безопасности фармацевтической организации (внешние и внутренние факторы), проведена экспертная оценка их значимости, рассчитаны числовые значения весовых коэффициентов факторов угроз.

2. Разработана система количественной оценки угроз технико-технологической безопасности с помощью расчета оценочного показателя факторов угроз; в основу системы положен метод теории нечетких множеств, а именно метод взвешенной суммы оценок критериев с точечным оцениванием весов.

3. Установлена направленность вектора приоритета основных факторов угроз и оценочного показателя факторов угроз технологической безопасности с помощью лингвистических переменных. Разработана концепция принятия управленческих решений по предотвращению угроз технико-технологической безопасности на основе принципа субсидиарности.

4. Разработана и внедрена в деятельность аптечных учреждений программа для ЭВМ "Угрозы фармацевтической экономической безопасности", позволяющая анализировать угрозы технологической безопасности фармацевтических организаций и аптечных сетей. Программа включена в Реестр программ для ЭВМ.

Литература

1. Кузнецов, Д.А. Вопросы технико-технологической безопасности фармацевтических организаций / Д.А. Кузнецов // Сборник материалов XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство».- Москва, 2011.- С.609.

2. Кузнецов, Д.А.Изучение угроз технико-технологической безопасности в фармации / Д.А. Кузнецов, Э.А. Коржавых, Л.В. Мошкова // Сб. науч. тр. Пятигорской ГФА: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции / под ред. М.В. Гаврилина. – Пятигорск. – Вып. 67. – 2012. – С. 441-442.

3. Кузнецов, Д.А. Угрозы фармацевтической экономической безопасности: программа / Д.А. Кузнецов. – М., 2010. – (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2010615910/Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам).

4. Кузнецов, Д.А. Исследование угроз экономической безопасности фармацевтических организаций с использованием новых информационных технологий / Д.А. Кузнецов // Вестник новых медицинских технологий. – Тула, № 1. (Т. 18) – 2011. – С.170-171.

5. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ № 965 от 23.10.2009 "Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года". Москва, 2009.

METHODOLOGY OF DEFINITION AND COUNTERACTION TO MENANCES TEHNIQUE-TECHNOLOGICAL SAFETY IN PHARMACY

D.A. KUZNETSOV

Ryazan State Medical University

e-mail: oef@pharm.rzn.ru

The concept of menaces of technique-technological safety of the pharmaceutical organizations is formulated. The basic exterior and interior factors of menaces are installed, the expert judgment of their significance is conducted, numerical value of weight numbers are counted. The system of a quantitative estimation of menaces of technological safety is offered. The concept of adoption of administrative solutions on preventing of menaces of technological safety on the basis of a principle subsidiary is developed. The concept is realized by means of the computer software "Menaces of pharmaceutical economic safety".

Key words: the pharmaceutical organizations, menaces of technique-technological safety.

УДК 615.322

ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МАСЛА СЕМЯН ПОДОФИЛЛА ШЕСТИТЫЧИНОЧНОГО (PODOPHYLLUMHEXANDRUMROYLE)

С.П. ЛУКАШУК

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

e-mail: shpitzbaum@mail.ru

Статья посвящена изучению подофилла шеститычиночного. (PodophyllumhexandrumRoyle), культивируемого на Северном Кавказе.В работе изложены результаты исследования компонентного состава жирного масла семян подофилла шеститычиночного.Впервые в масле семян подофилла шеститычиночного идентивицировано 20 жирных кислот: линолевая, олеиновая, гексадекановая, дегидроабиетиновая, абиетиновая, стеариновая и др.

Ключевые слова: подофилл шеститычиночный, жирные масла, стерины, хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС).

Введение. В нашей стране и за рубежом широко культивируются растения рода PodophyllumL. семейства барбарисовых Berberidaceae, как лекарственные и декоративные. В качестве лекарственного растительного сырья используют корневища с корнями подофилла щитовидного PodophyllumpeltatumL. и подофилла Эмоди PodophyllumEmodi для получения препарата «Подофиллин», применяемого при остроконечных кандиломах, папилломатозе мочевого пузыря, гортани, в гомеопатии [3,4]. Подофилл шеститычиночный успешно культивируется в климатических условиях Кавказских Минеральных Вод [1]. Виды подофилла включены в Британскую фармакопею и в фармакопею США [3]. Наряду с подземными органами импортируют в страны США и Европы плоды подофилла как пищевой продукт.

Объектом исследования явились семена подофилла шеститычиночного, собранные в августе 2010 года с культивируемых растений (Ставропольский край).

Цель – изучение жирнокислотного состава семян подофилла шеститычиночного.

Методика исследования. Количественное определение жирного масла семян PodophyllumhexandrumRoyle проводили методом циркулярной экстракции смесью спирта этилового 96% и хлороформа в соотношении1:1 в аппарате Сокслета. Содержание жирного масла в семенах составило 19-21%. Масло представляет собой вязкую жидкость желтого цвета без запаха. Определены основные константы жирного масла: Показатель преломления -1,484, кислотное число – 5,24, йодное число – 106,4.

Ранее состав кислот жирного масла семян PodophyllumhexandrumRoyle изучался с использованием газожидкостной хроматографии, в ходе которой идентифицировали жирных кислот: линолевая, олеиновая, пальмитиновая, эруковая, линоленовая, стеариновая, миристиновая [2]. Применения метода храмато-масс-спектрометрии позволяет провести исследования с большей точностью.

Исследования проводили на храмато-масс-спектрометре AT-5850/5973 AgillentTechnologies (США), с разрешающей способностью 0,5 аем во всем рабочем диапазоне. Ионизация электронами 70 эв. Чувствительность прибора составляет 0,01 нг по метилстеарату. Образец жирного масла анализировали на содержание свободной фракции и связанной в липидах кислой фракции. Анализ свободной фракции: жирное масло силилировали в 20 мкл БСТФА 15 мин при 80 °С и разбавляли гексаном до 100 мкл. 1 мкл смеси вводили в инжектор системы газового храматографа – масс-спектрметра (ГХ-МС) в автоматическом режиме. Анализ дает состав свободных жирных кислот, моноглицеридов, стеринов, спиртов.

Анализ суммарной, свободной и связанной в липидах кислой фракции.

Жирное масло (3-5 мг) обрабатывали в 0,4 мл IN растворе кислоты хлористоводородной в метаноле при 80 °С в течение 3 час (кислый метанолиз). Образовавшиеся при этом метиловые эфиры жирных кислот экстрагировали гексаном. Гексан упаривали, а сухой остаток силилировали в 20 мкл БСТФА 15 мин при 80 °С и разбавляли гексаном до 100 мкл. Для анализа 1 мкл смеси вводили в инжектор системы газового хроматографа-масс-спектрометра в автоматическом режиме.

Для хроматографического разделения пробы использовали капиллярную колонку из плавленого кварца длиной 25 м и внутренним диаметром 0,25 мм. Неподвижная фаза HP-5ms Хьюлетт-Паккард с толщиной слоя 0,2 мкм. Хроматографирование проводили в режиме программирование температуры от 135 до 320 °С со скоростью 7град/мин. Температура инжектора и интерфейса 280 °С. Обработку данных проводили с помощью штатных программ прибора. Вещества в хроматографических пиках идентифицировали с помощью библиотечных программ с базой данных масс-спектров NIST.

Результаты и обсуждения. В результате в жирном масле семян подофила шеститычиночного идентифицировано 30 компонентов, помимо жирных кислот, присутствуют ретинолы, токоферолы, ситостерины (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

Результаты идентификации химического состава жирного масла семян подофилла шеститычиночного

№/п	Время, мин	Содержание, %	Название
1.	6,667	0,11	додекановая кислота
2.	7,691	0,19	гексадекан
3.	9,482	0,49	тетрадекановая кислота
4.	10,927	0,11	пентадекановая кислота
5.	12,012	0,15	7-гексадеценовая кислота
6.	12,073	0,43	9-гексадеценовая кислота
7.	12,351	13,66	гексадекановая кислота
8.	12,643	0,37	склорен
9.	12,710	0,10	мети-ди-третбутил-гидроксифинил-пропионат
10.	12,805	0,06	гексадеканол
11.	13,422	0,28	гептадеценовая кислота
12.	13,707	0,26	гептадекановая кислота
13.	14,535	5,98	дегидроабиетон
14.	14,691	20,88	линолевая кислота
15.	14,799	9,55	леиновая кислота
16.	14,847	4,74	цис-вакценовая кислота
17.	14,935	0,39	сандаракопимарадиен
18.	15,043	4,29	стеариновая кислота
19.	17,010	1,13	изопимаровая кислота
20.	17,261	0,69	эйкозеновая кислота
21.	17,580	0,70	эйкозановая кислота
22.	18,055	2,71	метил-дегидроабиетат
23.	18,584	18,70	дегидроабиетиновая кислота
24.	18,808	3,23	абиетиновая кислота
25.	18,930	2,71	абиетиновая кислота
26.	19,879	0,50	окозеновая кислота
27	22,049	0,44	тетракозеновая кислота
28.	27,652	0,42	эргостенил
29.	27,977	0,26	стигмастерил
30.	28,676	6,49	ситостерол

Сумма 100,00

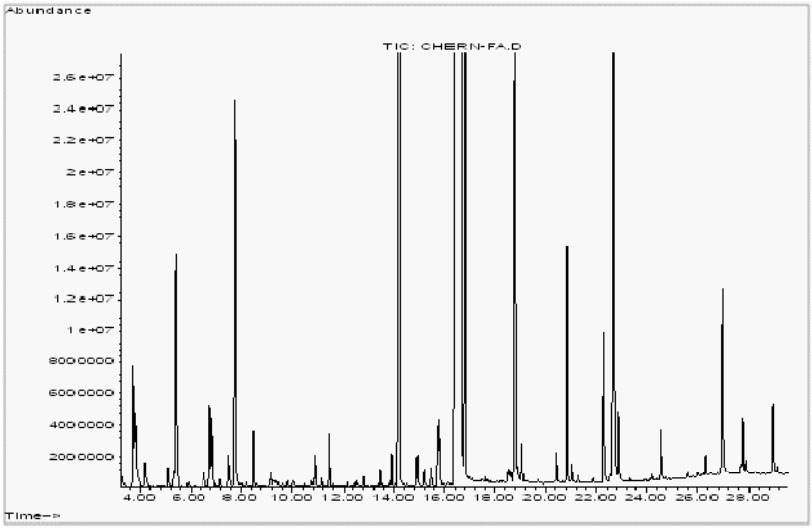


Рис. 1. Хроматограмма липидных фракций семян подофилла шеститычиночного

Жирное масло семян подофилла шеститычиночного представлено 30 компонентами, которое также обогащено производными ретинола, токоферола и ситостерина .

Из приведенных данных видно, что нейтральные липиды значительно обога-щают такие вещества как тритерпенолы, стеролы и их эфиры. Эти соединения обладают высокой биологической активностью [4].

Основными по содержанию являются жирные кислоты: линолевая (кислота семейства ω-6), гексаденовая, олеиновая (ω-9), дегидроабиетиновая, эйкозадиеновая и стеариновая примерно в одинаковых количествах.

Выводы. Изучен химический состав масла семян подофилла шеститычиночного методом хромато-масс-спектрометрии. Экспериментально в жирном масле семян подофилла шеститычиночного установлено наличие 20 жирных кислот. Преобладающими в количественном отношении являются кислоты: линолевая (20,88%), дегидроабиетиновая (18,70%), гексадекановая (13,66%), олеиновая (9,55%), стеариновая (4,29%), додекановая (2,71%). Кроме того, идентифицированы соединения ситостерол (6,49%), дегидроабиетон (5,98%), эргостенил (0,42%), стигмастерил (0,26%) и др.

Литература

1. Лукашук, С.П. Интродукция видов Podophyllum в регионе Кавказских Минеральных Вод / С.П. Лукашук, Л.Н. Меликова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: материалы 58-й международной конф. по фармации и фармакологии. – Пятигорская ГФА, 2003. – С. 54-56
2. Международный стандарт ГОСТ 30418-96. Масла растительные. Метод определения жирнокислотного состава.-Введ. 1998.-01.01. Минск.: Из-во стандартов, 1996. – 7 с.
3. Фармакопея США ГЭОТАР – Медиа, т.1 – 2009 – С.1 398
4. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения: Учеб. пособие / под.ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. – СПБ.: СпецЛит, 1999. –С. 228.

FATTY ACID COMPOSITION OF SEED OIL OF PODOPHYLLUM HEXASTEMNOUS (PODOPHYLLUM HEXANDRUM ROYLE)

S.P. LUKASHUK

Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy

e-mail: shpitzbaum@mail.ru

Article is devoted to the study of podofillium hexastemnous (Podophyllum hexandrum Royle), cultivating in the North Caucasus.This paper presents the results of the study of the component composition of fatty seed oil of podofillium hexastemnous.For the first time in the seed oil of podofillium hexastemnous 20 fatty acids were indentified: linoleic, oleic, hexadecanoic, dehydroabietic, abietic, stearic, etc.

Key words: podofillium hexastemnous, fatty oils, sterols, gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS).

УДК 615.322:547.814.5.06:543.544.5.068.7

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ БУДРЫ ПЛЮЩЕВИДНОЙ (GLECHOMA HEDERACEA L) , ВЫРАЩЕННОЙ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРНОГО КАВКАЗА

Е.А. ВАСИЛЕНКО
О.И. ПОПОВА

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

e-mail: evg-vasilenko@mail.ru

В работе изложены результаты исследования фенольных соединений будры плющевидной. Впервые в надземной части будры плющевидной идентифицированны галловая кислота, катехин, эпигаллокатехингаллат , эпикатехин, кофейная кислота, дигидрокверцетин, лютеолин, кверцетин, рутин.

Ключевые слова: будра плющевидная, фенольные соединения, ВЭЖХ.

Введение. Трава будры плющевидной [Glechoma hederacea L.] – многолетнее травянистое растение с ползучим голым или с короткими волосками стеблем длиной 20—50 см, с многочисленными укореняющимися побегами. Листья почковидные или округло-почковидные, крупногородчатые, на длинных черешках (у нижних листьев черешки длиннее, чем у верхних).Цветоносные побеги приподнимающиеся. Цветки маленькие, трубчатые, двугубые, фиолетовые или синевато-лиловые, собраны пучками по 3—4 штуки в пазухах средних и верхних листьев. Нижняя губа длиннее верхней. Цветет в первой половине лета. Плод — бурый яйцевидный орешек длиной до 2 мм. Плоды созревают в августе. Растение очень пахучее [1,2,3]. Будра плющевидная включена в Европейскую и Британскую фармакопеи [5,6,7].

Объектом исследования явилась надземная часть G. hederacea, собранная в период цветения (апрель – май) 2009-2010 гг. в окрестностях г. Пятигорска (Ставропольский край).

Цель – изучение фенольных соединений надземной части будры плющевидной.

Методика исследования. Изучение качественного состава фенольных соединений проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы “GILSTON”,модель 305,ФРАНЦИЯ; инжектор ручной,модель RHEODYNE, 7125 USA, с последующей компьютерной обработкой результатов исследования с помощью программы Мультихром для“ Windows” .

В качестве неподвижной фазы была использована металлическая колонка размером 4,6х250 мм KromasilC 18, размер частиц 5 микрон.

В качестве подвижной фазы метанол-вода-кислота фосфорная концентрированная, в соотношении 400:600:5. Анализ проводили при комнатной температуре. Скорость подачи элюента 0,8 мл\мин. Продолжительность анализа 70 мин. Детектирование проводилось с помощью УФ-детектора “GILSTON” UV/VIS модель 151,при длине волны 254 нм.

Для исследования сырьё измельчали до размера частиц ,проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм по (ГОСТ 214-83).

Около 2.0 г сырья помещали в колбу вместимостью 200 мл, прибавляли по 40 мл спирта этилового 70 %, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 часа с момента закипания спиртоводной смеси в колбе. После охлаждения смесь фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили спиртом этиловым 70 % до метки (исследуемый раствор).

Параллельно готовили серию 0,05 % растворов сравнения в 70% спирте этиловом: рутина, кверцетина, лютеолина, лютеолин-7-гликозида, гесперидина, апигенина,гиперозида, дигидрокверцетина, кемпферола, витексина, изовитексина, нарингенина, байкалина, изорамнетина, галловой кислоты, кофейной кислоты, хлорогеновой кислоты, цикориевой кислоты, коричной кислоты, феруловой кислоты, эллаговой , о-кумаровой, умбеллиферона, эскулетина, кумарина, метоксикумарина, эпигалокатехингаллата (ЭГКГ), эпикатехина.

По 20 мкл исследуемого раствора и растворов сравнения вводили в хроматограф и хроматографировали по вышеприведенной методике.

Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты идентификации фенольных соединений надземной части будры плющевидной (извлечение 70% спиртом этиловым)

№	Время, мин	Высота, mV	Площадь, mV·сек	ФО	Содержание, %	Название
1.	3,468	86,80	2141,32	1,000	22,16	галловая кислота
2.	3,650	89,83	2092,26	1,000	21,65	катехин
3.	4,359	46,94	1746,80	1,000	18,07	ЭГКГ
4.	5,453	31,97	1375,71	1,000	14,23	эпикатехин
5.	6,263	10,09	166,25	1,000	1,72	неидент.
6.	6,488	9,72	99,74	1,000	1,03	неидент.
7.	6,836	21,71	545,61	1,000	5,65	неидент.
8.	7,233	12,29	465,66	1,000	4,82	кофейная кислота
9.	8,553	7,14	338,45	1,000	3,50	неидент.
10.	9,444	3,83	166,31	1,000	1,72	неидент.
11.	10,79	1,28	49,69	1,000	0,51	дигидрокверцетин
12.	15,8	0,65	53,99	1,000	0,56	лютеолин
13.	18,76	2,33	196,24	1,000	2,03	кверцетин
14.	22,94	0,93	56,16	1,000	0,58	рутин
15.	26,72	0,87	92,91	1,000	0,96	неидент.
16.	41,46	0,44	77,36	1,000	0,80	неидент.

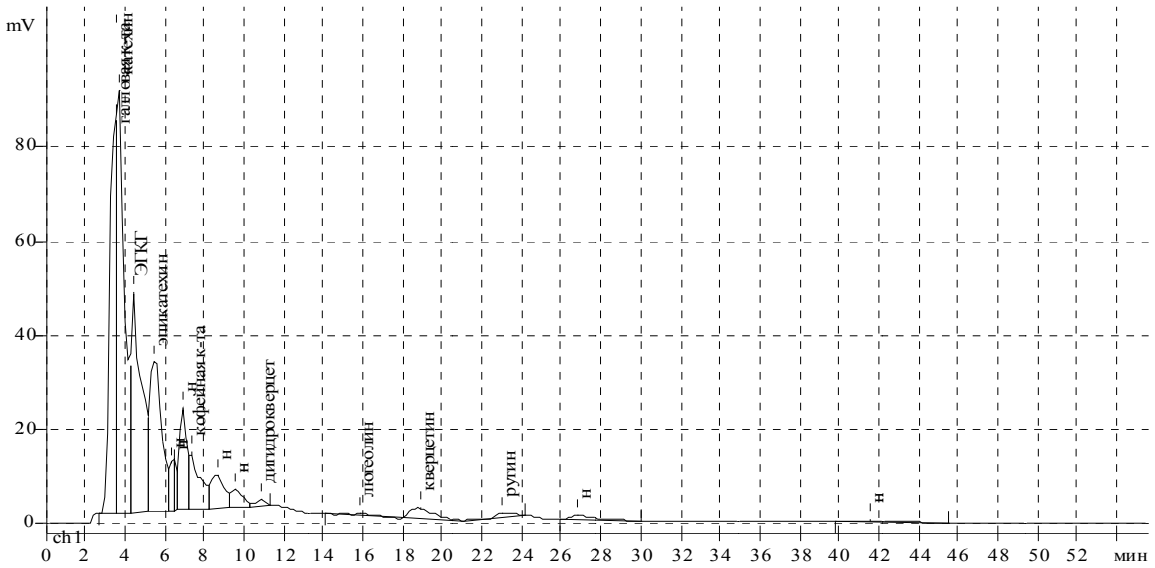


Рис. 1. ВЭЖХ Хроматограмма спиртового извлечения из надземной части будры плющевидной

Количественное определение галловой кислоты и эпигаллокатехингаллата (ЭГКГ) в будре плющевидной методом ВЭЖХ

Около 2,0 г (точная навеска) сырья помещали в колбу вместимостью 200 мл, прибавляли 40 мл спирта этилового 70%, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 часа с момента закипания спиртоводной смеси в колбе. После охлаждения смесь фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили спиртом этиловым 70% до метки(испытуемый раствор). Параллельно готовили растворы в 70% спирте этиловом РСО. Для этого около 0,01г (точная навеска) галловой кислоты или 0,04(точная навеска) ЭГКГ помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл прибавляли 50 мл спирта этилового 70% перемешивали до растворения и доводили объём до метки тем же растворителем (РСО).

По 20 мкл исследуемого раствора и раствора РСО вводили в хроматограф и хроматографировали по вышеприведенной методике [4].

Расчёт количественного содержания галловой кислоты и ЭГКГ производили методом абсолютной калибровки с помощью компьютерной программы “ Мультихром “ для “ Windows “ и с помощью формулы:

C % = Sис.х Сстандарта г\мл х100х50х100 ,
S стандарта х а (100- W)

Где

S ис.- площадь пика галловой кислоты или ЭГКГ в исследуемом растворе;
S стандарта –площадь пика стандартного раствора РСО галловой кислоты или ЭГКГ;
С %-концентрация галловой кислот ы или ЭГКГ в % в испытуемом образце;
С стандарта г\мл – концентрация РСО галловой кислоты или ЭГКГ в г\мл;
а – навеска исследуемого образца в г.
W- влажность растительного сырья в %.

Результаты проведенных исследований приведены в табл. 2

Таблица 2

Результаты количественного определения галловой кислоты и ЭГКГ в представленном образце будры плющевидной методом ВЭЖХ

Найдено в %	
Галловой кислоты	ЭГКГ
0,25	0,19

Вывод. Экспериментально в извлечении из надземной части будры плющевидной установлено наличие 16 соединений, из которых идентифицированы галловая кислота, катехин, ЭГКГ, эпикатехин, кофейная кислота, дигидрокверцетин, лютеолин, кверцетин, рутин. Доминирующими в количественном отношении являются: галловая кислота (22,16%), катехин (21,65%), ЭГКГ (18,07%).Количественное содержание галловой кислоты (0,25%), ЭГКГ (0,19 %)

Литература

1. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность; Семейства Caprifoliaceae – Lobeliaceae . – Спб.; М.: Товарищество научных изданий КМК, 2011. – 630 с.
2. Изучение фенольного состава подземных органов сабельника болотного / О.Л. Жукова [и др.] // Вестник Московского Университета. Сер.2.Химия. – 2006. – Т.47, №5. –С.342–346.
3. Лекарственные растения: Терн [Электронный ресурс] / Справочно-информационный Интернет-портал «Медицина. Харьков», 2008.
4. Стыскин, Е.Л. Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография /Е.Л.Стыскин, Л.Б.Ициксон, Е.В.Брауде. – Москва,1986. –204 с.
5. European Pharmacopoeia. – 6 th ed. – 2008 – CD – ROM version.
6. British Herbal Pharmacopoeia 1996. – Published by British Herbal Medicine Association, 1996- 212 p.
7. British Pharmacopeia 2008- CD – ROM version.

THE STUDY OF PHENOLIC COMPOUNDS OF WILD SNAKEROOT (GLECHOMA HEDERACEA L), CULTIVATED IN THE NORTH CAUCASUS

E.A. VASILENKO
O. I. POPOVA

Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy

e-mail: evg-vasilenko@mail.ru

This paper presents the results of the study of phenolic compounds Glechoma hederacea. For the first time in the aerial part of Glechoma hederacea gallic acid, catechin, epigallokatehingallat, epicatechin, caffeic acid, dihydroquercetin, luteolin, quercetin, rutin were identified.

Key words: Glechoma hederacea, phenolic compounds.

УДК [547.47:582.7`91.062:543.544.5.068.7

ИЗУЧЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ ЗОЛОТАРНИКА КАВКАЗСКОГО (SOLIDAGOCAUCASICAKEM.-NATH.) И ЧЕРНОГОЛОВНИКА МНОГОБРАЧНОГО (POTERIUMPOLYGAMUMWALDST. &KIT.)

В.В. ФЕДОТОВА
А.В. ОХРЕМЧУК
В.А. ЧЕЛОМБИТЬКО

Пятигорский фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет

e-mail: vachelombitko@mail.ru

В статье представлены результаты исследования органических кислот, полученные методом ВЭЖХ. Впервые в траве золотарника кавказского идентифицированы лимонная, яблочная и янтарная кислоты; в траве черноголовника многобрачного – щавелевая, лимонная, винная, яблочная, аскорбиновая, янтарная, пантотеновая, фумаровая и галловая кислоты; в корнях черноголовника многобрачного идентифицированы щавелевая, винная, аскорбиновая, пантотеновая и янтарная кислоты.

Ключевые слова: золотарник кавказский, черноголовник многобрачный, органические кислоты, ВЭЖХ.

Введение. Органические кислоты наряду с углеводами и белками – самые распространенные вещества в растениях. В некоторых видах их общее содержание превосходит количество белков и углеводов. Содержание органических кислот в различных органах растений неодинаково. Меньше всего их содержится в семенах (около 0,5%). В листьях злаков (пшеница, кукуруза, рожь, овес, ячмень), а также бобовых (горох, бобы, клевер, вика), тыквенных, сахарной свеклы, топинамбура органические кислоты составляют 8-12%. Особенно много кислот (до 25%) в листьях фасоли; листьях табака (до 17%); плодах лимона (до 40%).

В плодах и ягодах, обладающих кислым вкусом, органические кислоты находятся в сводном состоянии и частично – в виде кислых солей. В вегетативных органах они представлены нейтральными солями, благодаря чему они обладают пресным вкусом. В листьях суккулентов щавеля и ревеня содержатся свободные органические кислоты и кислые соли.

Уже сам факт столь широкого распространения органических кислот в растениях достаточно убедительно указывает на их существенное значение в жизни представителей растительного мира. Они принимают активное участие во многих важнейших жизненных процессах растений: в дыхании, в биосинтезе жиров, пигментов (хлорофилла), пектинов, лигнина, камедей, ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина и триптофана) [1] и большинства растительных алкалоидов и микроорганизмов (шикимовая кислота) [2]. Особый интерес представляют органические кислоты, которые являются биологически активными веществами: аскорбиновая кислота (витамин С), фолиевая и пантотеновая кислоты (витамины группы В), никотиновая кислота (витамин РР); природные ростовые вещества (ауксины, гетероауксины и гиббериллиновая кислота).

Органические кислоты в организме человека активно участвуют в обмене веществ, активизируют деятельность слюнных желез, выделение желчи, панкреатического сока, обладают бактерицидным действием [1]. Некоторые органические кислоты (шикимовая) применяются в качестве исходного вещества в синтезе противовирусного препарата осельтамивира [2].

Золотарник кавказский (SolidagocaucasicaKem.-Nath.) I– это многолетний травянистый эндем Кавказа из сем. астровые (Asteraceae) высотой до 70 см с мелкими желтыми цветками, собранными в колосовидное соцветие. Лекарственные препараты на основе видов рода Solidago используются в медицинской практике для лечения и профилактики мочекаменной болезни, простатита и других заболеваний [3].

Черноголовник многобрачный (PoteriumpolygamumWaldst. etKit.) II – сенокосное и пастбищное многолетнее травянистое растение из сем. розоцветные (Rosaceae) с ветвистым стеблем высотой от 30 до 80 см, используемое в качестве кормовой культуры и пищевого растения. Ч. многобрачный ввиду сходных внешних признаков с кровохлебкой лекарственной (SanguisorbaofficinalisL.) ранее считался недопустимой примесью к этому фармакопейному виду сырья. Продолжая наши химические исследования было установлено, что сырье ч. многобрачного может быть не примесью, а новым видом отечественного лекарственного сырья [4].

Сведений о составе органических кислот в сырье исследуемых нами растений в доступной литературе не обнаружено. В связи с этим мы посчитали целесообразным восполнить этот пробел.

Исследование этих неизученного (I) и малоизученного (II) растений является актуальным и перспективным.

Цель работы – изучение органических кислот травы з. кавказского и ч. многобрачного.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись трава з. кавказского, собранная во время цветения в субальпийской зоне в Даутском ущелье Карачаево-Черкесской Республи-

ки в августе 2011 г.; трава и корни ч. многобрачного, собранные во время цветения на северо-восточном склоне горы Машук г. Пятигорска (Кавказские Минеральные Воды) Ставропольского края в конце мая 2011 г.

Идентификацию органических кислот в сырье з. кавказского и ч. многобрачного проводили методом ВЭЖХ.

Для исследования около 3,0 г (травы з. кавказского), 4,0 г (травы или корней ч. многобрачного) помещали в колбы вместимостью 200 мл, прибавляли 70 мл (з. кавказский), 80 мл (ч. многобрачный) воды очищенной, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течении 1 часа с момента закипания водной смеси в колбе. После охлаждения смесь фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл через бумажный фильтр и объём доводили водой до метки (з. кавказский), 0,005 М раствором кислоты серной (ч. многобрачный), т.к. извлечение было мутным. В случае ч. многобрачного 1 мл извлечения помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл для травы и 25 мл для корней и доводят 0,01 М раствором кислоты серной до метки, перемешивают (испытуемый раствор).

Для качественного анализа БАВ в исследуемом сырье готовили серию стандартных растворов органических кислот следующим образом: по 0,025 г аскорбиновой, лимонной, щавелевой, яблочной, янтарной, виннокаменной кислот, а для ч. многобрачного еще и фумаровой, пантотеновой, галловой кислот помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в 25 мл 0,005 М раствора кислоты серной и доводили тем же растворителем до метки. Хроматографировали в тех же условиях, что и извлечения из соответствующего сырья.

Условия хроматографирования извлечения из сырья з. кавказского:

высокоэффективный жидкостной хроматограф фирмы «Gilston», Франция; металлическая колонка размером 6.5x300 мм ALTECHOA-1000 OrganicAcids; температура колонки 60° С; подвижная фаза 0,005 М раствор кислоты серной; скорость подачи элюента 3 мл/мин; продолжительность анализа 65 минут; детектирование: УФ детектор, длина волны 190 нм.

Условия хроматографирования извлечений из сырья ч. многобрачного:высокоэффективный жидкостной хроматограф фирмы «Gilston», Франция; металлическая колонка Phenomenex Rezex ROA-Organic Acid H^+ 7.8x300мм; температура колонки 20° С; подвижная фаза 0,01 М раствор кислоты серной; скорость подачи элюента 1 мл/мин; продолжительность анализа 30 минут; детектирование: УФ детектор, длина волны 190 нм.

Результаты исследований приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 2

Результаты идентификации органических кислот в траве золотарника кавказского

No	Время мин	Высота mV	Площадь mV*сек	ФО	Конц. %	Название
1	1.714	0.05	0.25	1.000	0.00	неидент.
2	2.143	0.20	0.00	1.000	0.00	неидент.
3	7.482	157.26	8528.10	1.000	16.71	лимонная кислота
4	9.22	46.96	1670.70	1.000	3.27	яблочная кислота
5	10.47	69.87	3820.70	1.000	7.49	неидент.
6	11.2	51.68	4484.00	1.000	8.79	янтарная кислота
7	13	28.74	430.03	1.000	0.84	неидент.
8	13.17	28.71	343.29	1.000	0.67	неидент.
9	14.83	38.12	7266.89	1.000	14.24	неидент.
10	18.68	77.40	8366.73	1.000	16.40	неидент.
11	23.14	46.53	10503.02	1.000	20.58	неидент.
12	26.98	20.13	2379.79	1.000	4.66	неидент.
13	29.16	11.73	180.54	1.000	0.35	неидент.
14	29.54	11.60	166.41	1.000	0.33	неидент.
15	29.71	11.55	108.22	1.000	0.21	неидент.
16	29.87	11.54	2776.22	1.000	5.44	неидент.

Таблица 2

Результаты идентификации органических кислот в сырье черноголовника многобрачного

No	Время мин	Высота mV	Площадь mV*сек	ФО	Конц. %	Название
Трава						
1	2	3	4	5	6	7
1.	4.813	228.41	5762.21	1.000	42.16	щавелевая кислота
2.	5.608	39.47	849.55	1.000	6.22	лимонная кислота

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
3.	6.323	23.42	687.38	1.000	5.03	винная кислота
4.	6.582	23.05	378.67	1.000	2.77	яблочная кислота
5.	6.856	18.35	336.26	1.000	2.46	аскорбиновая кислота
6.	7.127	16.16	328.04	1.000	2.40	неидент.
7.	7.904	15.76	948.28	1.000	6.94	янтарная кислота
8.	9.358	17.10	851.74	1.000	6.23	пантотеновая кислота
9.	10.32	76.58	2101.21	1.000	15.37	фумаровая кислота
10.	11.87	3.27	79.27	1.000	0.58	неидент.
11.	12.64	4.14	220.40	1.000	1.61	неидент.
12.	19.21	15.89	1124.98	1.000	8.23	галловая кислота
Корни						
1.	4.829	70.40	1131.86	1.000	23.38	щавелевая кислота
2.	5.217	43.63	1602.95	1.000	33.11	неидент.
3.	6.116	14.26	383.13	1.000	7.91	винная кислота
4.	6.965	15.56	1145.00	1.000	23.65	аскорбиновая кислота
5.	9.385	6.93	572.29	1.000	11.82	пантотеновая кислота
6.	10.71	0.29	6.45	1.000	0.13	янтарная кислота

Обсуждение и выводы. В траве золотарника кавказского обнаружены 16 органических кислот, идентифицированы 3, основной является лимонная кислота (16,71%). В траве черноголовника многобрачного обнаружены 12 органических кислот, идентифицированы 9, основными являются щавелевая (42,16%) и фумаровая (15,37%) кислоты; в корнях черноголовника многобрачного обнаружены 6 органических кислот, идентифицированы 5, основными являются аскорбиновая (23,65%) и щавелевая (23,38%) кислоты. Однако, данная методика не позволяет выявить нерастворимые в воде органические кислоты, поэтому они были выявлены нами ранее при изучении фенольного комплекса в других условиях хроматографирования. Так, в траве з. кавказского и ч. многобрачного обнаружены галловая, цикориевая, хлорогеновая и кофейная кислоты [5, 6].

