

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 6

№ 3

2007



*Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского
университета

Том 6

№3

2007

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал
основан в 2002 году

Учредитель - Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Редакционная коллегия:

В.П. Дейкало (*главный редактор*), А.П. Солодков (*зам. главного редактора*),
О-Я.Л. Бекиш, В.С. Глушанко, Н.С. Турина, Г.Г. Воронов (Минск),
А.И. Жебентяев, В.И. Заяц, С.А. Кабанова, Н.Ю. Коневалова, А.Н. Косинец, Л.Е. Криштопов,
СП. Кулик, З.С. Кунцевич, А.М. Литвяков, Н.Г. Луд, О.Д. Мяделец, И.А. Наркевич (Санкт-Петербург),
А.А. Пашков, В.П. Подпалов, В.М. Семенов, В.И. Шебеко

Редакционный совет:

Г.П. Адаменко (Витебск), В.П. Адашкевич (Витебск), Ю.В. Алексеенко (Витебск),
А.П. Божко (Витебск), С.Н. Занько (Витебск), Р.В. Кадушко (Витебск), А.А. Кирпиченко (Витебск),
Ю.В. Крылов (Витебск), С.А. Лихачев (Минск), И.Ю. Малышев (Москва), Е.Б. Манухина (Москва),
А.Г. Мрочек (Минск), В.И. Новикова (Витебск), В.И. Петухов (Витебск), П.Т. Петров (Минск),
И.М. Прищепа (Витебск), М.И. Римжа (Минск), Г.И. Сидоренко (Минск),
Л.П. Титов (Минск), В.М. Холод (Витебск), В.П. Филонов (Минск),
И.А. Флоряну (Витебск), В.М. Цыркунов (Гродно)

Секретариат:

А.В. Гайдукова, Л.М. Родкина

Журнал «Вестник Витебского государственного медицинского университета» цитируется и
реферируется в реферативных изданиях ВИНТИ

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. (0212) 241-738,
e-mail: admin@vgmu.vitebsk.by

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство № 1494 от 16.12.2004 г.
ISSN 1607-9906

© Витебский государственный медицинский университет, 2007

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Жебентяев А.А.

Консервативное лечение и дистанционная литотрипсия при лечении мочекаменной болезни

Гистология, эмбриология, клеточная биология

Дунай В.И.

Онтогенетическое развитие по-зависимых систем ствола головного мозга у гомойотермных организмов

Физиология

Лазуко С.С.

Возможность профилактики стрессорных изменений коронарного кровообращения и сократительной функции миокарда зависит от состояния функциональной активности K_{ATP} -каналов

Шуст Л.Г., Висмонт Ф.И.

Об участии α_1 -антитрипсина в регуляции уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови, процессов детоксикации и теплообмена при перегревании

Кардиология

Карабаева Р.Ж., Акынжанова С., Карабалин С.К.

Функциональное состояние эндотелия сосудов у шахтеров-угольщиков

Журова О.Н.

Дисфункция эндотелия и состояние вегетативной нервной системы у больных артериальной гипертензией

Внутренние болезни

Кундер Е.В., Литвяков А.М., Янченко В.В., Генералов И.И., Волкова М.В.

Патогенетическое и диагностическое значение интерлейкина 1 бета при спондилоартропатиях

Акушерство и гинекология

Занько Ю.В., Радецкая Л.Е.

Качество жизни женщин с постгистероэктомическим синдромом (трёхлетний период наблюдения)

Неврология

Белявский Н.Н.

Анализ изменений спектра мощности ЭЭГ у больных с транзиторными ишемическими атаками в вертебрально-базилярном бассейне

CONTENTS

Review

Zhebentyaev A.A.

Conservative treatment and extracorporeal shock wave lithotripsy in the therapy of urolithiasis

Histology, embriology and cellular biology

Dunay V.I.

Ontogenetic development of NO-dependent systems of the brain stem in homoiothermal organisms

Physiology

Lazuko S.S.

The possibility of prophylaxis of stressor changes in coronary blood circulation and myocardial contractile function depends on the state of K_{ATP} -channels functional activity

Shust L.G., Vismont F.I.

On α_1 -antitrypsin participation in regulating the level of iodine containing hormones of thyroid gland in blood, processes of detoxification and heat exchange on overheating

Cardiology

Karabaeva R.Z., Akynzhanova S., Karabalin S.K.

Functional state of the vascular endothelium in coal miners

Zhurova O.N.

Dysfunction of endothelium and the state of autonomic nervous system in patients with arterial hypertension

Internal medicine

Kunder E.V., Litvyakov A.M., Yanchenko V.V., Generalov I.I., Volkova M.V.

Pathogenetic and diagnostic significance of interleukin 1 beta in spondyloarthropathies

Obstetrics and gynecology

Zanko Y.V., Radetskaya L.E.

Life quality of women with posthysterovaryectomic syndrome (three-year follow-up period)

Neurology

Belyavsky N.N.

Analysis of EEG power spectra changes in patients with vertebrobasilar transient ischemic attacks

Онкология

Антоненкова Н.Н.

Инактивация эстроген-синтетазы аромасином с целью необратимой блокады синтеза эстрогенов у операбельных больных раком молочной железы

72

Инфекционные и паразитарные болезни

Лавринович Д.Н., Семенов В.М., Дмитраченко Т.И.
Клинические особенности госпитального сальмонеллеза

80

Бекиш О.-Я.Л., Семенов В.М., Бекиш Л.Э., Бекиш В.Я.

Влияние жизнедеятельности гельминтов на метаболизм витаминов в организме их хозяев

86

Экология и гигиена

Черкасова О.А.

Санитарная обработка плавательных бассейнов электрохимически активированными водно-солевыми растворами

93

Фармакогнозия

Яковлева О.А., Любаковская Л.А., Решетников В.Н., Брель Н.Г.

Динамика роста биомассы и накопления фенольных соединений в каллусной культуре сирени обыкновенной (*Syringa vulgaris* (L.))

102

Психиатрия

Девятых С.Ю.

Особенности сексуальной социализации старшеклассников в современных социокультурных условиях

109

Психология и педагогика высшей школы

Церковский А.Л.

Копинг-поведение студентов медицинского вуза

118

Тетюев А.М., Яблонский М.Ф.

Оценка знаний студентов лечебного факультета по дисциплине «Судебная медицина» с применением рейтинговой системы

128

Редненко В.В., Логвиненко С.М.

Опыт использования учебно-тренировочного центра для подготовки офицеров медицинской службы запаса

134

История медицины

Мяделец О.Д., Кичигина Т.Н., Грушин В.Н., Мяделец Н.Я., Мяделец М.О.

А.А. Максимов и его революционное учение о мезенхимных стволовых клетках

139

Правила для авторов

148

Oncology

Antonenkova N.N.

Inactivation of estrogen synthetase with aromasin to irreversibly block estrogen synthesis in operable breast cancer patients

Infectious and parasitic diseases

Lavrinovich D.N., Semenov V.M., Dmitrachenko T.I.

Clinical peculiarities of nosocomial salmonellosis

Bekish O.-Ya.L., Semenov V.M., Bekish L.E., Bekish V.Ya.

Helminths influence on vitamin metabolism in their hosts

Ecology and hygiene

Cherkasova O.A.

Sanitization of swimming pools with electrochemically activated water-salt solutions

Pharmacognosy

Yakovleva O.A., Lyubakovskaya L.A., Reshetnikov V.N., Brel N.G.

Dynamics of biomass growth and accumulation of phenolic compounds in callus culture of *Syringa vulgaris* (L.)

Psychiatry

Devyatykh S.Yu.

Sexual socialization peculiarities of senior pupils under current sociocultural conditions

Pedagogics and psychology of higher school

Tserkovsky A.L.

Coping-behavior of students at a higher medical school

Tetyuev A.M., Yablonsky M.F.

Evaluation of forensic medicine knowledge of medical students by means of rating system

Rednenko V.V., Logvinenko S.M.

Experience of educational and training center use for preparing medical service officers of the reserve

History of medicine

Myadelets O.D., Kichigina T.N., Grushin V.N., Myadelets N.Y., Myadelets M.O.

A.A. Maksimov and his revolutionary theory of mesenchymal stem cells

Instructions for authors

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ДИСТАНЦИОННАЯ ЛИТОТРИПСИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

ЖЕБЕНТЯЕВ А.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Данная обзорная статья написана автором после участия в 22-м Ежегодном конгрессе Европейской Ассоциации урологов, который состоялся 21-24 марта 2007 г., в г. Берлине (Германия). В статье представлен обзор современных методов диагностики и направлений в лечении мочекаменной болезни (МКБ): использование консервативного лечения и дистанционной литотрипсии (ДЛТ), уретерореноскопии (УРС), перкутанной нефролитотомии (ПНЛ). При рациональном использовании различных медикаментозных методов лечения положение дел у пациентов с МКБ может быть улучшено и во многих случаях можно избежать применения методов активного удаления камней. ДЛТ произвела революцию в лечении МКБ, а прогресс, возникший в этой области, способствовал расцвету «эры эндоурологии». ДЛТ рассматривается многими авторами как первый метод лечения при камнях почек и мочеточников, он связан с минимальным количеством осложнений и использованием только анальгезии. Лучшее понимание физики ударных волн (УВ), оптимизация лечения для снижения частоты и степени повреждения почки, лучший отбор пациентов будут приводить к успешной ДЛТ, способствовать максимальной пользе как пациентам, так и врачам.

Ключевые слова: консервативное лечение, ДЛТ (дистанционная литотрипсия), МКБ (мочекаменная болезнь).