Литература

1. Солдатенков, С.В. Биохимия органических кислот растений / С.В. Солдатенков. – Изд-во Ленинградского университета, 1971. – 143 с.

2. Исследование содержания шикимовой кислоты в некоторых растениях Алтайского края / Д.В. Бочков [и др.] // Химия растительного сырья. – 2011. – № 1. – С. 119-122.

3. Федотова В.В. Аминокислотный и минеральный состав травы золотарника кавказского (Solidago-caucasicaKem.-Nath.) / В.В. Федотова, В.А. Челомбитько // Кластерные подходы фармацевтического союза: образование, наука и бизнес: сб. материалов II Международной научно-практической конференции. – Белгород, 2012. – С. 184-187.

4. Охремчук, А.В. Изучение полисахаридов черноголовника многобрачного (PoteriumpolygamumWaldast. etKit.) / А.В. Охремчук, В.А. Челомбитько // Гаммермановские чтения 2011: сб. науч. трудов науч. метод. конференции. – СПб., 2011. – С. 54-57.

5. Федотова, В.В. Изучение фенольных соединений золотарника кавказского (SolidagocaucasicaKem.-Nath.) / В.В. Федотова, В.А. Челомбитько // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина, Фармация. № 10 (129), Вып. 18, 2012. – С. 175-177.

6. Охремчук, А.В. Изучение комплекса фенольных соединений сырья черноголовника многобрачного (PoteriumpolygamumWaldst. &Kit.) / А.В. Охремчук, В.А. Челомбитько // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина, Фармация. № 10 (129), Вып. 18/4, 2012. – С. 127-130.

STUDY OF ORGANIC ACIDS OF GOLDENROD (SOLIDAGO CAUCASICA KEM.-NATH.) AND BURNED SALAD (POTERIUM POLYGAMUM WALDST. &KIT.)

V. V. FEDOTOVA
A. V. OKHREMCHUK
V.A. CHELOMBITKO

Pyatigorsk Pharmaceutical Institute – branch GBOU VPO Volgograd State Medical University

e-mail: vachelombitko@mail.ru

The results of the study of organic acids obtained by HPLC. For the first time in the grass Solidago caucasica Kem.-Nath. identified citric, malic and succinic acids; in the grass Poterium polygamum Waldst. et Kit. – oxalic, citric, tartaric, malic, ascorbic, succinic, pantothenic, fumaric and gallic acids; in the roots of Poterium polygamum Waldst. et Kit. identified oxalic, tartaric, ascorbic and pantothenic succinic acids.

Key words: Solidago caucasica Kem.-Nath., Poterium polygamum Waldst. et Kit., organic acids, HPLC.

УДК 616.127-08-035

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОСФОКРЕАТИНА ПРИ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Н.И. ЖЕРНАКОВА[1]
О.В. РОМАЩЕНКО[1]
Т.В. ГОРБАЧ[2]
В.А. ЗВЕРЕВА[1]
С.Л. КОНСТАНТИНОВ[3]
С.Ю. ПЛЕТНЁВ[3]
Ю.А. БАЙБАКОВА[3]
В.В. РУМБЕШТ[1]

[1] Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2] Харьковский государственный медицинский университет

[3] Областная клиническая больница Святителя Иоасафа, г. Белгород

e-mail: Romashenko@bsu.edu.ru

Проведено клинико-экспериментальное исследование эффективности экзогенного фосфокреатина при ишемии миокарда. В ходе клинического исследования пациентов с нестабильной стенокардией обнаружено достоверное повышение клинической эффективности лечения с более значимым снижением биологического возраста больных, которым дополнительно к средствам базисной терапии назначали фосфокреатин (с торговым наименованием «Неотон») на протяжении 10 дней. В ходе экспериментального исследования на животных было показано влияние фосфокреатина на метаболизм кардиомиоцитов в виде достоверной активации креатинфосфокиназы, катализирующей дефосфорилирование экзогенного и эндогенного фосфокреатина с извлечением дополнительной энергии для лучшего функционирования клетки в условиях ишемии. Полученные данные обосновывают целесообразность использования неотона для лечения пациентов с нестабильной стенокардией.

Ключевые слова: ишемия миокарда, фосфокреатин (неотон), кардиоцитопротекция, нестабильная стенокардия, биологический возраст, эксперимент на животных.

Введение. В настоящее время распространённость ишемической болезни сердца (ИБС) в России составляет 13,5% среди всего населения, что в 3 раза меньше, чем в США [1]. Наиболее тяжелый период обострения ИБС – нестабильная стенокардия, которая может закончиться инфарктом миокарда или внезапной смертью. При инфаркте миокарда наблюдается высокая летальность, которая в среднем по России составляет 15,5%, а в отдельных регионах достигает 35% [2]. В тоже время, в США и ряде стран Западной Европы показатель летальности от острого инфаркта по данным Регистра острого коронарного синдрома (GRACE) составляет всего 8% [3]. Указанные статистические данные свидетельствует об актуальности проблемы совершенствования оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ИБС в нашей стране, особенно в периоды её обострения.

Стандарт лечения нестабильной стенокардии предусматривает проведение медикаментозной терапии и при необходимости – хирургические методы лечения. Медикаментозная терапия обязательна, она включает в себя назначение антиагрегантов (аспирин), антикоагулянтов (гепарин, его низкомолекулярные формы), бета-адреноблокаторов и нитратов [4]. Дополнительное использование кардиоцитопротекторов регламентировано стандартом лечения стабильной стенокардии [5], а при нестабильной – вопрос остаётся открытым.

Назначение кардиоцитопротекторов с целью защиты миокарда в период ишемии обосновано патогенетически [6,7]. В неотложной и интервенционной кардиологии внимание учёных и практических врачей привлекает экзогенный фосфокреатин (препарат с торговым наименованием «Неотон»), который согласно инструкции к применению показан при остром инфаркте миокарда и интраоперационной ишемии миокарда [8,9,10]. Однако, высокая стоимость данного препарата и сомнения относительно его эффективности резко ограничивают использование последнего в клинической практике.

Целью настоящего клинико-экспериментального исследования явилось определение клинической эффективности фосфокреатина у пациентов с нестабильной стенокардией, а также экспериментальное обоснование механизма действия данного препарата.

Объект и методы исследования. Клиническая часть исследования была выполнена на базе кардиологического отделения №2 Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Объектом открытого рандомизированного клинического исследования явились 23 пациента с диагнозом: ИБС, нестабильная стенокардия. Верификация диагноза, комплекс обследований и лечебная тактика проводились согласно Приказа Минздравсоцразвития России № 559н от 19 августа 2009 г. [4]. Больных поделили на две группы: 1-ю составили 9 пациентов, которые получали только базисное лечение (антиагреганты, антикоагулянты, бета-адреноблокаторы, нит-

раты, при необходимости – антиаритмические препараты), 2-ю – 14 больных, которым дополнительно к базисной терапии назначали экзогенный фосфокреатин (препарат с торговым наименованием «Неотон») в дозе 2г/сутки внутривенно капельно ежедневно на протяжении 10 дней. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести течения заболевания. Средний паспортный возраст пациентов 1-й группы составил 62,67±2,02 года, 2-й группы – 60,43±2,67 лет (p>0,05). Кроме стандартного обследования пациентам определяли биологический возраст в начале и в конце периода наблюдения по методу В.П. Войтенко [11].

Клиническую эффективность медикаментозной терапии оценивали до интервенционного вмешательства на коронарных сосудах методом экспертных оценок по субъективным и объективным показателям с расчётом коэффициента эффективности лечения в процентах по разработанному нами способу (Патент Украины № 58859 А [12]) применительно к пациентам со стенокардией.

Экспериментальную часть исследования проводили на базе кафедры биологической химии Харьковского государственного медицинского университета. Объектом исследования явились 16 крыс-самцов линии Вистар возрастом 10 месяцев, которых содержали в стандартных условиях вивария. Использовали следующие группы животных: 1) интактные крысы (n=6); 2) крысы с экспериментальной ИБС (n=5); 3) крысы с ИБС, которым вводили фосфокреатин (n=5).

Моделирование ИБС проводили по методу, описанному Гаман Д.В. (2011) [13]: ежедневно в течение 7 дней подкожно крысам вводили 0,1 мл 0,1% раствора адреналина и 1 мл 2,5% эмульсии гидрокортизона. Дозу вводимого с терапевтической целью фосфокреатина (лекарственного препарата «Неотон») рассчитывали по формуле Рыболовлева Ю.Р. [14], она составила 13мг/100грамм крысы в 2 мл 0,9% раствора NaCl внутривенно 1 раз в сутки, что эквивалентно использованной нами дозе у пациентов с нестабильной стенокардией (2г/сутки внутривенно капельно). Животных выводили из эксперимента через 10 дней после введения милдроната путем декапитации. Сердце перфузировали охлажденным 0,9% раствором NaCl. Приготовление гомогенатов миокарда и выделение митохондрий производили по методу, описанному Н.П. Мешковой, С.Е. Севериным [15]. Из гепаринизированной крови выделяли эритроциты центрифугированием. Отмытые эритроциты использовали для определения содержания 2,3-ДФГ и свободных нуклеотидов (АТФ и АДФ) [16,17]. В сыворотке крови определяли содержание АТФ, АДФ, пирувата, лактата, МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) с помощью наборов реагентов фирмы НВР “DAC-SpectroMed” (Кишинёв, Молдова), активность лактатдегидрогеназы1 (ЛДГ$_1$) – с помощью наборов реагентов фирмы Labsystem (Финляндия) [18]; в митохондриях исследовали активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), цитратсинтазы (ЦС) и пируватдегидрогеназы (ПДГ) [18]; в гомогенате миокарда определяли активность гексокиназы, креатинфосфокиназы (КФК), фосфофруктокиназы (ФФК), уровень пирувата, лактата и АТФ [15,18].

Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы SPSS for Windows 11. Применялся метод сравнения двух средних на основании t-критерия Стьюдента [19].

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного клинического исследования пациентов с нестабильной стенокардией обнаружена достоверно более высокая эффективность медикаментозной терапии с дополнительным введением фосфокреатина сравнительно с базисным лечением (рис. 1).

Так, при дополнительном назначении экзогенного фосфокреатина пациенты к концу периода наблюдения гораздо лучше чувствовали себя субъективно сравнительно со своими коллегами, не получавшими данный препарат, у них лучше восстанавливался объективный статус по физикальным данным, нормализовалась фаза реполяризации на ЭКГ, значительней снижалось артериальное давление при исходной артериальной гипертензии; наблюдалась также склонность к более существенному снижению функционального класса сердечной недостаточности и стенокардии, хотя по последним двум параметрам различия между группами не достигли уровня достоверности. Коэффициент эффективности лечения пациентов с нестабильной стенокардией средствами базисной терапии составил 26,53%, а средствами базисной терапии с включением в программу лечения фосфокреатина – 39,53% (p<0,05), что на 13% выше.

Показатель биологического возраста учитывает ряд гемодинамических параметров, вес тела, пол пациента, его субъективную оценку здоровья и представляет собой некий интегральный показатель здоровья человека [11]. Так, биологический возраст пациентов обеих групп на фоне лечения достоверно снижался: в 1й группе с 53,14±2,25 до 49,79±1,13 лет (на 3,35 года) (p<0,05), а во 2й группе с 51,38±1,51 до 44,97±1,78 лет (на 6,41 лет) (p<0,001). Т.е. включение в программу лечения фосфокреатина приводило к достоверному, в два раза более значительному «омоложению» пациентов.

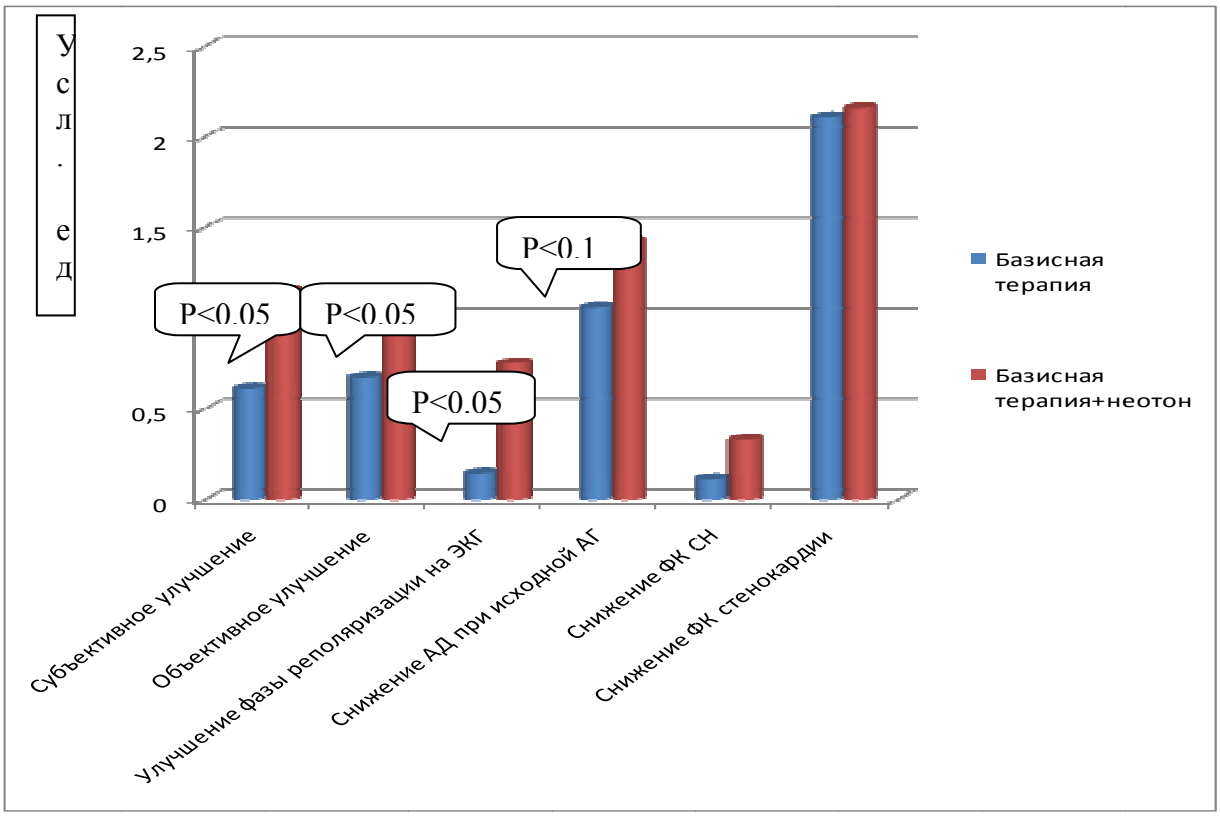


Рис. 1. Сравнительная эффективность базисной терапии и базисной терапии с дополнительным назначением фосфокреатина (неотона) у пациентов с нестабильной стенокардией.

Примечание: АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, ФК – функциональный класс, СН – сердечная недостаточность.

Для выяснения механизмов влияния фосфокреатина на метаболизм миокарда было выполнено экспериментальное исследование на животных. При моделировании ишемии миокарда у крыс 10 месяцев было обнаружено достоверное повышение уровня 2,3ДФГ и некоторое снижение концентрации АТФ в эритроцитах, что свидетельствует о тканевой гипоксии и развитии энергодефицита (табл. 1). В сыворотке крови обнаружено увеличение уровня лактата и органоспецифических миокардиальных ферментов – КФК-МВ и ЛДГ$_1$. Увеличение активности данных ферментов свидетельствует о дестабилизации мембран клеток миокарда и «утечке» ферментов из цитоплазмы. Увеличение лактата в сыворотке свидетельствует об активации гликолиза и о снижении захвата лактата миокардом (подтверждение – снижение его уровня в гомогенате сердечной мышцы). В митохондриях обнаружено достоверное снижение активности изучаемых ферментов цикла Кребса – СДГ, ЦС, а также ПДГ, что свидетельствует о снижении интенсивности процессов окислительного фосфорилирования и окислительного декарбоксилирования пирувата. Следствием данного факта является обнаруженное достоверное снижение концентрации АТФ в гомогенате миокарда. Увеличение уровня ГК, КФК и ФФК в гомогенате свидетельствует об активации гликолитических процессов в миокарде, что является отражением метаболической адаптации кардиомиоцитов к ишемии [6,20].