Abstract. This review article is written after the participation in the 22nd Annual Congress of European Urology Association, which was held in March 21-24, 2007, in Berlin (Germany). The review of modern methods of diagnosing and trends in the treatment of urolithiasis - mainly the use of conservative treatment and extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL), ureterorenoscopy (URS), percutaneous nephrolithotomy (PCNL) is presented in this article. With the proper use of various medical regimens the condition of patients with urolithiasis can be significantly improved and in many cases the application of active stone removal methods can be avoided. ESWL revolutionized the treatment of urolithiasis, and the progress associated with it began the «era of endourology». It is still considered by many authors as a method of choice in case of renal and most ureteral stones due to its minimal number of complications and the use of only analgesia. Research aimed at better understanding of shock wave (SW) physics, optimization of the treatment to reduce the frequency and extent of renal damage and better selection of patients will lead to successful ESWL, will maximally benefit both patients and physicians.

Традиционно для лечения пациентов с почечной коликой (ПК) использовались опиоиды, однако имелся риск развития побочных эффектов и наркомании. В 1978 г. Holmlund и Sjödin [1] показали эффективность индометацина у пациентов с ПК. Впослед-

ствии были предложены многие препараты, из которых после проведенных исследований [2] был рекомендован диклофенак натрия (75 мг, в/мышечно) как лечение первой линии с эффективностью при ПК 90-95%. Максимальная суточная доза 150 мг. Для предупреждения повторных эпизодов ПК назначается 50 мг 2-3 раза в сутки в течение 5-7 дней. Использование нестероидных противовоспалитель-

Адрес для корреспонденции: 210038 г. Витебск, пр-т Строителей, 22-1-227, тел. моб. +375295150673, тел. дом. 80212 228223. - Жебентяев А.А.

ных препаратов вместо опиоидов устраняет риск развития наркомании [3].

Облегчение отхождения камней

Высокая частота отхождения камней наблюдается у пациентов, получающих лечение блокаторами β - рецепторов ($p < 0,002$), которые снижают тонус мочеточника и частоту перистальтики, дилатируют просвет мочеточника. Наибольший опыт имеется по применению тамсулозина [4]. В других исследованиях было показано, что тамсулозин, который назначался пациентам с «каменной дорожкой» после ДЛТ [5], не улучшал отхождение осколков, но приводил к снижению выраженности болевого синдрома ($p < 0,001$). Тамсулозин может повышать эффективность лечения пациентов с камнями почек методом ДЛТ [6], но пока нет достаточного опыта.

Блокаторы Ca^{++} каналов снижают спазм мочеточника и ингибируют быстрые перистальтические волны. Нифедипин часто используется для облегчения отхождения осколков камня [7]. Обзор литературы по 432 пациентам показал значительное увеличение случаев отхождения камней у пациентов, которые получали лечение этим препаратом, чем в контроле ($p < 0,001$). Когда сравнили эффекты тамсулозина и нифедипина [8], то назначение тамсулозина приводило к лучшему отхождению камней, чем нифедипина ($p < 0,001$). Предполагается, что блокаторы Ca^{++} каналов лучше подходят при камнях в/3 мочеточника, чем блокаторы β -рецепторов, но это еще не доказано.

Проведенный недавно мета-анализ [9] показал, что пациенты, которые получали любую из этих групп препаратов, имели на 65% больше шансов отхождения мелких камней.

Очищение ЧЛС почки от осколков после ДЛТ

Исследования Е. Cicerello и соавт. [10] показали, что цитратные смеси улучшают очищение почки от осколков после ДЛТ, вследствие изменения поверхностного потенциала, вызванного адсорбцией цитрата на по-

верхности осколков камня. В других исследованиях не было очевидного воздействия цитратных смесей на очищение почки от осколков после ДЛТ. Требуются дальнейшие исследования.

Предупреждение рецидивов Ca^{++} камней

После применения пациентами с МКБ тиазидов и цитратных смесей в течение 1-6 лет было отмечено снижение количества рецидивов МКБ [11]. Эффект цитратных смесей был менее выраженный, чем при применении аллопуринола. Тиазиды влияют на снижение экскреции Ca^{++} , в то время как цитратные смеси приводят к повышению мочевой экскреции цитрата и pH мочи. Оба препарата снижают уровень сатурации оксалатом кальция (CaOx). Повышенная экскреция цитрата приводит также к подавлению роста и агрегации кристаллов CaOx и кальция фосфата (CaP), что препятствует формированию этих форм камней [12].

Аллопуринол (ингибитор ксантин - оксидазы) действует путем снижения концентрации уратов, что устраняет риск преципитации CaOx оксалата путем кристаллизации.

Для снижения высокой абсорбции и экскреции оксалатов у пациентов с кишечной гипероксалурией применяется морской коллоид Ox-absorb и препараты Ca^{++} [13]. Известно, что пациенты с кишечной гипероксалурией обычно имеют низкую экскрецию цитрата, небольшой объем мочи и низкий pH – т.е. все факторы, которые значительно повышают риск образования CaOx камней. В этих случаях для профилактики камнеобразования используются препараты Ca^{++} , Ox-absorb , обильное питье и цитратные смеси.

Предупреждение рецидивов цистиновых камней

Целью лечения у этих пациентов является повышение растворимости и связывание цистина. Растворение цистина происходит в суточном объеме мочи не < 3 литров. Назначаются цитратные смеси до достижения

pH>7,5, используются препараты б-меркаптопропионил глицина (Captimer®, Acadione®, Thiola®) или пенициллинамин - для снижения концентрации цистина в моче. У больных, пролеченных по этой методике, частота образования камней была значительно снижена [14]. У пациентов, получавших в качестве лечения каптоприл, который рекомендуется для образования комплекса с цистином, не было отмечено влияния на экскрецию цистина. При лечении препаратами, которые связывают цистин и снижают его концентрацию в моче, требуется тщательное наблюдение за пациентами, т.к. имеется высокий риск побочных эффектов.

Предупреждение рецидивов инфекционных камней

Инфекционные камни образуются при активности микроорганизмов, продуцирующих фермент уреазу. Инфекция устраняется после удаления камней из мочевыделительной системы (МВС) и длительном лечении соответствующими антибиотиками. Для снижения pH мочи назначается метионин, после применения которого в течение 10 лет были получены хорошие результаты [15]. Может применяться также аммония хлорид, который лучше назначать в дозе 2-3 грамма один раз в неделю или 500 мг. 2-3 сутки 2 раза в неделю. Назначение ингибитора уреазы – ацетогидроксамовой кислоты может быть показано отдельным пациентам, но использование этого препарата сопровождается выраженными побочными эффектами, из-за чего этот метод лечения используется редко.

Предупреждение рецидивов камней мочевой кислоты

Камни мочевой кислоты образуются в моче, которая перенасыщена этими солями. Снижение рецидивирования этих камней может быть достигнуто при повышении объема мочи, соблюдении диеты, повышении pH мочи и снижении экскреции уратов. Последние два эффекта наблюдаются при назначе-

нии пациентам цитратных смесей (или бикарбоната Na^{++}) и аллопуринола. Проведение медикаментозного лечения часто приводит к растворению камней мочевой кислоты, что делает другие процедуры по удалению камней ненужными [16].

Современные принципы дистанционной литотрипсии

Открытие электрогидравлического принципа генерации сфокусированных ударных волн (УВ) для дробления камней в почках человека 26 лет назад профессором К. Шосси было значительным шагом в лечении МКБ, который привел к эре применения ДЛТ [17]. До внедрения ДЛТ значительная часть пациентов подвергалась открытым операциям по удалению камней. Первые результаты лечения этим методом были впечатляющими: у 498 пациентов частота отхождения осколков камней после ДЛТ составила 90% [17]. В других исследованиях с использованием литотриптера Dornier HM-3 была показана эффективность через 3 месяца только 72-77,4% [18].

Сегодня во всем мире установлено >3000 литотриптеров и >1 миллиона пациентов в год получают лечение методом ДЛТ. Целями минимально инвазивного лечения является максимальное очищение почки от камней при минимальных осложнениях. Прогресс в технологиях ДЛТ привел к удобствам для врача и пациента и значительным изменениям: 1) появление новых генераторов УВ (электромагнитный, пьезоэлектрический или электрокондуктивный), 2) создание небольшого фокуса, что минимизирует боль при сохранении эффективности, 3) отсутствие необходимости анестезии, только аналгезия, 4) возможность выполнения ДЛТ в амбулаторных условиях, 5) рентгенологическая и УЗ-локализация камней, что улучшает контроль лечения и дает возможность снижать общую дозу радиации на пациента и персонал, 6) небольшое количество осложнений, 7) расширение показаний (лечение крупных и коралловидных камней, МКБ при наличии аномалий развития и выраженной сопутствующей патологии),

8) устранение ванны, проводящая среда используется только в УВ-головке.

Однако имеется много нерешенных проблем. Достижения в технологии литотрипсии не улучшили результаты лечения методом ДЛТ. Современные машины являются «дружелюбными» по отношению к пациентам, но их эффективность мало изменилась.

Отбор пациентов для ДЛТ

Уролог должен всегда помнить о вероятности того, что большинство небольших камней отойдут под влиянием консервативного лечения. Компьютерная томография (КТ) помогает лучше подбирать пациентов для ДЛТ. Ракеек и соавт. нашли выраженную обратную связь между частотой полного отхождения осколков и единицами Хоунсфилда (ЕХ) - пациенты с наличием резидуальных камней после ДЛТ имели $\approx 956,2$ ЕХ (плотные камни), пациенты с полным отхождением осколков $\approx 551,2$ ЕХ [19].