Введение экзогенного фосфокреатина крысам с ишемией миокарда приводило к существенным изменениям показателей энергетического обмена в миокарде. Во-первых, достоверно повысились уровни АТФ и АДФ в сыворотке крови и концентрация АТФ в гомогенате миокарда, при этом существенно возросла активность креатинфосфокиназы в сердечной мышце, что свидетельствует об активном использовании клеткой экзогенного фосфокреатина в качестве энергетического субстрата. Известно, что фосфокреатин внутри клетки подвергается дефосфорилированию под влиянием креатинфосфокиназы, высвобождающийся остаток фосфорной кислоты переносится на АДФ, в результате чего образуется АТФ, и, что самое ценное для нашего объекта исследования, данная реакция не требует присутствия кислорода [20]. Таким образом, в условиях ишемии миокарда **и** дефицита кислорода, фосфокреатин может препятствовать снижению энергообеспеченности миокарда. Дополнительным свойством данного препарата является выявленное мембраностабилизирующее действие, о котором свидетельствует факт снижения уровня кардиоспецифиче-

ских ферментов (КФК-МВ и ЛДГ$_1$) в сыворотке крови, что согласуется с литературными данными [10,21]. Кроме того, мы обнаружили достоверное снижение концентрации пирувата в сыворотке крови и повышение его содержания в гомогенате миокарда, что свидетельствует о повышении утилизации данного метаболита кардиомиоцитами. Одновременное увеличение активности пируватдегидрогеназы в митохондриях под действием фосфокреатина свидетельствует о стимуляции процесса окислительного декарбоксилирования пирувата до ацетилкоэнзима А, в результате которого также образуются молекулы АТФ. В тоже время, в митохондриях снижается активность ферментов цикла Кребса – сукцинатдегидрогеназы и цитратсинтазы, что отражает замедление процессов окислительного фосфорилирования, требующие присутствия кислорода. Таким образом, можно сказать, что экзогенный фосфокреатин не только используется кардиомиоцитами в качестве энергетического субстрата, он также изменяет метаболизм клетки в сторону активации наиболее экономичных путей извлечения энергии в условиях дефицита кислорода и способствует стабилизации мембран клеток сердца.

Таблица 1

Показатели метаболизма миокарда у крыс 10 месяцев в норме, при экспериментальной ИБС и на фоне введения фосфокреатина (M±m)

Показатели		Интактные крысы, n=6	Крысы с ИБС, n=5	Крысы с ИБС+ фосфокреатин, n=5
Эритроциты	АТФ, мкмоль/л	664,54±14,49$^{\Delta\Delta!!}$	594,44±5,75**	589,28±5,43**
	АДФ, мкмоль/л	315,11±8,78	330,53±16,05	328,86±2,93
	2,3ДФГ, мкмоль/л	4,82±0,29$^{\Delta\Delta!!}$	7,21±0,32**	6,69±0,21**
Сыворотка крови	АТФ, мкмоль/л	200,08±3,47$^{\Delta\Delta}$	162,81±4,57$^{**!!}$	192,02±4,76$^{\Delta\Delta}$
	АДФ, мкмоль/л	75,92±1,58$^{!!}$	79,31±1,13$^{!!}$	90,91±1,56$^{**\Delta\Delta}$
	Пируват, мкмоль/л	58,59±2,26$^{!}$	59,95±1,02$^{!!}$	51,39±1,30$^{*\Delta\Delta}$
	Лактат, мкмоль/л	0,50±0,03$^{!!}$	0,62±0,14	0,73±0,05**
	КФК-МВ, мккатол/л	0±0$^{\Delta\Delta!!}$	0,25±0,04**	0,18±0,04**
	ЛДГ$_1$, мккатол/л	0,02±0,002$^{\Delta\Delta!!}$	0,09±0,01$^{**!!}$	0,06±0,00$^{**\Delta\Delta}$
Митохондрии	СДГ, нмоль/мин·мг	17,82±1,10$^{\Delta\Delta!!}$	11,83±0,47$^{**!}$	10,12±0,29$^{**\Delta}$
	ЦС, нмоль/мин·мг	3,94±0,23$^{\Delta\Delta!!}$	2,38±0,21**	2,00±0,08**
	ПДГ, мкмольНАД/мин·мг	31,04±0,89$^{\Delta\Delta!!}$	21,68±0,90$^{**!}$	24,45±0,34$^{**\Delta}$
Гомогенат миокарда	Гексокиназа, мкмоль/мг белка·час	27,38±1,20$^{\Delta\Delta!!}$	36,22±0,54$^{**!!}$	32,46±0,55$^{**\Delta\Delta}$
	КФК, мккатол/г белка·час	106,13±18,71$^{!}$	138,95±1,24$^{!!}$	170,26±3,26$^{*\Delta\Delta}$
	ФФК, ммоль/мг белка·час	12,97±0,54$^{\Delta\Delta!!}$	16,38±0,71**	16,96±0,34**
	Пируват, мкмоль/г ткани	0,16±0,01$^{!!}$	0,19±0,01$^{!!}$	0,24±0,01$^{**\Delta\Delta}$
	Лактат, мкмоль/г ткани	3,10±0,34$^{\Delta!}$	2,09±0,24*	1,97±0,08*
	АТФ, мкмоль/л	3,08±0,24$^{\Delta\Delta!!}$	1,18±0,08$^{**!!}$	1,96±0,08$^{**\Delta\Delta}$

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат, АДФ – аденозиндифосфат, 2,3ДФГ – 2,3дифосфоглицерат, КФК-МВ – МВ-фракция креатинфосфокиназы, ЛДГ$_1$- лактатдегидрогеназа (1 тип), СДГ – сукцинатдегидрогеназа, ЦС – цитратсинтаза, ПДГ – пируватдегидрогеназа, КФК – креатинфосфокиназа, ФФК – фосфофруктокиназа. Достоверность различий: *p<0,05; ** p<0,01 в сравнении с интактными крысами;$^{\Delta}$ p<0,05; $^{\Delta\Delta}$ p<0,01 в сравнении с группой ИБС; $^{!}$ p<0,05; $^{!!}$ p<0,01 в сравнении с группой ИБС+фосфокреатин.

Выявленные механизмы действия экзогенного фосфокреатина на кардиомиоциты в условиях экспериментальной ишемии миокарда, на наш взгляд, объясняют полученный нами положительный клинический эффект применения препарата «Неотон» у пациентов с нестабильной стенокардией.

Выводы.

1. Включение экзогенного фосфокреатина (препарата с торговым наименованием «Неотон») в программу базисного медикаментозного лечения пациентов с нестабильной стенокардией повышает его эффективность на 13% и снижает биологический возраст больных на 3 года.

2. Экзогенный фосфокреатин при экспериментальной ишемии миокарда активно используется кардиомиоцитами в качестве энергетического субстрата, изменяет метаболизм клетки в сторону активации наиболее экономичных путей извлечения энергии в условиях дефицита кислорода и способствует стабилизации мембран клеток сердца.

3. Лекарственный препарат фосфокреатина «Неотон» можно рекомендовать к использованию пациентам с нестабильной стенокардией в дополнение к базисной медикаментозной терапии в дозе 2 грамма в сутки внутривенно капельно на протяжении 10 дней как эффективный энергетический субстрат и корректор метаболизма.

Работа выполнена при поддержке грантов НИУ «БелГУ»:

1. Проект № 14.740.11.0782 от 30 ноября 2010 года «Медико-педагогические технологии обеспечения здоровья студентов в образовательной системе вуза» федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы.

2. Проект № 419112011 от 17 января 2012 года «Клинико-фармакологические подходы к персонализации назначения препаратов метаболического ряда при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца», выполняемый вузом в рамках государственного задания.

Литература

1. Шальнова, С.А., Деев, А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространённость и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований) // Тер. архив. – 2011. – №1. – С. 7-12.
2. Оценка организации медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST в динамике за 2009 и 2010 гг. в субъектах Российской Федерации, реализующих сосудистую программу (по данным Российского регистра ОКС) / Е.В. Ощепкова, В.А. Дмитриев, В.И.Гриднев, П.Я. Довгалевский // Тер. архив. – 2012. – №1. – С. 23-29.
3. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) / K.A. Fox, S.G. Goodman, A.Jr. Anderson et al. // Eur. Heart J. – 2003. – Vol.24. – P. 1414-1424.
4. Приказ Минздравсоцразвития России № 559н от 19 августа 2009 г. «Об утверждении Порядка оказания плановой и неотложной медицинской помощи населению Российской Федерации при болезнях системы кровообращения кардиологического профиля» (http://minzdravsoc.ru)
5. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Приложение 4. – Т.7, №8. – 40 с.
6. Асташкин, Е.И., Глезер, М.Г. Метаболические цитопротекторы и механизмы их действия. Энергетический обмен сердца. Выпуск 1. Москва, 2009. – 13с.
7. Асташкин, Е.И. Коррекция энергетического обмена в миокарде – новое направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Сердце и метаболизм. 2008. – №21. – С. 1-3.
8. Навроцкая, Ю.Д. Влияние неотона на показатели внутрисердечной гемодинамики и кровоснабжение миокарда у больных ишемической болезнью сердца и дилятационной кардиомиопатией. Автореф. дис. канд. мед. наук… 14.00.06 (кардиология), 14.00.16 (патологическая физиология). Московский ордена трудового красного знамени медицинский стоматологический институт имени Н.А. Семашко. – Москва, 1993. – 21 с.
9. Щербак, Ю.А. Лечебный эффект внутривенного введения аденозинтрифосфорной кислоты, неотона, рибоксина на фоне чрезпищеводной электростимуляции сердца. Автореф. дис. канд. мед. наук… 14.00.06 (кардиология). Военно-медицинская академия. – Санкт-Петербург, 1994. – 24 с.
10. Регистр лекарственных средств России www.rlsnet.ru
11. Маркина, Л.Д. Определение биологического возраста человека методом В.П. Войтенко. Учебное пособие для самостоятельной работы студентов медиков и психологов. Владивосток, 2001. – 29 с.
12. Гейченко, В.П., Мужчиль (Ромащенко) О.В. Способ оценки клинической эффективности лечения сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца Пат. 58859 А України, МПК 7А61В5/00 № 2002118983, заяв. 12.11.2002; опубл. 15.08.2003. Бюл. №8. – 5 с.
13. Гаман, Д.В., Конопенко, М.И., Тюбка, Т.Ю. Особенности мофо-функциональной ультраструктуры сердца при экспериментальной ишемии миокарда // Укр. биофармацевтический журн. – 2011. – Т.10, №5. – С. 16-20.
14. Рыболовлев, Ю.Р., Рыболовлев, Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. // Докл. АНСССР. – 1979. – №6. – С.1513-1516.
15. Практикум по биохимии /под ред. проф. Мешковой Н.П., Северина С.Е. М.: Изд-во МГУ, 1979. – 485 с.
16. Мранова, И.С. Определение 2,3ДФГ и АТФ в эритроцитах // Лабораторное дело. – 1975. – №7. – С. 652-654.
17. Виноградова И.Л., Багрянцева С.Ю., Дервиз Г.В. Неферментативный метод определения 2,3-дифосфоглицериновой кислоты в эритроцитах // Лабораторное дело. – 1976. – №8. – С. 490-492.
18. Методы биохимических исследований / под ред. проф. М.И. Прохоровой. – Ленинград: Изд-во Ленинградского университета, 1982. – 270 с.
19. Наследов, А.Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных. – СПб.: Питер, 2008. – 416 с.
20. Чиркин, А.А., Данченко Е.О. Биохимия: Учебное руководство. – М.: Мед. лит., 2010. – 624 с.
21. Недошивин, А.О. Цитопротекторы в терапии сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Автореф. дис. д-ра мед. наук… 14.00.06 (кардиология). НИИ кардиологии МЗ РФ. – Санкт-Петербург, 2002. – 40с.

CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH OF PHOSPHOCREATINE EFFICIENCY AT MYOCARDIUM ISCHEMIA

N.I. ZHERNAKOVA[1]
O.V.ROMASHENKO[1]
T.V. GORBACH[2]
V.A.ZVEREVA[1]
S.L. KONSTANTINOV[3]
S.U. PLETNEV[3]
U.A. BAYBAKOVA[3]
V.V. RUMBESHT[1]

[1)] Belgorod National ReserchUniversity

[2)] Kharkov National Medical University

[3)] Regional clinical hospital of Sant Ioasaf, Belgorod

e-mail: Romashenko@bsu.edu.ru

The clinical and experimental research of exogenous phosphocreatine efficiency was spent at a myocardium ischemia. During clinical research of patients with an unstable angina pectoris was revealed the authentic increase of treatment's clinical efficiency with more significant decrease in biological age in patients, who in addition to basic therapy appointed phosphocreatine (trade name "Neoton") throughout 10 days. During an experimental research on animals was shown the influence of phosphocreatine on the cardiomyocites' metabolism in the form of authentic activation of creatine phosphokinase, which catalyze dephosphorilation of exogenous and endogenous phosphocreatine with extraction of additional energy for the best functioning of cardiomyocites in the conditions of ischemia. The obtained data prove expediency of "Neoton" use for treatment of patients with unstable angina pectoris.

Key words: myocardium ischemia, phosphocreatine ("Neoton"), cardiocytoprotection, unstable angina pectoris, biological age, experiment on animals.

СТОМАТОЛОГИЯ

УДК 616.314.76:66.063.5

ХИМИКО-РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЕСЕНСИТАЙЗЕРА «МИНЕРАЛГАП»

А.А. КОПЫТОВ
Е.А. КУЗЬМИНА
Е.Г. КОЛОБОВА
Г.В. ХРАМОВ
Ю.О. СОРОКИНА
Е.А. ГОЛЬНЯК

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: Kopytov@bsu.edu.ru

Изучена клиническая эффективность десенситайзера «МинералГАП» на основе наноразмерного гидроксиапатита и солей Мертвого моря. Применение препарата снижает гиперестезию зубов к раздражителям различной природы, в том числе и после проведения процедуры отбеливания зубов. Было установлено, что проведение курса реминерализирующей терапии в домашних условиях, с применением капп, что обуславливает длительную экспозицию суспензии, клинически более эффективно, чем применение десенситайзеров «МинералГАП» и «D/Sense2» в условиях лечебного учреждения.

Ключевые слова: гиперестезия, отбеливание, реминерализация, наноразмерный гидроксиапатит.

Построение университетом перспективных траекторий развития, стимулирование кафедральной наукоёмкой инновационной деятельности обуславливает появление сложных организационных хозяйствующих субъектов, способных интегрировать предприятия различных отраслей и форм собственности, что требует реализации процессного и проектного управления. Наукоёмкая инновационная деятельность в здравоохранении представляет взаимодействие исследовательского потенциала университета и социально-экономических возможностей хозяйствующих субъектов. Оно способствует за счёт усиления интеллектуальной составляющей разработке и реализации конкурентоспособной продукции, переводя соотношение возмущающих внешних – внутренних факторов среды на более низкий уровень. Стабильное прогнозирование функционирования среды, в свою очередь, обуславливает развитие интеллектуального капитала, позволяя ему сосредоточиться на инновационной деятельности, способствуя созданию и распространению новых товаров и услуг. При этом известны механизмы, снижающие возможности развития возмущений, рисков и транзакционных издержек и т.д. С точки зрения характеристики товара, к ним относятся: редкость товара, его рыночная стоимость, прогнозируемая полезность и т.п. Также, в пределах университета для стабилизации ситуации необходима наладка и исполнение процедуры, позволяющей исследователям и производителям реализовывать социально-экономические интересы путём эффективного внедрения инновационных наукоёмких продуктов на рынке. В современной мировой экономике, в условиях преобладания рыночных механизмов хозяйствования, отличающихся активной конкуренцией, выигрывают компании, акцентирующие свои усилия на выпуске товаров и услуг, более полно удовлетворяющих всё возрастающие потребности потребителей[6]. Следовательно, для создания устойчивого конкурентоспособного научно-производственного предприятия необходимо детализировать структуру производственного ассортимента товаров, основанную на углубленном и широкоаспектном изучении вариантов повреждения биологических прототипов, оптимизации терапии и реабилитационных мероприятий.

В настоящее время клинические ситуации, в которых пациенты жалуются на повышенную чувствительность зубов, обретают известное разнообразие. Гиперестезия может возникать при кариозной болезни, некариозных поражениях зубов, воспалительно-дистрофических заболеваниях пародонта, при использовании витальных зубов под опоры мостовидных протезов, косметическом отбеливании, протравливании тканей, в том числе лечении кариеса методом инфильтрации.

С патофизиологической точки зрения гиперестезия является следствием ультраструктурных изменений эмали и дентина, нарушения обмена веществ, как правило, фосфорно-кальциевого обмена, заболевания нервной и эндокринных систем, неудовлетворительной гигиены полости рта, реализации врачебных алгоритмов и применения медицинских составов. В соответствии со сложившейся ситуацией инициативной группой проведён ряд химико-биологических и клинических исследований по насыщению производственного ассортимента медицинскими композициями, соответствующими широкой этиопатологической картине заболевания.

Для лечения гиперестезии зубов разработан ряд материалов с рабочим названиями:

«ГАП-Лайн». Это подкладочный лечебный материал для обработки глубоких кариозных полостей перед реставрацией. В его состав входят: высокодисперсная гидроокись кальция – стимулирующая образование вторичного дентина, защищающая пульпу от раздражающих компонентов реставрационных материалов; наноразмерный гидроксиапатит – «строительный материал» для отложения дентина; пластификатор, пастообразователь, основа.

«СуперГАП» предназначенный для обработки культи витального зуба перед фиксацией несъемного протеза. Материал состоит из: наноразмерного гидроксиапатита – источника кальция и фосфора, а также субстанции для заполнения микродефектов; высокодисперсной гидроокиси кальция для нейтрализации кислотности фиксирующих цементов; компонента снижающего коэффициент поверхностного натяжения [2].

«ГАП-Десенс» для обработки зубов, подвергнутых в процессе проведения реставрации кислотному травлению. В том числе с применением системы «ICON». Применяется, как правило, в клинике терапевтической стоматологии в виде аппликаций и втираний циркулярной щеткой. Возможно домашнее применение – ношение индивидуальных капп. Ингредиентами являются: наноразмерный гидроксиапатит – источник кальция и фосфора, а также субстанция для заполнения микродефектов; аргинин – аминокислота, ускоряющая процесс восстановления костных тканей и быстро нейтрализующая кислотность раздражителя; антисептик; основа [4].

В клинические аспекты гиперестезии отдельной категорией следует отнести пациентов, игнорирующих рекомендации врачей и «с целью достижения лучшего эффекта домашнего отбеливания зубов», увеличивающих экспозицию воздействия химического агента, что приводит к значительному повреждению эмали и развитию гиперестезии 2-3 степени. По данным Leonard (1998), Knightetal. (1997)на возникновение гиперестезии зубов могут также влиять следующие факторы: время экспозиции препарата, частота аппликаций, химический состав и pH отбеливающего препарата, концентрация, обезвоживание зубов во время процедуры, врожденная повышенная чувствительность зубов, возраст и пол [1].

Ставшая в последнее время распространенной в некоторых социальных группах процедура химического отбеливания воздействием агрессивных препаратов, нарушает динамику процесса деминерализации и реминерализации твердых тканей зубов. В норме процессы деминерализации и реминерализации находятся в состоянии динамического равновесия. Воздействие кислот и перекисных соединений смещает равновесие в сторону деминерализации, что и является причиной возникновения микродефектов в результате потери тканями минеральной составляющей. В результате чего воздействующему раздражителю проще достигать мембраны рецепторной клетки и изменять соотношение электрохимических потенциалов на её поверхности. Для профилактики и лечения, а так же удовлетворения спроса генерируемого данной группой, в рамках реализуемой программы необходимо представить на рынок соответствующий продукт.

Химическое отбеливание заключается в воздействии перекисных соединений на органические смолы, «определяющие» характер отражения (включая поглощение и рассеивание) светового потока от границы раздела сред воздух – ткани зуба. Перекисные соединения нарушают адгезию «цветоопределяющих образований» к твердым тканям зуба, что делает возможным доступ к зубу перекиси водорода – источника атомарного кислорода, оказывающего отбеливающее действие. Химизм процесса обуславливается свободными радикалами, обладающими окислительными способностями. В процессе отбеливания перекись водорода проникает по органической матрице между неорганическими кристаллами в эмаль и дентин. На начальной стадии отбеливания, интенсивно окрашенные соединения, «определяющие» характер дисколорита, содержащие в структуре циклические карбоновые кольца, распадаются. Структура колец преобразуется в линейные цепи с двойными валентными связями. Образуются соединения значительно светлее, чем исходные ароматические смолы дисколорита. Затем линейные цепи разрушаются и окисляются с образованием низкомолекулярных бесцветных соединений с гидроксильными спиртовыми группами. Так под действием отбеливающего агента смолы пигмента разрушаются, превращаются в гидрофильные соединения и легко вымываются.

С целью компенсации химического повреждения эмали разрабатываются различные формы реминерализирующих средств, основными компонентами которых являются соли кальция, магния, стронция, способные образовывать ионизированную форму и восстанавливать кристалли-

ческую решётку оптимизацией валентных углов последней. Восстановление деминерализованной ткани зуба может быть осуществлено при использовании простых растворов, содержащих ионы кальция и фосфат-ионы на уровне, близком к их содержанию в слюне. Известен ряд местных средств для профилактики кариеса и реминерализации зубов: растворы, гели, лаки и отверждаемые герметики. Эффективность воздействия материалов зависит от химического состава активных компонентов, их концентрации, способа нанесения и времени удержания средства на поверхности зуба, pH средства и др. Зависимость скорости диффузии ионов от времени удерживания средства на поверхности зуба представлена на рис. 1.

Минимум → время удерживания → Максимум

растворы – гели – лаки – герметики

Минимум ← скорость диффузии ионов ← Максимум

Рис. 1. Характеристика соотношения времени удерживания и скорости диффузии ионов в зависимости от формы выпуска реминерализирующего препарата. Из схемы видно, что растворы удерживаются на твёрдых тканях зубов минимальное время, при этом, количество диффундирующих ионов в ткани максимально. Напротив, герметики удерживаются на поверхностях зубов максимально долго, обеспечивая минимальную диффузию ионов. По материалам И.Я.Поюровской [3].

Исходя из приведённой схемы, нами было принято решение о целесообразности придания разработанной композиции реологических свойства суспензии. Суспензии занимают промежуточное место между растворами и гелями, обладая достаточной насыщенностью солями при оптимальной текучести. В качестве основного реминерализатора композиции выбран наноразмерный гидроксиапатит (ГАП) – источник кальция и фосфора. При этом соотношение Ca/P является необходимым для восстановления твердых тканей и составляет 1,6-1,7. Размеры кристаллов ГАП (от 30 до 100нм) позволяют частицам проникать и оседать в дефектах поверхности (от 5 до 50мкм) и пролонгировано питать ткани зуба защищая их от воздействия раздражителей. В виде устойчивой суспензии ГАП с солями Мёртвого моря – дополнительным источником необходимых минералов – получена композиция с низкой текучестью и хорошей проникающей способностью. При этом реминерализация тканей происходит быстро и эффективно за счет высокой скорости диффузии ионов.

Цель работы: разработка препарата для реминерализации твёрдых тканей зубов с возможностью клинического и домашнего применения.

Задачи:

1. Исследовать микроструктуру поверхности клинически интактной эмали удаленных зубов.
2. Изучить микроструктуру поверхности эмали удаленных зубов после процедуры не корректного отбеливания, увеличив экспозицию воздействия стоматологического отбеливающего средства.
3. Составить химическую композицию реминерализатора композиции на основе наноразмерного гидроксиапатита $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ и минералов Мёртвого моря.
4. Исследовать клиническую эффективность разработанной композиции в сравнении с дисенситайзером «D/Sense2» (Centrix, США).

Материалы и методы. Для определения последствий воздействия отбеливающих систем на твердые ткани зуба нами исследовалось 10 удалённых зубов с клинически интактной эмалью. Для химического повреждения эмали использовалось

Средство домашнего отбеливания «Белагель» 12%-ный пероксид карбамида («ВладМиВа», Россия). Экспозиция воздействия была увеличена в два раза, по сравнению с рекомендованной, с целью моделирования последствий чрезмерного воздействия перекисных соединений при не корректном отбеливании. На увлажненную вестибулярную поверхность зубов с помощью браша тонким слоем наносили «Белагель». Образцы помещали в чашку Петри, которую выдерживали в течение 10 часов в камере термостата, где поддерживается постоянная температура 37°С и влажность 55-75%. Затем поверхность образцов промывали дистиллированной водой, высушивали, помещали на предметный столик для микроскопирования. Исследование поверхности до и после химического воздействия проводили в Центре наноструктурных материалов и нанотехнологий НИУ «БелГУ» с помощью электронного микроскопа Quanta 2000.

Сравнивая результаты микроскопического исследования, отмечаем, что до процедуры отбеливания (рис.2) на изучаемой поверхности визуализируются слой зубных отложений, приводящий к стойкому дисколориту. Поверхность шероховатая, с многочисленными трещинами. Процедура отбеливания привела к удалению зубных отложении. Изучаемая поверхность чиста, сглажена. Отчетливо видна архитектура твердых тканей, но отмечается появление микродефектов, кото-

рые служат ретенционными пунктами для фиксации красителей и причиной развития гиперестезии (рис.3).

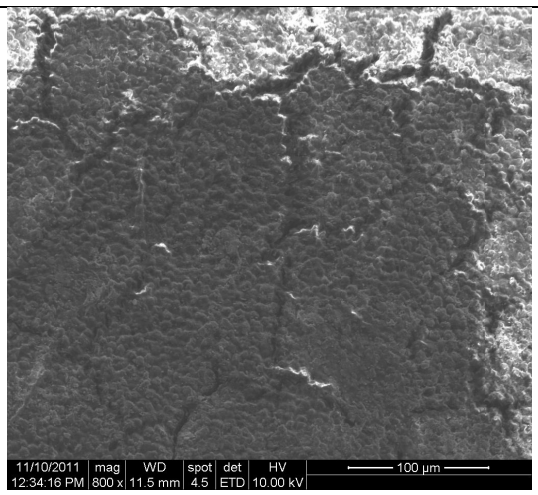


Рис. 2. Поверхность зуба до отбеливания

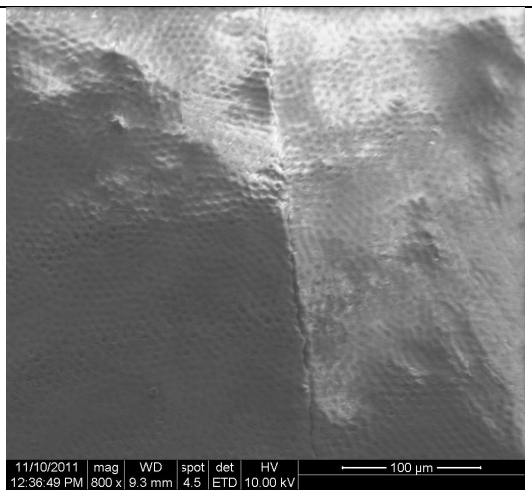


Рис. 3. Поверхность зуба после чрезмерного отбеливания

Для профилактики и лечения гиперестезии необходимо создать композицию, восстанавливающую утраченный баланс между деминерализацией и реминерализацией твёрдых тканей зубов, беспрепятственно проникающую в микродефекты, оседающую в них и пролонгировано поставляющую кальций и фосфор в неорганическую матрицу и укрепляющую твердые ткани зуба. Дополнительными условиями считали: отсутствие окрашивания зуба после продолжительного воздействия композиции и возможность проведения лечебно-профилактических процедур в домашних условиях. Следует особо отметить, что выполнение последнего пункта потребовало значительных усилий.

С учётом поставленных требований был разработана суспензия «МинералГАП», представляющая собой композицию наноразмерного гидроксиапатита $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ и морской воды (с содержанием минералов 3,15%) на водно-спиртовой основе. Синтетический гидроксиапатит получали в ходе реакции «мокрого синтеза» из водного раствора ортофосфорной кислоты и насыщенного раствора гидроксида кальция. Водно-спиртовая основа суспензии способствует проникновению препарата в гидрофильную систему твердых тканей, щадящему осушению дефекта, испарению растворителя. Для насыщения композиции ионами использовали минеральные компоненты в виде солей Мёртвого моря – источника ионов магния, калия, натрия, хлора, йода и др., участвующих в восстановлении хлорапатита, карбонатапатита и фторапатита эмали.

На поверхность зубов подвергнувшихся воздействию средства для домашнего отбеливания «Белальгель» наносили суспензию «МинералГАП», зуб раскалывали и мкроскопировали (рис. 4).

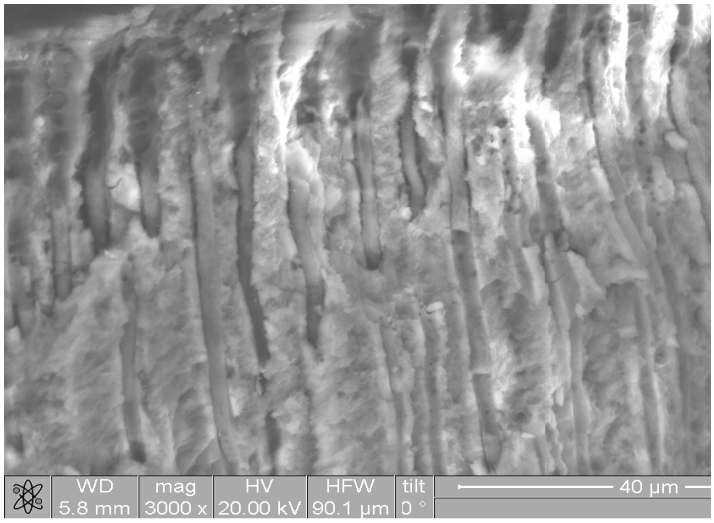


*Рис. 4.*Продольный скол зуба с заполненными суспензией «МинералГАП» микроканальцами на глубину от 20 до 40мкм.

Для исследования клинической эффективности «МинералГАП» было сформировано три группы добровольцев по 15 человек каждая, мужчин и женщин в возрасте от 25 до 50 лет прошедших процедуру отбеливания зубов (табл. 1).

Таблица 1.

Распределение пациентов с различными формами некариозных поражений и рецессией десны в соответствии с проводимым лечением.

	количество зубов			всего
	с эрозией эмали	с клиновидными дефектами	с рецессией десны	
первая группа	9*	17	121	137
вторая группа	11	14	98	123
третья группа	5	11	135	151

*В случае диагностики сочетанной патологии динамика изменения гиперестезии зуба, формировала соответственное количество критериев.

Пациентам первой группы реминерализацию, после процедуры отбеливания проводили с использованием двухступенчатого десенситайзера «D/Sense2» (Centrix, США), следующим образом: зубы тщательно сушили и дезинфицировали «гебитаном», обрабатывали водно-воздушной струёй, повторно сушили, при необходимости изолировали кофердамом. Наносили а течении 10 секунд первую жидкость, затем чистой кисочкой вторую жидкость, втирали в течение 10 секунд.

Пациентам второй группы для профилактики повышенной чувствительности использовали десенситайзер «МинералГАП» в поликлинических условиях. Поверхность зуба сушили химическим способом или струёй воздуха, при необходимости изолировали кофердамом, композицию наносили аппликатором втирающими движениями в течении 10 секунд.

Пациентам третьей группы с целью проведения реминерализующей терапии в домашних условиях лабораторным путём пациентам изготавливались каппы. После приёма пищи пациент чистил зубы и при помощи браша «МинералГАП» наносился на поверхности каппы конгруэнтные поверхностям зубов. Время воздействия композиции 1-2 часа. Рекомендованный курс процедур 10 дней.

Заключение об эффективности воздействия выносили на основании индексов распространённости гиперестезии зубов (ИРГЗ) и интенсивности гиперестезии зубов (ИИГЗ), статистически анализировалась, чувствительность к тактильному нагружению величиной 10 – 50 грамм и водохолодовому воздействию с применением шкалы Shiff [7]. Электропроводность (ЭП) твердых тканей зуба изучали, используя электродиагностический стоматологический прибор ЭИ 233 «СтИЛ» по методике Ивановой Г.Г. (1985). Точность данного метода составляет 0,1 мкА, чувствительность – 0,05 мкА, воспроизводимость превышает 95%[5].