Пациенты, которым ДЛТ не показано

При низкой эффективности ДЛТ возникают резидуальные камни, которые требуют более инвазивных методов лечения, подобно уретерореноскопии (УРС) или перкутанной нефролитотомии/-трипсии (ПНЛ). Результаты лечения методом ДЛТ зависят от размеров, локализации, анатомии почки и состава камней, локализации камней в н/чашке почки. ДЛТ камней, находящихся в нижних чашках, имеет низкую эффективность - 52,9% при ДЛТ, по сравнению с 90% при ПНЛ [20]. Это объясняется плохой способностью нижних чашек к очищению и плохой уродинамикой, чашечно - мочеточниковым углом $< 70^\circ$, шириной воронки чашки < 5 мм., длиной воронки чашки > 3 см., соотношением длины воронки чашки к её диаметру > 7 , диаметром воронки чашки < 4 мм или наличием одной мелкой чашки. Важно также учитывать соотношение «цена - эффективность» для каждого метода лечения: для камней < 2 см. ДЛТ является лечением первой линии с последующей ПНЛ в случае неудачи, в то время как для камней > 2 см. ПНЛ

должно быть лечением первой линии [21]. При инфекционных камнях дополнительно используются антибиотики. В исследовании [22] было показано эффективность ДЛТ 37% и ПНЛ 95%. При распределении больных в зависимости от размера камня результаты также были, очевидно, лучше в пользу ПНЛ. Некоторые авторы предлагают даже камни 11-20 мм лечить методом ПНЛ при отсутствии существенных различий в частоте осложнений и качестве жизни.

При камнях мочеточника были установлены возможные критерии последующей неудачной ДЛТ: камни н/3 мочеточника, размер > 10 мм., обструкция мочеточника, индекс массы тела > 30 [23].

Имеется формула для предсказания неудачи лечения методом ДЛТ: $1/(1+2,7-Z)$, где $Z = 0,294 \times \text{индекс массы тела} + 0,13 \times \text{ЕХ (единицы Хоунсфилда)} - 18,98$. Эта формула может предсказать с точностью до 96% степень очищения МВС от камней с общей точностью предсказания 90% [19].

Методы повышения эффективности ДЛТ

Результаты ДЛТ с использованием аппарата НМ-3 до сих пор не улучшены литотриптерами «нового поколения». Факторы, которые препятствуют этому, неполное понимание того, как работают УВ, как они фрагментируют камни и как дробят камни человека. Продолжаются поиски по улучшению эффективности литотриптеров.

Определен точный размер камня и пределы для ДЛТ: Lingeman и соавт. рекомендуют ДЛТ в качестве лечения первой линии для камней почек (верхний и средний отделы) и камней в/3 мочеточника < 2 см. [20].

Стандарты лечения камней мочеточника (Guidelines of EAU):

- наблюдение при камнях < 5 мм., особенно н/3 мочеточника;
- ДЛТ как лечение первой линии камней в/3 мочеточника < 1 см.;
- ДЛТ, УРС, ПНЛ - методы лечения камней в/3 мочеточника > 1 см.;
- ДЛТ и УРС - методы лечения камней н/3 мочеточника < 1 см.;

- ДЛТ и УРС – методы лечения камней н/з мочеточника >1 см.

В Европейских стандартах лечения МКБ, опубликованных в 2001 г., при каждом камне >6-7 мм. ДЛТ *in situ* рекомендуется как лечение первой линии [24] - при любой локализации камня в мочеточнике. Исключением являются камни мочевой кислоты, где установка стента и оральный литолиз являются более эффективными методами лечения.

КТ обеспечивает получение более точных данных, имеет дополнительные преимущества, снижает количество неудач при ДЛТ и в настоящее время рекомендуется для диагностики в комбинации с обзорной урографией [23].

В опытах на животных и в моделях *in vitro* было показано, что снижение частоты УВ приводит к повышению эффективности, но увеличению длительности лечения [25]. Многие исследователи показали улучшение результатов лечения при снижении частоты УВ, но идеальная частота УВ еще не определена.

Следующий подход, который улучшает результаты ДЛТ, это техника «двойного УВ-импульса» при использовании двух одинаковых УВ-генераторов под углом 90° [26], использование разных УВ-генераторов в одном аппарате ДЛТ [27] или расположение УВ-генераторов на «одной линии» [28].

Для улучшения результатов ДЛТ были предложены различные устройства, включая использование пульсирующего аппарата, который останавливает УВ, если они не попадают по камню [29]. Назначалась литолитическая терапия перед ДЛТ для изменения химического состава мочи, которая орошает камень, или сухоядение накануне ДЛТ для повышения удельного веса мочи до 1040.

Последний метод для оптимизации ДЛТ - постепенное повышение энергии во время сеанса ДЛТ [27].

Методы для снижения частоты осложнений

ДЛТ считается наименее инвазивным методом лечения МКБ, но это не значит, что нет осложнений. Наблюдаются такие ослож-

нения, как гипертензия, обструктивный пиелонефрит, «каменная дорожка», нарушение функции почки, образование гематомы. Эти осложнения связаны со многими факторами, в том числе с общим количеством примененных УВ и уровнем энергии этих УВ. Новые поколения литотриптеров дают меньше осложнений, чем аппарат НМ-3, но худшие результаты лечения.

Методики, которые повышают эффективность ДЛТ, одновременно способствуют уменьшению повреждения паренхимы почки и снижению частоты побочных эффектов (см. выше). В эксперименте показана эффективность аллопуринола после ДЛТ, который связывает свободные радикалы, что вероятно может снижать повреждение ткани почки [30].

Улучшение лечения пациентов с ожирением

Ожирение - эпидемия как в индустриальных, так и в развивающихся странах, которое предрасполагает к серьезным заболеваниям и увеличивает риск развития МКБ. Когда эти пациенты рассматриваются как кандидаты для ДЛТ, требуются определенные усилия для достижения хороших результатов лечения. Симптомы заболевания могут быть нетипичными для МКБ, а выполнение объективного, УЗИ и инструментальных исследований часто затруднительно или малоинформативно. При лечении могут потребоваться усиленные столы, специальные абдоминальные ремни – для снижения расстояния до камня и уменьшения подвижности почки, используется методика «заталкивания» камня в почку для последующего ДЛТ, УВ могут не достигать глубоко расположенного камня – в этих случаях показано УРС или ПНЛ.

Оптимизация лечения камней мочеточников

За последние годы в связи с совместным использованием ДЛТ и УРС был достигнут значительный прогресс при лечении камней мочеточников и снижении осложнений. В на-

стоящее время считается, что оба этих метода имеют одинаковую частоту успешных исходов лечения. ДЛТ – это либо лечение первой линии или первая рекомендация вместе с УРС при камнях мочеточника [24]. Оба метода имеют преимущества и недостатки: ДЛТ – менее инвазивный метод лечения, но обычно требуется больше времени и повторные сеансы ДЛТ. УРС обычно позволяет удалять камень за одну процедуру, но требует анальгезии и установки стента, что связано с дискомфортом для пациента и снижением качества жизни [31].

Использование стента мочеточника и его влияние на эффективность ДЛТ дискутируются. Большинство авторов считают, что при мелких камнях и наличии стента очищение почки после ДЛТ не улучшается, но при камнях >2 см. возникает меньше осложнений, лучше локализация и манипуляции с камнем, но может возникнуть инкрустация стента [32].

Для улучшения ДЛТ камней мочеточников рекомендуется ротация пациента, при этом повышается толерантность на воздействие УВ и требуется меньше сессий ДЛТ [33].

Асимптоматические камни чашек почки и ДЛТ

С появлением ДЛТ, внедрением гибких уретероскопов и лазерной энергии для фрагментации камней появилась возможность лечения небольших камней в чашках почки. Считается, что значительное количество (до 1/3) пациентов с небольшими асимптоматическими камнями могут иметь в будущем симптомы заболевания, а 2/3 пациентов лечение обычно не показано [34].

Клинически незначимые резидуальные фрагменты (КНРФ)

Наличие резидуальных фрагментов после открытой операции может рассматриваться как неудача, но после минимально инвазивных методов лечения это не всегда так, т.к. очищение почки от камней происходит не сразу. Определение КНРФ: асимптоматические, необструктивные, неинфекционные резиду-

альные фрагменты <4-5 мм (!), возникающие после ДЛТ [35]. Естественное течение заболевания при КНРФ (СаОх и СаР – камни): отошли – в 24%, размеры уменьшились в 16%, стабилизация заболевания возникла в 42% случаев, количество камней увеличилось в 18% [36]. Отхождение осколков может продолжаться до 2 лет после ДЛТ, а аппараты нового поколения приводят к возникновению большого количества КНРФ. Только 1/5 пациентов с КНРФ могут иметь в будущем клинические проявления, а при отсутствии симптомов любой метод лечения должен рассматриваться как избыточный.

Оценка различных литотриптеров

Исследования, сравнивающие разные литотриптеры, являются редкими в литературе, результаты исследований часто противоречивы [37]. Имеется объективный метод для оценки различных аппаратов – подсчёт коэффициента эффективности (КЭ) [38]. Имеется формула для оценки эффективности ДЛТ:

Коэффициент эффективности = % пациентов без камней через 3 мес. / (100% + % повторных лечений + % дополнительных процедур).

Эта формула является методом для сравнения различных литотриптеров. Хотя КЭ используется во многих исследованиях, в большинстве случаев подсчет сложный и трудно выполнить мета-анализ этих исследований.

Заключение

При рациональном использовании различных медикаментозных методов лечения положение дел у пациентов с МКБ может быть улучшено и во многих случаях можно избежать применения методов активного удаления камней.

ДЛТ произвела революцию в лечении МКБ, а прогресс, возникший в этой области, способствовал расцвету «эры эндоурологии». ДЛТ рассматривается многими как первый метод лечения при камнях почек и мочеточников, он связан с минимальным количеством

осложнений, может использоваться амбулаторно с использованием только анальгезии. Лучшее понимание физики УВ, оптимизация лечения для снижения частоты и степени повреждения почки, лучший отбор пациентов, которые будут иметь высокую вероятность успеха ДЛТ – все это будет способствовать максимальной пользе как пациентам, так и врачам.