Таблица 2

Сравнительная эффективность десенситайзера «МинералГАП» в зависимости от алгоритма применения

	первая группа	вторая группа	третья группа
До лечения			
ИРГЗ (%)	18,5		
ИИГЗ (балл)	1,5		
Shiff (балы)	1,87		
ЭП у.е	5,5 ±0,2		
Через 15 дней после начала лечения			
ИРГЗ (%)	2,8	3,1	1,72
ИИГЗ (балл)	1,4	1,4	1.0
Shiff (балы)	1,14	1,14	1,0
ЭП у.е	3,5±0,2	2,2 ±0,2	1,5±0,2
Через 45 дней после начала лечения			
ИРГЗ (%)	2,74	3,0	1,72
ИИГЗ (балл)	1,3	1,4	1,0
Shiff (балы)	1,12	1,14	1,1
ЭП у.е.	3,3±0,09	1,9±0,2	1,5±0,05

Выводы.

1. Методом электронной микроскопии установлено, средство домашнего отбеливания «Белагель» 12%-ный пероксид карбамида («ВладМиВа», Россия) растворяет локализованный на поверхности зуба слой зубных отложений, приводящий к стойкому дисколориту. Не корректная прологированная экспозиция средства для домашнего отбеливания приводит к химическому повреждению эмали.

2. Сравнительный анализ изменения характера чувствительности твердых тканей зубов после лечения пациентов препаратами «D/Sense2» и «Минерал ГАП» свидетельствует о том, что разработанный состав является эффективным средством для лечения гиперестезии.

3. Лечение в условиях лечебного учреждения, пациентов страдающих гиперестезией твёрдых тканей зубов десенситайзером «Минерал ГАП» приводит к снижению ИГРЗ на 83,7%; ИИГЗ на 6,6%; Shiff на 39% ЭП на 65,4%.

4. Лечение пациентов, страдающих гиперестезией, в домашних условиях приводит к более выраженным результатам из-за увеличения экспозиции суспензии «МинералГАП», при чем ИРГЗ снижается на 90,7%; ИИГЗ на 33,3%; Shiff на 41,7% ЭП на 72,7%.

Литература

1. Васюкова, О.Н. Отбеливание: как можно избежать гиперестезии? Медицинская газета 2012. № 31. http://www.mgzt.ru/article/1491/. Дата обращения 11.05. 2012

2. Исследование разрушения композиций, восстанавливающих целостность зубного ряда при одноосном растяжении/А.А. Копытов [и др.]//Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: медицина, фармация -2011.-№ 22 (117). – С. 252 – 258.

3. Поюровская, И.Я. Стоматологическое материаловедение. // И.Я. Поюровская Учебное пособие. Москва. ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – С.156-157.

4. Стоматологический материал на основе гидроксиапатита и аргинина для реминерализации зубов и лечения гиперестезии/ Трифонов Б.В. [и др.]//Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: медицина, фармация -2012.-№ 4 (123). – С. 250 – 254.

5. Ульяницкая, Е.С. Клинико-лабораторное исследование эффективности применения десенситайзеров при повышенной чувствительности зубов: Дис. ...к.м.н. МГМСУ. – 2007.- 166 с.

6. Чупров, А.Н. Механизмы административного воздействия и мотивации вовлечения хозяйствующих субъектов в инновационную деятельность Автореф дис.к.экон.н. Красноярск 2012. – С. 2-3.

7. Clinicalevaluationoftheefficacyofadesensitizingpastecontaining 8% arginineandcalciumcarbonateinprovidinginstant and lasting in-office relief of dentin hypersensitivity / T. Schiff [et al.]// Am J Dent. 2009. – №22 (Sp Is A). -P. 8-15.

CHEMICAL ANDRHEOLOGICALCHARACTERISTICS ANDTHE RELATIVEEFFICIENCY OFDESENSITAISER "MINERALGAP"

A.A. KOPYTOV
E.A. KUZMINA
E.G. KOLOBOVA
G.V. HRAMOV
Y.O. SOROKINA
E.A. GOLNYAK

Belgorod National Reserch University

e-mail: Kopytov@bsu.edu.ru

MineralGAP based on nano-sized hydroxyapatite and salts from the Dead Sea. Use of the medication reduces tooth hypersensitivity to stimuli of different nature, including and following the procedure of teeth whitening. It was found that a course of reminalizating therapy at home, with the use of mouth guards, which leads to prolonged exposure of the suspension, clinically more effective than desensatisation by MineralGAP and D/Sense2 in hospital.

Key words: hyperesthesia, bleaching, remineralization, nanosized hydroxyapatite.

УДК 616.314

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Н.Л. ЕЛЬКОВА
О.В. ЛАРИНА

Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко

e-mail: gubinfuv@vmail.ru

Различные заболевания полости рта, особенно генерализованный пародонтит, протекающие на фоне патологии внутренних органов, имеют длительное хроническое течение, нередко рефрактерны к лечению и остаются значимой проблемой современной стоматологии.

Авторами изучен стоматологический статус больных системной красной волчанкой.

Ключевые слова: стоматологические заболевания, системная красная волчанка.

Высокая распространенность стоматологических заболеваний, их тесная взаимосвязь с соматической патологией, постоянный поиск эффективных методов диагностики, профилактики и лечения, предопределяют актуальность изучаемой проблемы. Различные заболевания полости рта, особенно генерализованный пародонтит, протекающие на фоне патологии внутренних органов, имеют длительное хроническое течение, нередко рефрактерны к лечению и, несмотря на широкий арсенал консервативных и хирургических методов лечения, возросшее внимание к профилактике, остаются значимой проблемой современной стоматологии.

Общесоматическая патология оказывает существенное, как правило, отягощающее влияние на течение и исходы лечения стоматологических заболеваний. В связи с этим многими специалистами была изучена роль разнообразной патологии в развитии стоматологических заболеваний: желудочно-кишечного тракта; сердечно-сосудистой системы; эндокринных органов; системы крови, мочевыделительной системы, урогенитальной сферы и др. [1, 2].

Одной из наименее разработанных тем является оценка стоматологических заболеваний, общих закономерностей и особенностей их клинико-лабораторных проявлений у больных, страдающих диффузными заболеваниями соединительной ткани, в частности, системной красной волчанкой. В то же время известно, что именно при системной красной волчанке наблюдаются многочисленные расстройства гомеостаза, которые отражают снижение функциональных возможностей жизненно важных органов и систем организма, оказывающих влияние и на механизмы развития стоматологических заболеваний [3]. Вследствие этого у больных системной красной волчанкой наблюдается высокий уровень стоматологической заболеваемости, характеризующийся множественными вариантами клинических манифестаций [4, 5]. Количество исследований в этом направлении ограничено, и многие вопросы применительно к заболеваниям полости рта остаются не до конца решенными. Все это определило **цель** данного исследования: повышение эффективности диагностики и лечения основных стоматологических заболеваний у больных системной красной волчанкой (СКВ) с позиций мультидисциплинарного подхода.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 49 пациентов в возрасте 17-67 лет, страдающих системной красной волчанкой. Исследования проводились на базе отделения ревматологии ГУЗ ВОКБ №1, а также ревматологического отделения МУЗ ГКБ № 20 г.Воронежа. Диагноз системной красной волчанки был установлен на основании общепринятых диагностических критериев (Американской Ревматологической Ассоциации –1983, В.А. Насоновой и др., 1987, 1989). Стоматологические исследования проводились в соответствии с разработанной программой диагностики основных стоматологических заболеваний, при составлении которой использовались рекомендации ВОЗ.

При внешнем осмотре особое внимание обращалось на кожу лица и области губ (для выявления характерных клинических признаков основного заболевания). Специальные методы исследования включали изучение особенностей поражения твердых тканей зубов; интенсивность кариеса определяли при помощи индекса КПУ по методу Е.В. Боровского (1989).

Для оценки гигиенического состояния полости рта использовали гигиенический индекс Федорова Ю.А.-Володкиной В.В. (1969) и упрощенный индекс гигиены «УИГ» (Oni-s, Green Wermillion, 1964) Состояние тканей пародонта определяли по наличию патологических зубодесневых карманов (ПЗДК), характеру зубных отложений, наличию воспалительно-дистрофических процессов (кровоточивости, гиперемии, отечности, цианоза, атрофии десны). Распространенность и интенсивность заболеваний пародонта рассчитывали с помощью индексов CPITN и PMA. Для динамической оценки эффективности лечения применяли пробу Шиллера-Писарева.

Результаты и их обсуждение. Все 49 больных системной красной волчанкой подверглись клиническому обследованию с анализом жалоб, данных анамнеза, оценкой объективных показателей, отражающих стоматологический статус, общего состояния больного, жизненно важных органов и систем организма .

Общие сведения о больных с учетом возраста и пола приведены в табл. 1.

Как видно из указанной таблицы, большинство – 16 больных (32,7%) –были в возрасте от 20 до 30 лет, двое (4%) – до 20 лет, 8 (16,3%) – от 30 до 40 лет, 10 (20,4%) – в возрасте от 40 до 50 лет, 9 человек (18,4%) – в возрасте от 50 до 60 лет и четверо(8,2%) – старше 60 лет. Женщин в данной группе больных было 44 человека (89,8%), мужчин – пять (10,2%).

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и полу

Возраст	Мужчин	Женщин	Всего
Менее 20 лет	1 (2%)	1 (2%)	2 (4%)
20-30 лет	2 (4%)	14 (28,5%)	16 (32,7%)
30-40 лет	1 (2%)	7 (14,3%)	8 (16,3%)
40-50 лет	1 (2%)	9 (18,4%)	10 (20,4%)
50-60 лет		9 (18,4%)	9 (18,4%)
Старше 60 лет		4 (8,2%)	4 (8,2%)
Всего:	5 (10,2%)	44 (89,8%)	49 (100,0%)

Продолжительность заболевания была различной (табл.2). Из приведенной таблицы следует, что большинство пациентов (26) болели системной красной волчанкой менее пяти лет, что составляет 53% от общего количества обследованных больных; 10 человек (20,4%) – от 5 до 10 лет; 9 пациентов (18,4%) – от 10 до 20 лет и только у четырех обследованных (8,2%) диагноз СКВ был поставлен более 20 лет назад.

Таблица 2

Распределение больных с учетом продолжительности основного заболевания (СКВ)

Продолжительность заболевания	Количество больных n=49	%
До 5 лет	26	53,0
5-10 лет	10	20,4
10-20лет	9	18,4
Более 20 лет	4	8,2

Количественная характеристика больных с учетом степени активности и особенностей течения основного заболевания приведена в табл. 3. Из данных таблицы следует, что количество пациентов с первой степенью активности составило 8 человек (16,4%), из них у двух наблюдалось острое течение заболевания, у четырех – хроническое течение и у двух – подострое течение заболевания.

Таблица 3

Распределение больных по степени активности и течению основного заболевания (СКВ)

Степень активности процесса	Течение основного заболевания					
	острое		подострое		хроническое	
	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%
1 степень	2	4,1	2	4,1	4	8,2
2 степень	8	16,3	16	32,6	16	32,6
3 степень			1-	2,0-	-	-
Итого:	10	20,4	19	38,7	20	40,8

Из данных таблицы следует, что количество пациентов с первой степенью активности составило 8 человек (16,4%), из них у двух наблюдалось острое течение заболевания, у четырех – хроническое течение и у двух – подострое течение заболевания. Вторая степень активности процесса была выявлена у 40 пациентов (81,6%). Из них у 8 человек (16,3%) установлено острое течение заболевания, у 16 (32,6%) – подострое и еще у 16 обследованных больных (32,6%) было хроническое течение заболевания. Третья степень активности процесса наблюдалась у одного больного (2,0%) с подострым течением заболевания. Таким образом, большинство обследованных пациентов страдают системной красной волчанкой второй степени активности с подострым и хроническим течением заболевания (по 16 человек).

Общая характеристика стоматологического статуса у 49 обследованных больных с СКВ представлена в табл. 4.

Таблица 4

Распределение больных по стоматологическому диагнозу

Диагноз	Количество больных	
	Абсолютное количество n=49	%
Неосложненный кариес	2	4,1%
Неосложненный кариес и пародонтит	6	12,2%
Неосложненный кариес, пульпит, периодонтит и пародонтит	38	77,6%
Неосложненный кариес, пульпит, периодонтит и заболевания слизистой оболочки рта	3	6,1%

Как видно из данных таблицы, зубы, пораженные только кариесом, были выявлены у двух больных(4,1%). У подавляющего большинства обследованных – 38 (77,6%) – было установлено сочетанное поражение зубов кариесом, пульпитом, периодонтитом и заболеваниями тканей пародонта. Поражение твердых тканей зубов совместно с заболеванием слизистой оболочки рта, но без участия тканей пародонта было выявлено у трех пациентов (6,1%).

Таким образом, в ходе проведенного исследования было установлено, что все 49 (100%) обследованных больных нуждались в стоматологической санации, а у 44 человек (89,8%) были показания к комплексному лечению пародонтита различной степени тяжести.

Литература

1. Орехова, Л.Ю. Заболевания пародонта/Л.Ю. Орехова. – М., 2004. – 432 с.
2. Барер, Г.М. Терапевтическая стоматология. Болезни пародонта./Г.М. Барер. – М., 2008. – 224 с.
3. Зейналова, Ж.Г. Особенности поражения челюстно-лицевой области у женщин с системной красной волчанкой/Ж.Г. Зейналова//АГ-инфо. – 2008, № 4. – С. 47-48.
4. Гусейнова, Т.Г. Клинико-диагностические особенности поражения челюстно-лицевой области при болезнях соединительной ткани/Т.Г. Гусейнова// Ревматология. – 2003. – № 6. – С. 30–35.
5. Сильвестрова, А.С. Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика патологии пародонта при системной красной волчанке: Дисс. ...к.м.н./ А.С. Сильвестрова. – М., 2006. – 97 с.

DENTAL STATUS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

N.L.ELKOVA
O.V. LARINA

Voronezh State Medical Academy named by N.N. Burdenko

e-mail: gubinfuv@vmail.ru

Various diseases of the mouth, especially generalized periodontitis, occurring against the background pathology of internal organs, have a long-term chronic course, often refractory to treatment and remain a significant problem in modern dentistry.The authors examined dental status of patients with systemic lupus erythematosus.

Key words:dental disease, systemic lupus erythematosus.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.24-053.2

СИНДРОМ СРЕДНЕЙ ДОЛИ ЛЕГКОГО У РЕБЕНКА

Т.А. КРЮЧКОВА[1]
Т.А. РОМАНОВА[1]
И.В. ГУДОВА[2]

[1] Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2] Городская детская больница, г. Белгород

e-mail:haraba.tanya@mail.ru

В статье представлен клинический случай синдрома средней доли правого легкого у больного ребенка 8 лет. Примерно четверть всех воспалительных заболеваний легких у детей составляют поражения средней доли. Среднедолевой сидром проявляется клиникой хронического бронхолегочного процесса. Егоклинические проявления определяются характером изменений в легких.

Ключевые слова: синдром средней доли, заболевания легких, ребенок.

Синдром средней доли (среднедолевой синдром) — затемнение и уменьшение в объеме средней доли правого легкого в результате разнообразного ее поражения при бронхоэктазах [2], деструкции, ателектазах, опухолях, циррозе, пневмонии. Поражения средней доли встречаются довольно часто. Они составляют 20-26 % воспалительных заболеваний легких и до 50 % случаев неопухолевых ателектазов. Основные причины, приводящие к поражению средней доли, неспецифические (при кори, коклюше и других заболеваниях) и туберкулезные (особенно, при туберкулезе первичного периода) воспалительные реакции со стороны лимфоузлов, инородные тела бронхов, бронхолитиаз, пневмокониозы, опухоли среднедолевого бронха, саркоидоз и пр.Средняя доля при острой пневмонии довольно частопроявляется повышением температуры, кашлем с выделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты, притуплением перкуторного звука, усилением голосового дрожания и появлением влажных мелко- и среднепузырчатых хрипов в проекции средней доли. О синдроме средней доли принято говорить в случае ателектаза средней доли правого легкого, сохраняющегося в течение более 1 месяца [1]. Относительно большую частоту поражения этого участка лёгкого (средняя доля правого легкого) можно объяснить его анатомическими особенностями. Среднедолевой бронх является самым узким и длинным из всех долевых бронхов, он отходит от промежуточного под острым углом (около 30°) и окружён большим количеством бронхопульмональных лимфоузлов, собирающих лимфу не только от средней, но, частично, и от верхней и нижней долей. При увеличении лимфоузлов вокруг бронха, происходит его сдавление, сужение просвета, что ведёт к нарушению вентиляционной и дренажной функций. В результате развивается гиповентиляция доли, присоединяется инфекция и развивается вялотекущее воспаление, которое усиливает отток лимфы, в уже поражённые лимфоузлы, что приводит к ещё большему их увеличению и возрастанию сдавления среднедолевого бронха. Дальнейшее прогрессирование процесса приводит к полному либо частичному ателектазу доли. При этом может развиваться клапанный стеноз, что ведёт к эмфизематозному вздутию средней доли либо её частей. Клинически данный сидром проявляется клиникой хронического бронхолегочного процесса (кашель, отделение мокроты, локальные хрипы в области проекции средней доли и т.д.), хотя часто может протекать бессимптомно и выявляться лишь при рентгенологическом исследовании. По характеру изменений в доле можно условно выделить: бронхоэктазы, пневмосклероз, фиброателектаз, гнойно-деструктивные процессы. Для уточнения характера изменений используются в первую очередь: рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях прицельные снимки; обязательно томография для выявления состояния лимфоузлов и проходимости бронхов, наличия опухолевых узлов, полостей распада; возможно проведение бронхографии,

бронхоскопического исследования. Клинические проявления синдрома средней доли определяются характером лежащих в основе изменений. При бронхоэктазах – это влажный кашель с гнойной мокротой, локальные, в области проекции средней доли влажные хрипы, периодически возникающие обострения [3]. При пневмосклерозе и фиброателектазе клиника может быть скудной и синдром часто выявляется случайно при рентгенологическом исследовании. При гнойно-деструктивных процессах – манифестная клиника острого гнойного процесса с соответствующими рентгенологическими проявлениями (инфильтрация, абсцесс, наличие полостей распада). Выявление среднедолевого синдрома служит основанием для исключения различных бронхолегочных заболеваний: туберкулёза, хронического бронхита, бронхоэктатической болезни, первичной цилиарной дискинезии, муковисцидоза, врожденных аномалий бронхов и легочных сосудов, инородного тела бронха, хронического абсцесса лёгкого, центрального рака лёгкого, лимфогрануломатоза и саркоидоза, бронхолитиаза, силикоза и др. При этом проявления синдрома средней доли могут быть ведущими в клинической картине заболевания.

В качестве примера приводим клинический случай больного ребенка. Алексей Г., 8 лет, поступил в отделение пульмонологии городской детской больницы (ГДБ) г. Белгорода 9.02.2012 г. с жалобами на влажный кашель, одышку, слабость. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, первых родов. Беременность протекала с токсикозом первой половины, анемией первой степени. Во время беременности у матери было обострение хронического пиелонефрита. В родах – вторичная слабость родовой деятельности, обвитие пуповины вокруг шеи плода, хроническая внутриутробная гипоксия плода. Масса тела при рождении 3120 г, рост – 50 см. Оценка по шкале Апгар – 7 баллов. К груди был приложен на 2 день, грудь взял хорошо, не срыгивал. Из роддома был выписан на 5 день, БЦЖ сделана в роддоме.

В 3 месяца был выставлен диагноз: перинатальное поражение ЦНС. Синдром гипервозбудимости центральной нервной системы. Было назначено лечение и наблюдение у невролога по месту жительства. На грудном вскармливании находился до 1 года. Сроки прикормов и пищевых корригирующих добавок назначались согласно возраста по рекомендациям участкового педиатра. Профилактические прививки были проведены по возрасту, без осложнений. Аллергоанамнез отягощен. В 1 год 8 месяцев перенес острую крапивницу. Пищевая аллергия на цитрусовые проявляется с раннего возраста появлением на коже мелкоточечной зудящей сыпи, склонной к слиянию. Впервые острым респираторным заболеванием (ОРЗ) заболел в 5 месяцев. В течение первого года жизни перенес ОРЗ 4 раза. В 1 год 10 месяцев перенес обструктивный бронхит средней степени тяжести, по поводу которого находился на стационарном лечении в ГДБ г. Белгорода. В 2 года 3 месяца впервые перенес острую правостороннюю пневмонию средней степени тяжести, после которой стал часто переносить ОРЗ (до 5-6 раз в год), которые, как правило, осложнялись бронхитами. С 5 лет – рецидивирование правосторонней нижнедолевой пневмонии 1 раз в год. С 6-летнего возраста наблюдался регулярно у пульмонолога областной детской больницы (ОДБ) г. Белгорода. Впервые бронхоскопическое исследование было проведено в феврале 2011 г. Заключение: Картина рецидивирующего бронхита.

Мультиспиральная компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: фиброателектаз средней доли правого легкого. Врачом – пульмонологом ОДБ был выставлен диагноз: Респираторный аллергоз в начале февраля 2011 г. Фиброателектаз средней доли правого легкого. Была назначена гипоаллергенная диета, симптоматическое лечение. С конца февраля 2011 г. ребенок стал наблюдаться у врача аллерголога – иммунолога ОДБ с диагнозом: бронхиальная астма, атопическая, персистирующее течение. Аллергический ринит. Неоднократно проводилась иммунотропная терапия, назначались бронхолитики, муколитики, симптоматические средства, однако заметного улучшения общего состояния и самочувствия ребенка не отмечалось. Контрольная КТ органов грудной клетки – без определенной динамики. В июне 2011 г. ребенок был направлен в Российскую детскую клиническую больницу (РДКБ), торакальное отделение на плановую госпитализацию для дальнейшего обследования и лечения. При поступлении общее состояние ребенка было средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, чистые. При аускультации в легких отмечалось ослабление дыхания справа в нижних отделах, хрипов не было. Частота дыхания (ЧД) – 22 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 84 удара в 1 минуту. АД – 110/70 мм рт.ст.

КТ органов грудной клетки – картина фиброателектаза средней доли правого легкого.

ЭКГ – дизметаболические изменения в миокарде.

Фибробронхоскопия (ФБС) – катаральный эндобронхит. Гнойный эндобронхит нижней доли правого легкого.

Функция внешнего дыхания (ФВД) – умеренные вентиляционные нарушения по обструктивному типу на центральном и среднем участках дыхательных путей.

Биохимия крови: гипокальциемия, гипомагниемия, гиперкалиемия.

Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача-пульмонолога по месту его жительства с рекомендациями. В течение последующих 4-5 месяцев ребенок себя чув-

ствовал относительно неплохо. С середины сентября 2011 г. 20 дней находился на санаторно-курортном лечении в детском санатории «Грайворон» Белгородской области. Однако уже после выписки из санатория через 5 дней снова заболел ОРЗ, по поводу чего находился на амбулаторном лечении по месту жительства. Ребенок переносит ОРЗ практически каждые 2 месяца.

При поступлении в пульмонологическое отделение ГДБ общее состояние ребенка средней степени тяжести, обусловленное ведущим бронхообструктивным, а также кардиоваскулярным и интоксикационным синдромами. Кожные покровы бледные, чистые. Кашель влажный, с отхождением вязкой слизистой мокроты в течение дня. Грудная клетка уплощена в передне-заднем направлении. Умеренное втяжение межреберий при дыхании. Частота дыхания (ЧД) – 26-27 в 1 минуту. Перкуторно – звук легочный с коробочным оттенком слева и справа в верхних отделах, укорочение звука в нижних отделах справа. При аускультации в легких отмечалось ослабление дыхания справа в нижних отделах, обилие сухих свистящих и влажных разнокалиберных хрипов, больше справа в нижних отделах. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 92-94 удара в 1 минуту. АД – 110/70 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 0,5 см.

Общий анализ крови от 10.02.12 г.:

Эр.х10^6/ мм^3	Л. х 10^3/ мм^3	Нв, г/л	Тр.х 10^3/ мм^3	Л,%	М,%	П,%	Б,%	Э,%	С,%	СОЭ, мм/ч
5,34	11,7	138	275	21	7	5	0	1	66	13

Общий анализ мочи от 10.02.12 г.– в норме.

Биохимия крови от 14.02.12 г.: общий белок – 79 г/л, альбумины – 39 г/л, сахар – 5, 18 ммоль/л.

ЭКГ – без патологических особенностей.

Рентгенография органов грудной клетки: признаки острого бронхита.

При исследовании функций внешнего дыхания определяется умеренное снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), значительное снижение прохождения дыхательных путей, умеренная рестрикция.

Лечение: внутривенное струйное введение раствора дексаметазона, внутривенное капельное введение раствора эуфиллина, внутримышечное введение цефотаксима, внутрь – бромгексин, бородуал, парацетамол, дротаверин, небулайзерная терапия пульмикортом, физиолечение, массаж грудной клетки.

Выписан 23.02.12 г. в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра с рекомендациями.

Литература

1. Синдром средней доли у детей //Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / Под ред. Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева. – М, 2006. – Выпуск 6. – 27-29 с.

2. Редкие заболевания легких у детей. Клинические наблюдения /Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого – М.: ООО «Оверлей», 2009. – 122 с.

3. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis / J. Angrill [et al.] // Am J Respir. Crit. Care Med, 2001. – P. 1628–1632.

A SYNDROME OF MIDDLE LOBE OF THE LUNG AT A CHILD

T.A.KRYUCHKOVA[1]
T.A. ROMANOVA[1]
I.V. GUDOVA[2]

[1)]Belgorod National Reserch University

[2)] Municipal childrens hospital, Belgorod

e-mail:haraba.tanya@mail.ru

The article presents a clinical case of multiple bronchiectasis on the background of congenital humoral immunodeficiency states (IDS) in the older child and the rational and effective use of immunotropic preparation for intravenous administration – Octagam. Due to the high content of IgG and its natural bifunctional activity of this drug provides long-circulating immunoglobulin in the serum of the patient, and thus allows for Octagam for treatment and prevention of relapses of chronic lung diseases in older children with congenital humoral IDS.

Key words: multiple bronchoectasis, baby, immunodeficiency states, Octagam.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Акиньшин В.И. – доцент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней медицинского факультета НИУ «БелГУ»

Алабовский В.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко

Анохин Д.А. – аспирант кафедры информационного менеджмента НИУ «БелГУ»

Атабиева Ж.А. – соискатель кафедры микробиологии, гигиены и санитарии Кабардино-Балкарской государственной сельскохозяйственной академии имени В.М. Кокова, г. Нальчик

Бабьяк А.В. – аспирант кафедры фармацевтической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии

Байбакова Ю.А. – кандидат медицинских наук, врач кардиологического отделения №2 Областной клинической больницы Святителя Иоасафа, г. Белгород

Башкирев А.А – аспирант кафедры медико–биологических дисциплин НИУ «БелГУ»

Биттиров А.М. – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, гигиены и санитарии Кабардино-Балкарской государственной сельскохозяйственной академии имени В.М. Кокова, г. Нальчик

Биттиров А.М. – соискатель кафедры микробиологии, гигиены и санитарии Кабардино-Балкарской государственной сельскохозяйственной академии имени В.М. Кокова, г. Нальчик

Биттирова А.А. – студентка 4 курса медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета имени Х.М. Бербекова, г. Нальчик

Белоусова О.Н. – аспирант кафедры медико-биологических дисциплин медицинского факультета НИУ «БелГУ»

Боева А.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и клинической психологии НИУ «БелГУ»

Бочарова К.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №2 НИУ «БелГУ»

Бутенко Д.В. – доцент кафедры Системы автоматизированного проектирования и поискового конструирования Волгоградского государственного технического университета

Быстрова Н.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии Курского государственного медицинского университета

Василенко Е.А. – аспирант Пятигорской государственной фармацевтической академии

Волков Д.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней №1 НИУ «БелГУ»

Гаврилюк Е.В. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №2 Курского государственного медицинского университета

Галченкова О.С. – заочный аспирант кафедры внутренних болезней №1 Курского государственного медицинского университета

Голивец Т.П. – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой терапии ИПМО НИУ «БелГУ»

Гольдштейн А.Г. – кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пермской государственной фармацевтической академии

Гольняк Е.А. – студентка 2 курса кафедры стоматологии НИУ «БелГУ»

Горбач Т.В. – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры биологической химии Харьковского национального медицинского университета

Горбунов Н.С. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии с топографической анатомией Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Гранкина Е.А. – аспирант кафедры гематологии и трансфузиологии Ростовского госу-дарственного медицинского университета

Губарева Н.А. – аспирант кафедры внутренних болезней №2 НИУ»БелГУ»

Гудова И.В. – врач-ординатор педиатрического отделения № 5 Городской детской больницы, г. Белгород

Демакова Н.А.	–	аспирант кафедры медико-биологических дисциплин медицинского факультета НИУ «БелГУ»
Елькова Н.Л.	–	доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии института повышения медицинского образования Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко
Ермилов О.В.	–	врач терапевт МУЗ «Городская больница №2», г. Белгород
Ефремова О.А.	–	доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №2 НИУ «БелГУ»
Жекамухова М.З.	–	соискатель кафедры микробиологии, гигиены и санитарии Кабардино-Балкарской государственной сельскохозяйственной академии имени В.М. Кокова, г. Нальчик
Жернакова Н.И.	–	доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2, декан медицинского факультета НИУ «БелГУ»
Залевский А.А.	–	доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
Зауралов О.Е.	–	аспирант медицинского института Мордовского государственного университета имени Н.П.Огарева
Зверева В.А.	–	клинический ординатор ИПМО НИУ «БелГУ»
Землянский О.А.	–	доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-профилактических дисциплин НИУ «БелГУ»
Зорькина А.В.	–	доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и функциональной диагностики Мордовского государственного университета имени Н.П.Огарева
Иванникова А.С.	–	очный аспирант кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко
Иванов И.И.	–	врач терапевт МУЗ «Городская больница №2», г. Белгород
Игидов Н.М.	–	доктор фармацевтических наук, профессор кафедры органической химии Пермской государственной фармацевтической академии
Качан М.А.	–	кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии, наркологии и клинической психологии медицинского факультета НИУ «БелГУ»
Кириков А.Ю.	–	аспирант кафедры органической химии Пермской государственной фармацевтической академии
Клак Н.Н	–	ассистент кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
Князева Л.И.	–	доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №1 Курского государственного медицинского университета
Коваленко Б.С.	–	кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней №1 НИУ «БелГУ»
Колесников Д.А.	–	кандидат физико-математических наук, заведующий лабораторией электронной и зондовой микроскопии Центра коллективного пользования НИУ «БелГУ»
Колобова Е.Г.	–	научный сотрудник научно-образовательного и инновационного центра «Наноструктурные материалы и нанотехнологии» НИУ «БелГУ»
Компанцева Е.В.	–	доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии
Коновалов Д.А.	–	доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии Пятигорской государственной фармацевтической академии
Коновалова Д.С.	–	аспирант кафедры фармакогнозии Пятигорской государственной фармацевтической академии
Конопля А.А.	–	доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного образования Курского государственного медицинского университета

Константинов С.Л. – заведующий кардиологическим отделением №2 Областной клинической больницы Святителя Иоасафа, г. Белгород

Копытов А.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии НИУ «БелГУ»

Котегов В.П. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пермской государственной фармацевтической академии

Крузе П.А. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Ростовского научно-исследовательского онкологического института

Крючкова Т.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней НИУ «БелГУ»

Кузнецов Д.А. – кандидат фармацевтических наук, доцент, провизор высшей квалификационной категории, заведующий кафедрой управления и экономики фармации Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова

Кузьмина Е.А. – старший научный сотрудник Научно-образовательного и Инновационного Центра «Наноструктурные материалы и нанотехнологии» НИУ «БелГУ»

Ларина О.В. – соискатель кафедры стоматологии института повышения медицинского образования Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко

Левченко О.Е. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения гинекологии №1 Ростовского научно-исследовательского онкологического института

Липунова Е.В. – доктор биологических наук, профессор кафедры информационного менеджмента НИУ «БелГУ»

Лукашук С.П. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии Пятигорской государственной фармацевтической академии

Максидова З.Ф. – соискатель кафедры микробиологии, гигиены и санитарии Кабардино-Балкарской государственной сельскохозяйственной академии имени В.М. Кокова, г. Нальчик

Малютина Е.С. – кандидат медицинских наук, докторант кафедры патологии НИУ «БелГУ»

Махмудов Р.Р. – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий лабораторией Пермского государственного национального исследовательского университета

Медведева И.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного образования Курского государственного медицинского университета

Мещерина Н.С. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №1 Курского государственного медицинского университета

Мирошниченко Т.И. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного образования Курского государственного медицинского университета

Митрофанова И.Ю. – ассистент кафедры фармакогнозии и ботаники Волгоградского государственного медицинского университета

Михайлевская Н.А. – врач-нефролог Курской областной клинической больницы

Мурадханов Р.Р. – аспирант кафедры фармакогнозии Пятигорской государственной фармацевтической академии

Мыкоц Л.П. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры физической и коллоидной химии Пятигорской государственной фармацевтической академии

Нестеров А.В. – старший преподаватель кафедры патологии НИУ «БелГУ»

Никитин В.М. – доктор технических наук, профессор кафедры информационного менеджмента НИУ «БелГУ»

Осипова О.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии института последипломного медицинского образования НИУ «БелГУ»

Охремчук А.В. – аспирант кафедры фармакогнозии Пятигорской государственной фармацевтической академии

Павлова Л.А. – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры патологии НИУ «БелГУ»

Павлова Т.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологии НИУ «БелГУ»