Литература

1. Treatment of ureteral colic with intravenous indomethacin / D. Holmlund [et al.] // J. Urol. – 1978. – Vol. 120. – P. 676-677.
2. Comparison of ketorolac and diclofenac in the treatment of renal colic / E. Cohen [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1998. – Vol. 54. – P. 455-458.
3. Prostaglandin – synthetase inhibition of diclofenac sodium in the treatment of renal colic: comparison with use of a narcotic analgesic / S. O. A. Lundstam [et al.] // Lancet. – 1982. – P. 1096-1097.
4. Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with alpha 1-blocker – Tamsulosin / I. Cervenakov [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2002. – Vol. 34. – P. 25-29.
5. Role of tamsulosin in treatment of patients with steinstrasse developing after extracorporeal shock wave lithotripsy / S. Resim [et al.] // Urology. – 2005. – Vol. 66. – P. 945-948.
6. Tamsulosin treatment increases clinical success rate of single extracorporeal shock wave lithotripsy of renal stones / G. L. Gravina [et al.] // Urology. – 2005. – Vol. 66. – P. 24-28.
7. Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / L. L. Borgi [et al.] // J. Urol. – 1994. – Vol. 152. – P. 1095-1098.
8. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones / F. Porpiglia [et al.] // J. Urol. – 2004. – Vol. 172. – P. 568-571.
9. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis / J. M. Hollingworth [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P. 1171-1179.
10. Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual renal stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy in sterile and infection nephrolithiasis patients / E. Cicerello [et al.] // J. Urol. – 1994. – Vol. 151. – P. 5-9.
11. Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: principles for the metabolic evaluation of patients with calcium stone disease / H. G. Tiselius [et al.] // B. J. U. International. – 2001. – Vol. 88. – P. 158-168.
12. Potassium – magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis / B. Ettinger [et al.] // J. Urol. – 1997. – Vol. 158. – P. 2069-2073.
13. Treatment of enteric hyperoxaluria with a calcium containing organic marine hydrocolloid / M. Lindsjo [et al.] // Lancet. – 1989. – Vol. 23. – P. 701-704.
14. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results / M. Barbey [et al.] // J. Urol. – 2000. – Vol. 163. – P. 1419-1423.
15. Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis / K. Jarrar [et al.] // Ann. Urol. (Paris). – 1996. – Vol. 30. – P. 112-117.
16. Dissolution of uric acid calculi / J. S. Rodman [et al.] // J. Urol. – 1984. – Vol. 131. – P. 1039-1044.
17. First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves / C. Chaussy [et al.] // J. Urol. – 1982. – Vol. 127. – P. 417-420.
18. Report of the United States cooperative study of extracorporeal shock wave lithotripsy / G. W. Drach [et al.] // J. Urol. – 1986. – Vol. 135. – P. 1127-1133.
19. Hounsfield units on computerized tomography predict stone-free rates after extracorporeal shock wave lithotripsy / G. Pareek [et al.] // J. Urol. – 2003. – Vol. 169. – P. 1679-1681.
20. Management of lower pole nephrolithiasis: a critical analysis / J. E. Lingeman [et al.] // J. Urol. – 1994. – Vol. 151. – P. 663-667.
21. Efficacy and cost-effectiveness of extracorporeal shock wave lithotripsy for solitary lower pole renal calculi / D. J. May [et al.] // J. Urol. – 1998. – Vol. 159. – P. 24-27.
22. Lower pole I: a prospective randomized trial of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy for lower pole nephrolithiasis: initial results / A. Albala [et al.] // J. Urol. – 2001. – Vol. 166. – P. 2072-2080.
23. Independent predictors of failure of shockwave lithotripsy for ureteral stones employing a second-generation lithotripter / D. Delakas [et al.] // J. Endourol. – 2003. – Vol. 17. – P. 201-205.
24. Working Party on Lithiasis, European Association of Urology. Guidelines on urolithiasis / H. G. Tiselius [et al.] // Eur. Urol. – 2001. – Vol. 40. – P. 362-371.
25. Relationship between the frequency of piezoelectric shock waves and the quality of renal stone fragmentation. In vitro study and clinical implications / G. Vallancien [et al.] // Eur. Urol. – 1989. – Vol. 16. – P. 41-44.
26. Evaluation of a synchronous twin-pulse technique for shock wave lithotripsy: the first prospective clinical study / K. Z. Sheir [et al.] // B. J. U. Int. – 2005. – Vol. 95. – P. 389-393.
27. Innovations in shock wave lithotripsy technology: updates in experimental studies / Y. Zhou [et al.] // J. Urol. – 2004. – Vol. 172. – P. 1892-1998.
28. Dual-pulse lithotripter accelerates stone fragmentation and reduces cell lysis in vitro / D. L. Sokolov [et al.] // Ultrasound Med. Biol. – 2003. – Vol. 29. – P. 1045-1052.

-
29. Effect of modification of shock-wave delivery on stone fragmentation / R. F. Talic [et al.] // Curr. Opin. Urol. – 2006. – Vol. 16. – P. 83-87.
 30. In vivo assessment of free radical activity during shock wave lithotripsy using a microdialysis system: the renoprotective action of allopurinol / R. Munver [et al.] // J. Urol. – 2002. – Vol. 167. – P. 327-334.
 31. New concepts in the treatment of ureteral calculi / D. J. Painter [et al.] // Curr. Opin. Urol. – 2001. – Vol. 11. – P. 373-378.
 32. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of middle ureteral stones: are ureteral stents necessary? / S. Y. Nakada [et al.] // Urology. – 1995. – Vol. 46, N 5. – P. 649-652.
 33. Efficacy of extracorporeal shockwave lithotripsy with patients rotated supine or rotated prone for treating ureteral stones: a case-control study / N. Hara [et al.] // J. Endourol. – 2006. – Vol. 20, N 3. – P. 170-174.
 34. The natural history of asymptomatic urolithiasis / L. S. Glowacki [et al.] // J. Urol. – 1992. – Vol. 147. – P. 319-321.
 35. Management of residual stones / F. C. Delvecchio [et al.] // Urol. Clin. North Am. – 2000. – Vol. 27. – P. 347-354.
 36. Clinical implications of clinically insignificant stone fragments after ESWL / S. B. Strem [et al.] // J. Urol. – 1996. – Vol. 155. – P. 1186-1190.
 37. Matched pair analysis of shock wave lithotripsy effectiveness for comparison of lithotriptors / A. J. Portis [et al.] // J. Urol. – 2003. – Vol. 169. – P. 58-62.
 38. Lithostar: An electromagnetic acoustic shock wave unit for extracorporeal lithotripsy / R. V. Clayman [et al.] // J. Endourol. – 1989. – Vol. 3. – P. 307-313.
-
-

Поступила 28.05.2007 г.

Принята в печать 28.08.2007 г.

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ NO-ЗАВИСИМЫХ СИСТЕМ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ГОМОЙОТЕРМНЫХ ОРГАНИЗМОВ

ДУНАЙ В.И.

*УО «Белорусский государственный университет»;
кафедра психофизиологии*

Резюме. Согласно данным литературы, NO, синтезируемый нервными клетками, может участвовать в развитии структуры и функции ЦНС, являясь эффекторной молекулой, вызывающей гибель определенных клеточных структур, а также играя важную роль в механизмах роста нервных окончаний и формирования синаптических контактов.

Целью данной работы явилось изучение созревания NO-ергических систем ствола головного мозга в раннем постнатальном онтогенезе у цыплят как представителей выводковых птиц.

Эксперименты выполнены на 48 цыплятах и 6 взрослых особях. Первая группа животных включала цыплят в возрасте 1 дня, вторая группа животных - в возрасте 3 дней, третья группа животных - в возрасте 10 дней, четвертая группа животных - в возрасте 20 дней.

В работе использован метод идентификации НАДФН-д-содержащих нейронов, разработанный Scherer-Singler *et al*, в модификации Hope и Vincent.

Установлено, что у цыплят к десятому дню постнатального развития формируются основные черты в распределении предполагаемых NO-синтезирующих нервных клеток, характерные для взрослого организма.

Ключевые слова: онтогенез, NO-синтеза, гипоталамус.

Abstract. According to literature data NO synthesized by the nerve cells can take part in the development of CNS structure and function being the effector molecule that causes apoptosis of certain cellular structures, and playing an important role in the mechanisms of nerve endings growth and synaptic contacts formation.

The aim of this paper was to study the maturation of NO-ergic systems of the brain stem in early postnatal ontogeny in chickens as representatives of breeding birds.

The experiments were performed on 40 chickens and 6 adult individuals. The first group included 1 day old chickens, the second group was composed of 3 day old chickens, the third group included 10 day old chickens, there were 20 day old chickens in the 4th group.

The method of identification of NADPH-d-containing neurons elaborated by Scherer -Singler *et al*, modified by Hope and Vincent was used in this research.

It is determined that in chickens the basic features in the distribution of probable NO-synthesizing nerve cells have been formed by the tenth day of their postnatal development. These features are typical of the adult organism.

Данные литературы указывают на то, что монооксид азота (NO) является нейромедиатором и нейромодулятором в нервной системе [1, 2]. Установлено, что NO является одним из важнейших факторов, обес-

печивающих развитие нервной системы. NO является эффекторной молекулой, вызывающей гибель определенных клеточных структур, а также играет важную роль в механизмах роста нервных окончаний и формирования синаптических контактов [3]. Также имеются сведения, указывающие на участие NO в центральных механизмах регуляции важных

Адрес для корреспонденции: г. Минск, пр-т Рокоссовского, д. 17, кв.154, р.тел. 209-58-65, e-mail: dunay_wal@bk.ru - Дунай В.И.

автономных функций: дыхания и кровообращения [5]. Показано, что NG-метил-L-аргинин, ингибитор CNO, при системном введении стимулирует активность симпатического почечного нерва как примера вазоконстрикторного нерва [7]. Сходные результаты были получены и при центральном введении ингибитора NO-синтазы. NG-метил-L-аргинин при введении в большую цистерну мозга анестезированным крысам достоверно повышает кровяное давление и значительно увеличивает активность симпатического почечного нерва [8]. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что NO принимает участие в центральной регуляции кровообращения, ингибируя эфферентный симпатический тонус.

В литературе имеются сведения об участии NO в центральных нейрохимических механизмах терморегуляции [6]. Так, NO, синтезируемый нейронами терморегуляторных центров головного мозга, участвует в регуляции активности периферических эффекторов теплоотдачи и теплопродукции [6]. Установлено, что формирование терморегуляторных реакций организма на действие высоких и низких температур зависит от функциональной активности центральных NO-зависимых механизмов и процессов. Показано также, что в условиях гипертермии, вызываемой пирогенами, NO может участвовать в центральных механизмах терморегуляции как один из компонентов эндогенной антипиретической системы.

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что NO, выделяемый CNO-позитивными нервными клетками, участвует в становлении структуры и функции нервной системы в онтогенезе, о чем свидетельствуют немногочисленные, но убедительные данные [4], а также у взрослого организма принимает участие в центральной регуляции большинства физиологических функций. Однако, несмотря на это, роль этого низкомолекулярного передатчика в становлении функциональных систем, и в частности системы терморегуляции, остается мало изученной. Выяснение роли NO мозга в развитии системы терморегуляции в онтогенезе гомойотермных живот-

ных позволило бы получить данные, необходимые для понимания общих принципов становления функциональных систем с участием низкомолекулярных полифункциональных молекул.

Целью данной работы явилось изучение особенностей созревания NO-ергических систем ствола головного мозга в раннем постнатальном онтогенезе у цыплят как представителей гомойотермных животных.

Методы

Эксперименты выполнены на 48 цыплятах и 6 взрослых особях. Первая группа животных включала цыплят в возрасте 1 дня, вторая группа животных - в возрасте 3 дней, третья группа животных - в возрасте 10 дней, четвертая группа животных - в возрасте 20 дней.

Специальными исследованиями было убедительно доказано, что нейронная синтаза NO (CNO) является никотинамидаденидинуклеотидфосфат-диафоразой [8]. Во-первых, локализация в центральной и периферической нервной системе НАДФН-д-содержащих нейронов, окрашенных гистохимически, соответствует локализации нервных клеток, содержащих CNO, окрашенных с применением методов иммуногистохимии. Во-вторых, CNO и НАДФН-д обнаруживают сходные иммунохимические и биохимические свойства. В-третьих, НАДФН-д активность выявляется *de novo* у клеток с трансформированной кДНК к CNO. Использование гистохимической реакции на НАДФН-д для идентификации CNO-содержащих нейронов возможно только при условии, что исследуемая ткань проходит фиксацию в параформальдегиде. Установлено [8], что при фиксации с использованием параформальдегида инактивируются все НАДФН-зависимые ферменты-окислители, за исключением CNO. Таким образом, при условии фиксации ткани в параформальдегиде, использование гистохимической реакции на НАДФН-д для идентификации NO-синтезирующих нервных клеток является адекватным методом и широко используется в настоящее время.

В работе использован метод идентификации НАДФН-д-содержащих нейронов, разработанный Scherer-Singler *et al* [9], в модификации Норе и Vincent [5].

Для выделения гипоталамуса у животных целиком извлекали головной мозг. Отделяли гипоталамус и дополнительно фиксировали согласно рекомендации Matsumoto *et al.* [7] 90 минут в 4% параформальдегиде на фосфатном буфере (0,1М, рН7,4). Участки мозга шесть раз по 30 мин. отмывали на холоде с использованием 0,1 М раствора Трис-НСI (рН 8,0) и инкубировали в 10% и 25% растворах сахарозы на Трис-НСI (0,1М, рН8,0) в течение 1,5 и 12 часов соответственно.

Объекты помещали на охлажденные металлические блоки, которые ставили в криостат (–25°C) на 20 минут для замораживания. Из замороженной ткани готовили серийные срезы толщиной 25 мкм, которые наклеивали на предметные стекла, предварительно подвергшиеся хром-желатиновой обработке, и высушивали.

Срезы отмывали от сахарозы в 0,1 М растворе Трис-НСI (рН8,0) в течение 5 мин. Гистохимическая процедура заключалась в инкубации срезов в растворе 0,1 М Трис-НСI (рН8,0), содержащем НАДФН (1 мМ), нитросиний тетразолий (0,5 мМ), Тритон X-100 (0,3%) и дикумарол (0,1мМ) на протяжении 1-2 ч. при 22°C и относительной влажности

95-100%. По окончании гистохимической реакции срезы промывали в растворе Трис-НСI в течение 5 минут, обезвоживали в этаноле, заключали в канадский бальзам и накрывали покровными стеклами.

Специфичность гистохимической реакции проверялась инкубацией нескольких срезов в растворах, не содержащих нитросиний тетразолий или НАДФН, а также в растворе, содержащем НАДФ вместо НАДФН. Химическая основа реакции заключается в образовании преципитата формаза при восстановлении солей тетразолия НАДФН-диафоразой (CNO) в присутствии НАДФН. Таким образом, гистохимическая реакция не должна наблюдаться в случае отсутствия в инкубационной среде любого из основных компонентов (нитросиний тетразолий, НАДФН), а также в случае использования НАДФ вместо НАДФН.

Структуры гипоталамуса и продолговатого мозга идентифицировали при помощи стереотаксического атласа Orlan M. Junzy & Richard F. Phillips.

Результаты

Опыты показали, что гипоталамическая область кур содержит большое количество НАДФН-д/CNO – позитивных нейронов (рис. 1 и 2).

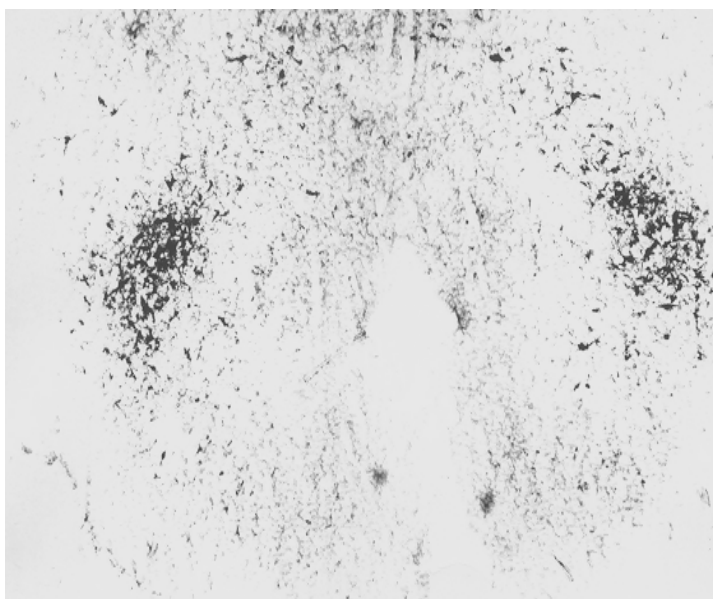


Рис. 1. НАДФН-д – позитивные нервные клетки в переднем гипоталамусе курицы. Микрофото (x40).



Рис. 2. НАДФН-д – позитивные нервные клетки в заднем гипоталамусе курицы. Микрофото (x100).

Установлено, что в первые дни и недели после рождения в гипоталамической области происходят значительные изменения в распределении НАДФН-д/CNO – позитивных нейронов (табл. 1).

При изучении серийных срезов гипоталамуса цыплят в возрасте одного дня после рождения обнаружены НАДФН-д/CNO – позитивные нейроны в латеральной преоптической области, паравентрикулярном ядре, латеральной гипоталамической области, в латеральном маммиллярном ядре и в супрамаммиллярном ядре.

У цыплят в возрасте одного дня после рождения не обнаружены НАДФН-д/CNO – позитивные нейроны в ряде структур гипоталамуса, содержащих такие нейроны у взрос-

лых организмов. Так, не обнаружены НАДФН-д/CNO – позитивные нейроны в медиальной преоптической области, супраоптическом ядре, перивентрикулярном ядре, медиальном маммиллярном ядре, дорсомедиальном и вентромедиальном ядрах.

У цыплят в возрасте трех дней после рождения так же, как и у однодневных цыплят, гипоталамус не содержит НАДФН-д/CNO – позитивных нейронов в медиальной преоптической области, супраоптическом ядре и перивентрикулярном ядре.

Гипоталамическая область трехдневных цыплят содержит НАДФН-д/CNO – позитивные нейроны в тех же структурах, что и у однодневных (в латеральной преоптической области, паравентрикулярном ядре, латеральной

Таблица 1

Распределение нервных клеток, содержащих НАДФН-д / CNO, в структурах гипоталамуса у цыплят в разные сроки постнатального онтогенеза

№ п/п	Структура	1-й день	3-й день	10-й день	20-й день
1	Medial preoptic area	-	-	+	+
2	Lateral preoptic area	+	+	+	+
3	Supraoptic nucleus	-	-	-	+
4	Paraventricular nucleus	+	+	+	+
5	N. ventromedialis	-	+	+	+
6	N. dorsomedialis	-	+	+	+
7	Periventricular nucleus	-	-	+	+
8	Lateral hypothalamic area	+	+	+	+
9	Medial mammillary nucleus	-	+	+	+
10	Lateral mammillary nucleus	+	+	+	+
11	Supramammillary nucleus	+	+	+	+

«+» – структура содержит НАДФН-д /CNO – позитивные нервные клетки;

«-» – структура не содержит НАДФН-д /CNO – позитивных нервных клеток.