Парилов С.Л. – доктор медицинских наук, доцент кафедры судебной медицины ИПО Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Петрухин В.А. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель I акушерской клиники Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии

Плетнёв С.Ю. – врач кардиологического отделения №2 Областной клинической больницы Святителя Иоасафа, г. Белгород

Подсвирова Е.В. – старший преподаватель кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней медицинского факультета НИУ «БелГУ»

Поздняков А.А. – доктор медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии №1 ИДПО Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н.Бурденко

Поздняков А.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии №1 ИДПО Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н.Бурденко

Полякова И.С. – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин медицинского факультета НИУ «БелГУ»

Попова О.И. – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии Пятигорской государственной фармацевтической академии

Почивалов А.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней и педиатрии Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко

Романенко А.В. – врач функциональной диагностики детской областной клинической больницы, г. Белгород

Романова Т.А. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии с курсом детских хирургических болезней НИУ «БелГУ»

Ромащенко О.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии и фармакологии НИУ «БелГУ»

Руженков В.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и клинической психологии медицинского факультета НИУ «БелГУ»

Румбешт В.В. – кандидат технических наук, доцент, доцент кафедры математического и программного обеспечения информационных систем НИУ «БелГУ»

Русских А.Н. – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Сарбашева М.М. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии, акушерства и гинекологии Кабардино-Балкарского государственного университета имени Х.М. Бербекова, г. Нальчик

Свидовская С.В. – врач-нефролог Областной клинической больницы Святителя Иосафа, г. Белгород

Севостьянов О.В. – аспирант кафедры психиатрии, наркологии и клинической психологии НИУ «БелГУ»

Сидоренко Ю.С. – доктор медицинских наук, профессор Ростовского научно-исследовательского онкологического института

Сорокина Ю.О. – студентка 2 курса кафедры стоматологии НИУ «БелГУ»

Струсовская О.Г. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации и фармакологии Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск

Тираспольская С.Г. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии

Тужилкина С.В.	–	аспирант Медицинского института Мордовского государственного университета имени Н.П.Огарева
Усанова А.А.	–	доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, директор Медицинского института Мордовского государственного университета имени Н.П.Огарева
Федотова В.В.	–	аспирант кафедры фармакогнозии Пятигорского фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет
Фомина Н.Б.	–	заведующая отделением медицинской статистики Детской областной клинической больницы, г. Белгород
Храмов Г.В.	–	инженер Научно-образовательного и Инновационного Центра «Наноструктурные материалы и нанотехнологии» НИУ «БелГУ»
Челомбитько В.А.	–	доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедры фармакогнозии Пятигорского фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет
Чернявская Е.К.	–	ассистент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней медицинского факультета НИУ «БелГУ»
Чурносов М.И.	–	доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин НИУ «БелГУ»
Шатохин Ю.В.	–	доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета
Шеховцова Ю.А.	–	кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
Шихалиева М.А.	–	кандидат биологических наук, доцент кафедры товароведения и экспертизы товаров Кабардино-Балкарской государственной сельскохозяйственной академии имени В.М. Кокова, г. Нальчик
Щербина А.Ю.	–	доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом клинической иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии, иммунологии, г. Москва
Щоголев А.И.	–	доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-м патологоанатомическим отделением ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова", г. Москва
Яницкая А.В.	–	кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедрой фармакогнозии и ботаники Волгоградского государственного медицинского университета

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги!

Продолжается прием статей для публикации в журнале «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Белгородского государственного университета» серии «Медицина. Фармация», который входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Материалы необходимо высылать в двух экземплярах:

- по адресу: Белгородский государственный университет. Медицинский факультет. Редакция серии журнала «Медицина. Фармация», ул. Победы, 85, г. Белгород, Россия, 308015;
- по e-mail: efremova.bgu@gmail.com или doctor_ol@bk.ru (тема – журнал).

Материалы, присланные без соблюдения настоящих требований, редколлегией не рассматриваются.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ БелГУ» СЕРИИ «МЕДИЦИНА. ФАРМАЦИЯ»

В материалы статьи включается следующая информация:

1) УДК научной статьи;
2) аннотация статьи (не более 1200 знаков);
3) ключевые слова;
4) сведения об авторах (Ф.И.О., должность с указанием места работы (без сокращений), ученая степень, ученое звание, почтовый адрес, адрес электронной почты (если имеется), контактные телефоны);

на русском и английском языках

5) внешняя рецензия доктора наук;
6) текст статьи;
7) ссылки.

на русском языке

Технические требования к оформлению текста

1. Текст набирается в MicrosoftWord. Параметры станицы: лист А4, без переносов. Поля: правое – 2,0 см; левое – 3,0 см; нижнее – 2,0 см; верхнее – 2,0 см.

2. Шрифт: **Impact** (размер в УДК – 11 пт, в названии статьи – 14 пт, Ф.И.О авторов – 11 пт); текст – **Georgia** (размер в тексте – **11 пт**; в таблице – **9 пт**; в списке литературы – **10 пт)**.

3. Абзац: отступ 1,25 мм, выравнивание – по ширине; межстрочный интервал – одинарный.

4. Ссылки: номер ссылки размещается в квадратных скобках перед знаком препинания (перед запятой, точкой); нумерация – автоматическая, сквозная; текст сноски внизу каждой страницы; размер шрифта – 10 пт.

5. Объем статей: до **8 страниц.**

6. Статья должна иметь визу руководителя кафедры или института (на втором экземпляре). К текстовому варианту статьи прилагается версия в формате Word. На титульном листе статьи делается запись: «Текст вычитан, термины проверены», заверенная под-

писями всех составителей. В конце статьи сообщаются фамилии, полные имена и отчества, места работы, должности, ученые степени, научные звания, контактные адреса и номера телефонов **всех** авторов.

7. При изложении результатов оригинальных исследований рекомендуется оформлять их по следующей схеме: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, выводы, список литературы.

8. При наличии большого количества ошибок текст возвращается составителям на доработку. Повторно в редакцию представляется готовый исправленный материал на диске и на бумаге, распечатанный в одном экземпляре. Для иногородних авторов возможна пересылка статьи по электронной почте.

9. Представляемый материал должен являться оригинальным, не публикованным ранее в других печатных изданиях.

10. Все буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть объяснены в тексте при первом использовании.

11. Указывать только международное название препаратов с маленькой буквы. Химические и математические формулы, дозировки, цитаты визируются автором. Единицы измерения приводятся в метрической системе СИ.

12. При написании десятичных чисел для обозначения разрядов использовать только запятые (0,5 или 25,45 и т.д.). Писать без пропуска: «%»(10%), «больше»—«меньше» (P>4), «±» (0,3±7). Тире между цифрами использовать без пропуска (10–20%). Сокращения года давать как: 2001 г., 1998-2005 гг.

13. Изображение графического объекта не должно выходить за пределы полей страницы и не должно превышать одной страницы.

14. Рисунки, фотографии, рентгенограммы вставляются в текст после ссылки на них, но не далее следующей страницы. Графические файлы рекомендуется сохранять в режимах TIFF, PCX, JPG; если нет возможности обработать иллюстрацию самостоятельно, следует вложить ее в текстовый оригинал с указанием номера и места в работе; она должна иметь четкое, контрастное изображение (зернистость мешает обработке и не позволяет добиться хорошего результата); обязательна последовательная нумерация иллюстраций в соответствии с расположением в тексте; рентгенограммы должны хорошо читаться на просвет и не иметь значительных повреждений в рабочей зоне.

15. Все ссылки на исследования и работы других авторов приводятся в квадратных скобках, с нумерацией согласно соответствующему документу в списке литературы.

16. Библиографический список должен содержать работы за последние 7 лет. Лишь в случае необходимости допускаются ссылки на отдельные более ранние публикации. В оригинальных статьях цитируется не более 20, а в передовых статьях и обзорах литературы – не более 40 источников. В список литературы не включаются неопубликованные работы.

17. Список литературы к статье должен соответствовать стандарту библиографического описания ГОСТ 7.1-2003 "Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления". Литературные источники необходимо перечислять в алфавитном порядке или в порядке упоминания в статье.

18. Требования к оформлению статей, таблиц, рисунков приведены в прил. 1, 2, 3.

Условия публикации. В одном номере журнала каждым автором (авторским коллективом) может быть опубликовано не более двух статей.

Приложение 1. **Оформление статьи**

УДК 616.36

ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕДИАТОРЫ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

А.В. ИВАНОВ[1]
Л.Н. ПЕТРОВ[2]

[1] Белгородский государственный национальный исследовательский университет

[2] МУЗ «Городская больница №2», г. Белгород

e-mail: aybolit@bk.ru

В статье изложены данные о молекулярных нарушениях при стеатозе печени и неалкогольном стеатогепатите. Синтез жирных кислот в печени регулируется инсулином и глюкозой с помощью активации липогенеза связанными с мембраной медиаторами транскрипции – белка, связывающегося с регуляторным элементом стерола-1с и белка, который связывается с карбогидрат-ответственным элементом. Третьим фактором транскрипции, причастным к развитию стеатоза печени, признан рецептор, активирующийся пролифератором пероксисом. Совокупность таких факторов можно объединить в две большие категории: факторы, которые вызывают повышение окислительного стресса, и экспрессы провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: стеатоз печени, стеатогепатит, окислительный стресс, цитокины, жирные кислоты, факторы транскрипции.

Далее идет текст статьи:

Инсулинорезистентность (ИР), ожирение, диабет, дислипопротеидемия и неалкогольная жировая печень – компоненты метаболического синдрома, комплексной болезни, приобретающей широкую распространенность [1, 3, 6].

TRANSCRIPTION FACTORS AND MOLECULAR MEDIATORS OF HEPATIC STEATOSIS

A.V. IVANOV[1]
L.N. PETROV[2]

[1] Belgorod National Research University

[2] Municipal hospital №2, Belgorod

e-mail: aybolit@bk.ru

In the review the data on molecular events contributing to hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis have been presented. Synthesis of fatty acids in liver isregulated independently by insulin and glucose with activation of lipogenesis of transcriptionally mediated by the membrane-bound transcription factors – sterol regulatory element-binding protein-1 c and carbohydrate response element-binding protein. The third transcription factor that participates in the development hepatic steatosis is peroxisome proliferator-activated receptors. A large number of these factors can be grouped into two big categories: factors causing an increase in oxidative stress and factors promoting expression of pro-inflammatory cytokines

Key words: hepatic steatosis, steatohepatitis, oxidative stress, cytokines, fatty acids, transcription factors.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванов Александр Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней НИУ «БелГУ»
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, НИУ «БелГУ»
e-mail: aybolit@bk.ru, тел. 33-22-44

Приложение 2. **Оформление таблиц**

1. Каждая таблица должна быть пронумерована справа, иметь заголовок в полужирном наборе, расположенный по центру вверху.
2. Таблицы не должны выходить за границы полей страницы слева и справа.
3. Если таблица располагается на двух страницах, ее столбцы должны быть пронумерованы на каждой новой странице так же, как на первой.
4. Большие горизонтальные таблицы необходимо набирать в этом же файле, выбрав альбомный параметр страницы.

Таблица 1

Рейтинговая оценка ЦФО за 1999-2004 гг., баллы

Регионы	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	В среднем за	
							1999-2001 гг.	2002-2004 гг.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
РФ	1,3222	1,5091	1,3470	1,4661	1,5940	1,6954	1,3928	1,5852
ЦФО	1,5028	1,9389	1,7210	1,6149	1,6888	1,6930	1,7209	1,6656

Таблица, расположенная на первой странице.

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Белгородская область	1,2620	0,4169	2,2612	1,0176	1,2012	0,6413	1,3134	0,9534
Брянская область	0,9726	0,4817	0,5612	1,8653	0,9064	1,6898	0,6718	1,4872

Таблица, расположенная на следующей странице.

Приложение 3. **Оформление графических объектов**

1. Изображение каждого графического объекта должно иметь номер и заголовок, расположенные по центру рисунка внизу.

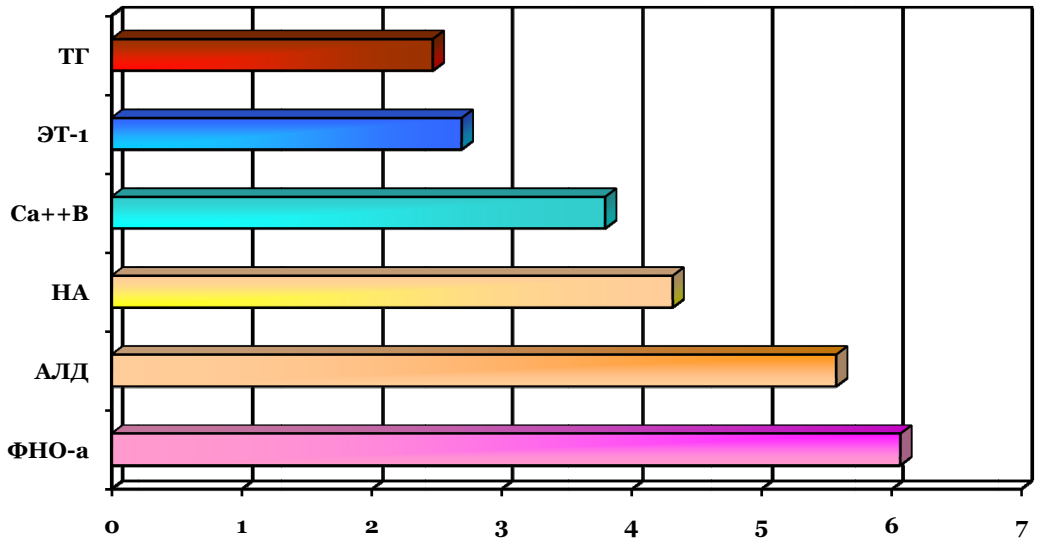


*Рис. 1.*Степень разницы значений гуморальных показателей между группами больных эксцентрической и концентрической ГЛЖ

2. Изображение графического объекта должно быть в виде рисунка или сгруппированных объектов.

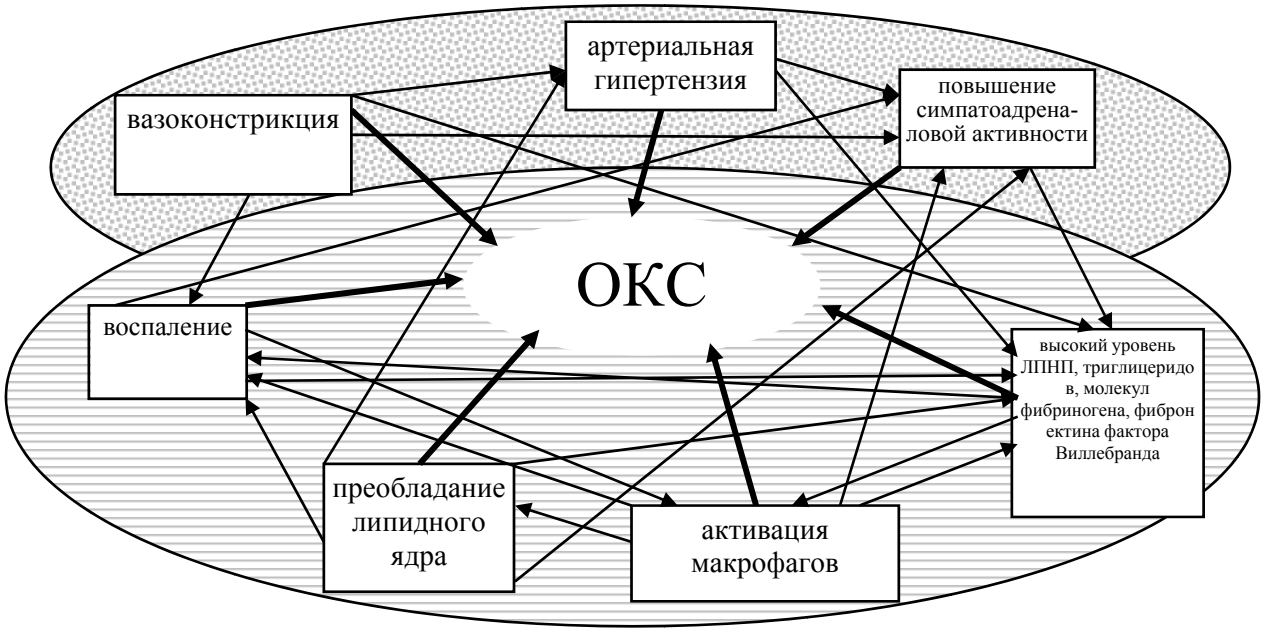


Рис. 2. Факторы, способствующие развитию ОКС

Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления присланных статей. Статьи, отосланные авторам для доработки, должны снова поступить в редакцию не позднее, чем через 10 дней после получения. Возвращение статьи в более поздние сроки соответственно меняет и дату ее поступления в редакцию.