гипоталамической области, в латеральном маммилярном ядре и в супрамаммилярном ядре). А также НАДФН-д/CNO – позитивные нейроны обнаружены в медиальном маммилярном ядре, дорсомедиальном и вентромедиальном ядрах.

В период между третьим и десятым днем формируются основные черты в распределении НАДФН-д/CNO – позитивных нейронов гипоталамической области, характерные для взрослого организма.

Так, у десятидневных цыплят выявляются НАДФН-д/CNO – позитивные нейроны почти во всех структурах гипоталамуса, содержащих такие нервные клетки у взрослых птиц. В отличие от третьего дня, к 10-му дню развития НАДФН-д/CNO – позитивные нейроны, появляются в перивентрикулярном ядре. Обнаружено, что гипоталамус десятидневного цыпленка не содержит НАДФН-д/CNO – позитивных клеток в супраоптическом ядре.

Крупные, интенсивно окрашенные НАДФН-д/CNO - позитивные нейроны появляются в супраоптическом ядре в период между десятым и двадцатым днем после вылупления. Таким образом, не существует различий в распределении НАДФН-д/CNO – позитивных нейронов в гипоталамусе 20-дневного цыпленка по сравнению с взрослыми животными. Полученные данные свидетельствуют о том, что, по-видимому, между десятым и двадцатым днем после рождения происходит

окончательное структурное формирование NO-зависимых систем нервных центров гипоталамуса цыплят.

При изучении серийных срезов продолговатого мозга, окрашенных на НАДФН-д, у цыплят, в разные сроки после рождения, НАДФН-д/CNO – позитивные нервные клетки обнаружены во всех изучаемых структурах (табл. 2).

По-видимому, еще до рождения завершается формирование NO-зависимых систем нервных центров продолговатого мозга, структурное и функциональное развитие должно обеспечивать в первые дни жизни важнейшие вегетативные функции (дыхание, кровообращение).

Результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что у птиц в раннем постнатальном онтогенезе появление предполагаемых NO-синтезирующих нервных клеток в ряде структур гипоталамической области мозга совпадает по времени со становлением температуры тела, характерной для взрослых животных (рис. 3).

Эти данные свидетельствуют о том, что функциональное созревание NO-зависимых механизмов, участвующих в терморегуляции, в онтогенезе у цыплят завершается к 14-му дню, что подтверждается морфологическими исследованиями, указывающими на формирование основных черт в распределении нервных клеток, содержащих CNO в гипотала-

Таблица 2

Распределение нервных клеток, содержащих НАДФН-д / CNO, в продолговатом мозге у цыплят в разные сроки постнатального онтогенеза

№ п/п	Структура	1-й день	3-й день	10-й день	20-й день
1	Paragigantocellular reticular nucleus	+	+	+	+
2	Gigantocellular reticular nucleus	+	+	+	+
3	Medial vestibular nucleus	+	+	+	+
4	Nucleus tractus solitarii	+	+	+	+
5	Paratrigeminal nucleus	+	+	+	+
6	Paramedian reticular nucleus	+	+	+	+
7	Cuneate nucleus	+	+	+	+
8	Reticular nucleus medulla dorsal	+	+	+	+
9	Reticular nucleus medulla ventral	+	+	+	+

«+» – структура содержит НАДФН-д /CNO-позитивные нервные клетки;

«-» – структура не содержит НАДФН-д /CNO-позитивных нервных клеток.

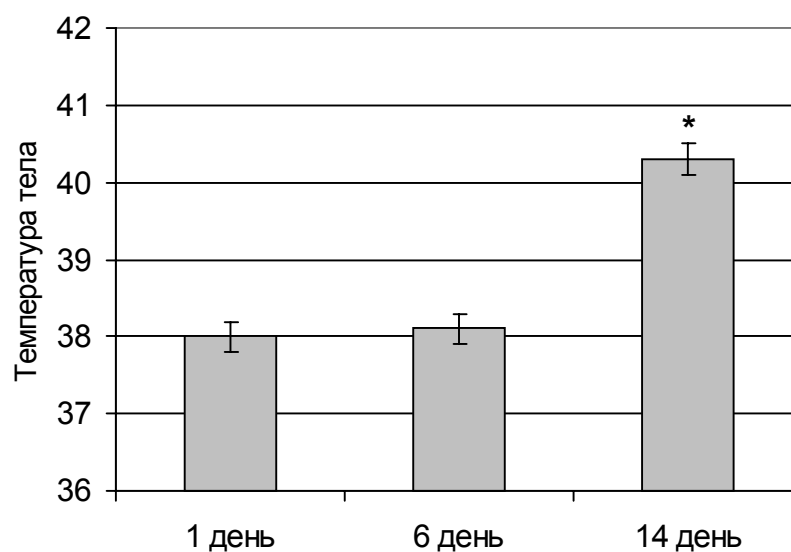


Рис. 3. Становление температуры тела, характерной для взрослых животных, в раннем постнатальном онтогенезе (1, 6 и 14 дней после рождения) у цыплят.

мической области между третьим и десятым днем жизни (табл. 1).

Обсуждение

Предпосылкой к постановке задач настоящего исследования служили развиваемые представления о том, что NO, синтезируемый нервными клетками, может участвовать в развитии структуры и функции ЦНС, являясь эффекторной молекулой, вызывающей гибель определенных клеточных структур, а также играя важную роль в механизмах роста нервных окончаний и формирования синаптических контактов.

Установлено, что в первые дни и недели после рождения у цыплят в гипоталамической области происходят значительные изменения в распределении НАДФН-д/CNO – позитивных нервных клеток. Так, между третьим и десятым днем постнатального развития формируются основные черты в распределении предполагаемых NO-синтезирующих нервных клеток, характерные для взрослого организма, а между десятым и двадцатым днем, по-видимому, происходит окончательное структурное формирование NO-зависимых систем нервных центров гипоталамуса цыпленка.

Заключение

Можно предполагать, что становление NO-зависимых систем в гипоталамусе у птиц, по-видимому, играет важную роль в развитии системы терморегуляции, поскольку полученные результаты хорошо коррелируют с данными о том, что температура тела у цыплят, характерная для взрослых животных, устанавливается к 14-му дню жизни.

Таким образом, есть основания предположить, что начальное становление системы терморегуляции в процессе индивидуального развития цыплят может быть связано с развитием NO-зависимых систем нервных центров гипоталамуса.

Полученные результаты дополняют существующие представления о механизмах становления терморегуляции в онтогенезе у гомойотермных животных и будут способствовать дальнейшему углубленному изучению проблемы участия монооксида азота в развитии системных функций.

Литература

1. Amir, S. NG-Monomethyl-L-arginine co-injection attenuates the thermogenic and hyperthermic effects of E2 prostaglandin microinjection into the anterior hypothalamic preoptic area in rats / S. Amir, E. De

- Blasio, A.M. English // Brain Res. – 1991. – Vol. 556. – P. 157–160.
2. Dawson, T.M. Nitric oxide synthase and neuronal NADPH diaphorase are identical in brain and peripheral tissues / T. M. Dawson, P. M. Hwang, S. H. Snyder // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 1991. – Vol. 88, N.17. – P. 7797–7801.
3. Dunai, V.I. Effect of the NO synthase inhibitor, L-NAME, on body temperature in birds in different periods of postnatal ontogenesis / V. I. Dunai, A.V. Gourine // Recent advances in thermal biology / ed. by V. N. Gourine. – Minsk, 1999. – P.18–19.
4. Gourine, A.V. Role of nitric oxide in lipopolysaccharide-induced fever in conscious rabbits // J. Physiol. – 1994. – Vol. 475. – P.28.
5. Hope, B.T. Histochemical characterization of neuronal NADPH-diaphorase / B. T. Hope, S. R. Vincent // J. Histochem.Cytochem. – 1989. – Vol.37. – P.653–661.
6. Kapas, L. Inhibition of nitric oxide synthesis suppresses sleep in rabbits / L. Kapas, M. Shibata, J. M. Krueger / Am. J. Physiol. – 1994. – Vol. 266. – P.151–157.
7. Matsumoto, T.A correlation between soluble brain nitric oxide synthase and NADPH-diaphorase activity is nly seen after exposure of the tissue to fixative / T. Matsumoto, J. E. Kuk, U. Forstermann // Neurosci. Lett. – 1993. – Vol. 155, N 1. – P. 61–64.
8. Pasqualotto, B.A. Citrulline in the rat brain - immunohistochemistry and coexistence with NADPH-diapho-rase / B. A. Pasqualotto, B. T. Hope, S. R. Vincent // Neurosci.Lett. – 1991. – Vol. 128, N.2. – P. 155–160.
9. Demonstration of a unique population of neurons with NADPH-diaphorase histochemistry / U. Scherer-Singler [et al.] // J. Neurosci.Methods – 1983.–Vol.9, N.3. – P.229–234.

Поступила 27.04.2007 г.
Принята в печать 28.08.2007 г.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ СТРЕССОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА ЗАВИСИТ ОТ СОСТОЯНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ K_{ATP} -КАНАЛОВ

ЛАЗУКО С.С.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Целью исследования было выяснить влияние блокатора K_{ATP} -каналов глибенкламида на возможность создания защитного эффекта адаптации к коротким стрессорным воздействиям, а также использовать предварительное введение активатора K_{ATP} -каналов пинацидила для профилактики постстрессорных изменений коронарного кровотока и сократительной функции миокарда. Опыты были проведены на 49 изолированных сердцах самок крыс. На первом этапе сердце перфузировали раствором Кребса-Хензелята, на втором – этим же раствором, но с добавлением глибенкламида (10 мкМ). Глибенкламид в дозе 10мг/кг начинали вводить внутривентриально за сутки до первого сеанса адаптации и продолжали на протяжении всех 8 дней ее создания. Пинацидил (0,3 мкг/кг внутривентриально) вводили в течение 3-4-х дней до стресса. Через сутки после последней инъекции воспроизводили 6-часовой иммобилизационный стресс. Реализация адаптивного эффекта коротких стрессорных воздействий существенным образом определяется состоянием K_{ATP} -каналов. На фоне их ингибирования глибенкламидом её защитный антистрессорный эффект исчезает, и под влиянием стресса, как у неадаптированных крыс, возникает увеличение коронарного кровотока при снижении сократительной функции миокарда, т.е. гиперперфузия сердца. В тоже время предварительное введение активатора K_{ATP} -каналов пинацидила полностью предупреждает развитие постстрессорных нарушений тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда. Это дает основание рассматривать K_{ATP} -каналы гладкомышечных клеток коронарных сосудов как одну из локальных стресс-лимитирующих систем.

Ключевые слова: адаптация, коронарные сосуды, глибенкламид, пинацидил, K_{ATP} -каналы, стресс.

Abstract. The study was aimed at the detection of the influence of the blocker of K_{ATP} -channels glibenclamide on the possibility to produce the defensive effect of adaptation to the short stressor impacts and to use the preliminary injection of the activator of K_{ATP} -channels pinacidine for the prophylaxis of poststressor changes in coronary blood flow and myocardial contractile function. The experiments were conducted on 49 isolated female rat hearts. Glibenclamide (10mg/kg) was injected intraperitoneally one day before the first seance of adaptation and continued within 8 days. Pinacidine (0,3mkg/kg) was injected intraperitoneally within 3-4 days before stress. The realization of adaptation effect by the short stressor impacts was significantly determined by the state of K_{ATP} – channels. On the background of their inhibition with glibenclamide its defensive antistressor effect did not appear and under stress influence both in adapted and non-adapted rats the increasing of coronary blood flow appeared on the reduction of myocardial contractility, i.e. hyperfunction of the heart. At the same time the preliminary injection of the activator of K_{ATP} -channels pinacidine totally prevented the development of poststressor changes of coronary vessels tone and myocardial contractile function. This enables us to consider K_{ATP} -channels of coronary vessel smooth muscular cells as one of the local stress-limited systems.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра нормальной физиологии. - Лазуко С.С.

Многочисленные исследования механизмов защиты сердца при длительном и интенсивном адренергическом стрессе позволили выявить некоторые внутриклеточные процессы, которые лежат в основе резистентности клеток при этом состоянии. Основными из них являются ограничение стрессорной активации перекисного окисления липидов мембран [8] и гиперпродукции NO, а также усиление его депонирования в эндотелии и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов [5], увеличение образования белков теплового шока [7], сохранение функции ионных насосов и энергообразования в митохондриях [8]. Итогом срабатывания вышеуказанных внутриклеточных механизмов адаптации является предупреждение перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция и, как следствие, развития кальциевых некрозов миокарда, а также избыточной продукции эндотелием коронарных сосудов NO, вносящего существенный вклад в возникновение постстрессовой гипотонии коронарных сосудов и сосудов в других органах [2, 10, 12]. Этот факт явился основанием для предположения, что предварительная адаптация может в той или иной мере предупреждать нарушение внутриклеточных систем, и в частности систем обеспечения биоэнергетики, возникающее обычно под влиянием длительного стресса. Уникальными, чувствительными к изменению метаболизма и широко представленными в разнообразных тканях структурами являются K_{ATP} -каналы, которые, по-видимому, также могут рассматриваться как потенциальные кандидаты на роль стресс-лимитирующей системы сосудистой стенки и мышцы сердца, мощность которой возрастает во время адаптации [6]. Если состояние функциональной активности K_{ATP} -каналов важно для реализации процесса адаптации к стрессу, то можно предполагать, что ее ингибирование должно оказать негативное влияние на эффективность адаптации, а предварительная активация способствовать ограничению постстрессорных нарушений функции коронарных сосудов.

Целью исследования было выяснить влияние блокатора K_{ATP} -каналов гlibенкламида на возможность создания защитного эф-

фекта адаптации к коротким стрессорным воздействиям, а также использовать предварительное введение активатора K_{ATP} -каналов пинацидила для профилактики постстрессорных изменений коронарного кровотока и сократительной функции миокарда.

Методы

Опыты были проведены на изолированных сердцах 49 крыс-самок, в полость левого желудочка которых вводили латексный баллончик, соединенный с электроманометром. Для оценки коронарной ауторегуляции в ходе опыта перфузионное давление ступенчато повышали от 40 до 120 мм рт. ст. с шагом в 20 мм рт. ст. Давление в латексном баллончике регистрировали с помощью датчика Isotec электроманометра (HSE-Harvard Apparatus, Германия). В начале каждого эксперимента диастолическое давление в левом желудочке устанавливалось на уровне 5-8 мм рт. ст. путем изменения объема жидкости в баллончике. Величину объемной скорости коронарного потока определяли при помощи электромагнитного флоуметра EFM (HSE-Harvard Apparatus, Германия), датчик которого находился вблизи аортальной канюли, и регистрировали на самописце WeKagraph (Швейцария). Степень изменения коронарного потока по мере увеличения перфузионного давления оценивали по индексу ауторегуляции, предложенному Е.Б.Новиковой (1972) [9].

$$ИА = \frac{\Delta Q_1 - \Delta Q_2}{\Delta Q_1} ;$$

где ΔQ_1 – изменение исходного коронарного потока в момент подъема перфузионного давления, ΔQ_2 – разность между величиной исходного потока и потока, установившегося в процессе ауторегуляторной реакции при новом уровне давления. Коронарный расширительный резерв определяли при перфузионном давлении 80 и 120 мм рт.ст. как отношение между величиной коронарного потока, найденного после 60-ти секундного прекращения перфузии (максимальный гиперемический коронарный поток), и исходным потоком.

Каждый эксперимент состоял из двух этапов. На первом этапе сердце перфузирова-

ли раствором Кребса-Хензеляйта, содержащим растворитель в концентрации 0,05% (V/V). На втором этапе перфузировали таким же раствором, но с добавлением ингибитора K_{ATФ}-каналов глибенкламида (10 мкМ). Вклад K_{ATФ}-каналов в регуляцию тонуса сосудов сердца определяли по величине вазоконстрикторного эффекта глибенкламида, выраженного в процентах от исходного кровотока.

Стресс вызывали фиксацией животных на предметном столике в течение 6 ч. После этого их выпускали в клетку и через 1,5 часа брали в эксперимент. Адаптацию к стрессу проводили путем двух 3-дневных циклов иммобилизации по следующей схеме: крысу помещали в пластиковый пенал и погружали в воду с температурой (22°C) до уровня шеи: 1-й день - 5 мин., 2-й день - 10 мин., 3-й день - 15 мин. После 2-х дневного перерыва адаптацию повторяли [3]. Глибенкламид в дозе 10 мг/кг начинали вводить внутрибрюшинно за сутки до первого сеанса адаптации и продолжали на протяжении всех 8 дней ее создания. Пинацидил (0,3 мкг/кг внутрибрюшинно) вводили в течение 3-4-х дней до стресса. Через сутки после последней инъекции воспроизводили 6-часовой иммобилизационный стресс.

Все животные были разделены на 6 групп: группа 1-ая – контрольная (n=9), группа 2-ая – группа крыс, перенесших 6-часовой иммобилизационный стресс (n=9), 3-ья – животные, которым до иммобилизации вводили пинацидил (n=6), 4-ая группа крыс в течение 3-4-х дней внутрибрюшинно получала пинацидил (n=9), 5-ая – адаптированные и подвергнутые 6-часовой иммобилизации животные, которым одновременно с сеансами адаптации внутрибрюшинно вводили растворитель (диметилсульфоксид в объеме 0,1 мл) (n=9), 6-ая – перенесшие иммобилизационный стресс после предварительной адаптации, воссозданной на фоне внутрибрюшинного введения глибенкламида (n=7).

Статистическую обработку полученных экспериментальных результатов проводили при помощи программного обеспечения Statistica 6.0 с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты

В изолированных сердцах крыс, которым внутрибрюшинно вводили глибенкламид на протяжении адаптации, иммобилизационный стресс вызывал увеличение объемной скорости коронарного потока при всех уровнях перфузионного давления в среднем на 40% по сравнению с контролем (для сравнения при стрессе, вызываемом у неадаптированных крыс на 15-29% в диапазоне перфузионного давления 80-120 мм рт.ст.) и на 21% по сравнению с группой животных «адаптация+стресс», которым внутрибрюшинно в процессе адаптации вводили растворитель (рис. 1). Индекс ауторегуляции уменьшался на 29-35% при перфузионном давлении от 80 до 120 мм рт.ст. по сравнению с контролем. Максимальный гиперемический коронарный поток, определяемый при перфузионном давлении 80-120 мм рт.ст., увеличивался на 33% – 18% соответственно по сравнению с контролем, а коронарный расширительный резерв снижался при перфузионном давлении 120 мм рт.ст. на 20% из-за возрастания исходной объемной

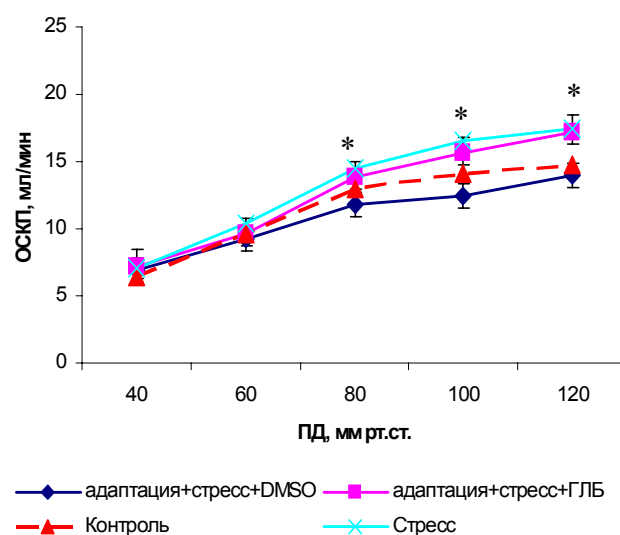


Рис. 1. Изменение объемной скорости коронарного потока при разных уровнях перфузионного давления (коронарная ауторегуляция) в группе адаптированных животных, перенесших иммобилизацию на фоне внутрибрюшинного введения ГЛБ. По оси абсцисс – перфузионное давление в мм рт.ст., по оси ординат – объемная скорость коронарного потока в мл/мин. -* $p < 0,05$ по сравнению с контролем

скорости коронарного потока (при стрессе на 10%, а в группе «адаптация+стресс» с предварительным введением диметилсульфоксида коронарный расширительный резерв не отличался от контроля). Внутривенное введение блокатора АТФ-чувствительных калиевых каналов в группе животных «адаптация+стресс» сопровождалось увеличением интенсивности перфузии при перфузионном давлении 40, 80, 120 мм рт.ст. на 29, 50, 46% соответственно, что свидетельствовало о развитии явления гиперперфузии миокарда, вызванной пострессорным нарушением способности коронарных сосудов к ауторегуляции. Под влиянием иммобилизации у адаптированных на фоне глибенкламида животных развиваемое внутрижелудочковое давление, как и при стрессе, снижалось в среднем на 13% при всех уровнях перфузионного давления по сравнению с контролем и на 17% с группой «адап-

тация+стресс+DMSO», а интенсивность перфузии увеличилась на 29, 50 и 46% при перфузионном давлении 40, 80 и 100 мм рт.ст. соответственно. Следовательно, ингибирование функциональной активности K_{ATP} -каналов глибенкламидом нарушила развитие защитного антистрессорного эффекта коротких стрессорных воздействий в коронарных сосудах и миокарде.

Введение в коронарное русло изолированного сердца адаптированных и перенесших стресс крыс (предварительное внутривенное введение блокатора K_{ATP} -каналов) глибенкламида сопровождалось снижением объемной скорости коронарного потока в среднем на 29,8% (для сравнения в контроле на 40%, рис. 2 А) и увеличением индекса ауторегуляции при перфузионном давлении 60, 80 и 120 мм рт.ст. на 45, 22 и 23% соответственно. Под влиянием глибенкламида максимальный

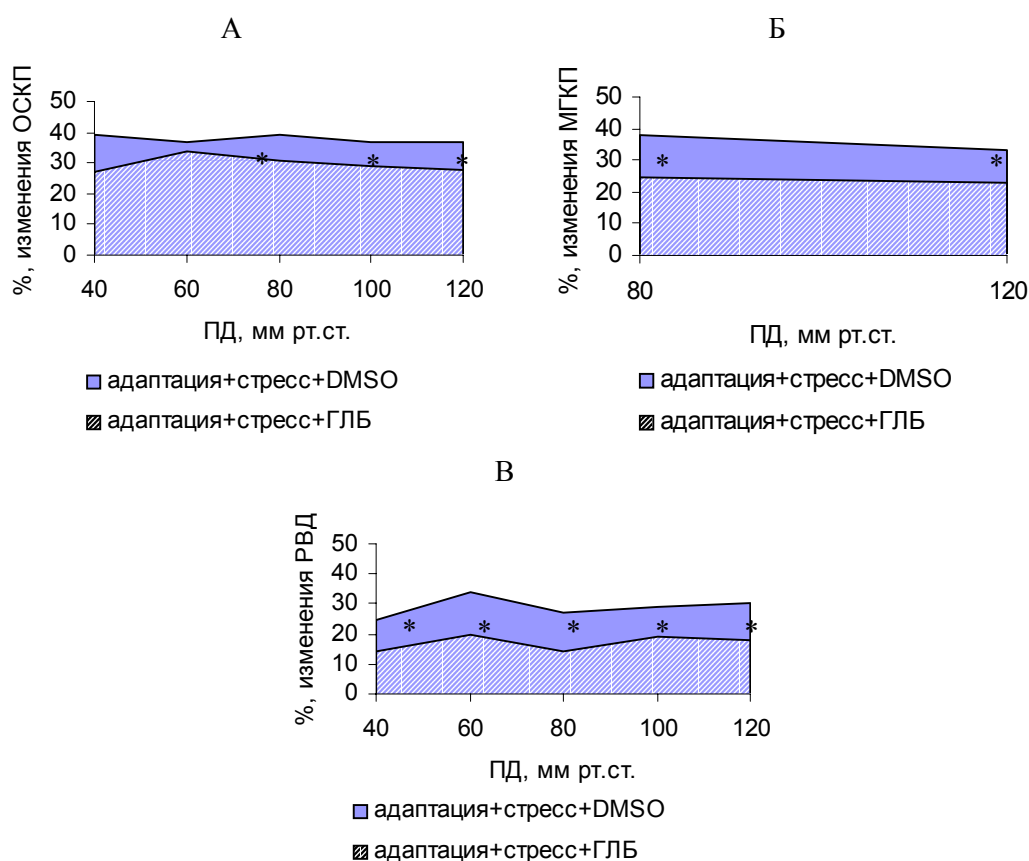


Рис. 2. Влияние внутривенного введения глибенкламида на изменения объемной скорости коронарного потока (А), максимального гиперемического коронарного потока (Б) и развиваемого внутрижелудочкового давления (В) у животных, перенесших стресс после предварительной адаптации к коротким стрессорным воздействиям. По оси абсцисс – перфузионное давление в мм рт.ст., по оси ординат – % изменения. * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «адаптация+стресс +DMSO».

гиперемический коронарный поток уменьшался в той же степени, как и после иммобилизационного стресса на 25-23%, что было почти в 2 раза меньше, чем в контроле (на 45-55%) (для сравнения при стрессе на 24-28%, ($p < 0,05$; рис. 2 Б). Развиваемое внутрижелудочковое давление снижалось в среднем на 17% (при стрессе на 14%, рисунок 2 В), а коронарный расширительный резерв, как и в контроле, не изменялся.

Предварительное внутрибрюшинное введение пинацидила в контрольной группе животных не приводило к изменению объемной скорости коронарного потока (рис.3), индекса ауторегуляции, максимального гиперемического потока, коронарного расширительного резерва и развиваемого внутрижелудочкового давления.

В группе животных, перенесших стресс после предварительного внутрибрюшинного введения пинацидила, объемная скорость коронарного потока, индекс ауторегуляции, мак-

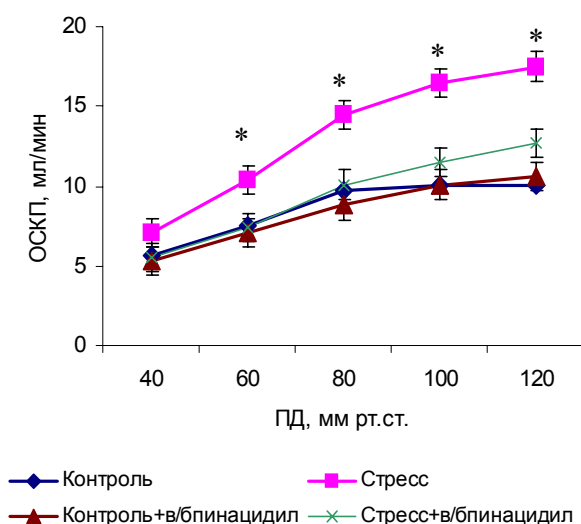


Рис. 3. Изменение объемной скорости коронарного потока при разных уровнях перфузионного давления (коронарная ауторегуляция) в группе животных, перенесших иммобилизацию на фоне внутрибрюшинного введения пинацидила. По оси абсцисс – перфузионное давление в мм рт.ст., по оси ординат – объемная скорость коронарного потока в мл/мин.

-* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

симальный гиперемический коронарный поток, коронарный резерв и развиваемое внутрижелудочковое давление так же не отличались от контроля. Следовательно, предварительное введение пинацидила, не оказывая влияния на показатели коронарной ауторегуляции, в значительной степени ограничило постстрессорное снижение тонуса сосудов сердца и предупредило снижение сократительной функции миокарда.

Предварительное введение пинацидила в контрольной группе животных сопровождалось тенденцией увеличения коронароконстрикторного эффекта глибенкламида (на 13%), добавленного в раствор Кребса, что можно оценить как некоторое увеличение их функциональной активности, связанное с предварительным введением активатора K_{ATФ}-каналов. Однако сократительная функция миокарда при этом снижалась, как и в контроле, на 36% ($p > 0,05$) (рис. 4 В). Интенсивность перфузии достоверно не изменялась.

Перфузия изолированного сердца животных, перенесших стресс после предварительного введения пинацидила раствором с глибенкламидом, сопровождалась таким же, как в контроле (на 34-41%) и более значительным, чем после стресса, уменьшением объемной скорости коронарного потока (для сравнения: после стресса объемная скорость коронарного потока снижалась на 28% $p < 0,05$, рис. 4 А). Индекс ауторегуляции увеличивался при перфузионном давлении от 80 до 120 мм рт.ст. на 72, 80, 50% соответственно. В сердцах животных, перенесших стресс после пинацидила, снижение максимального гиперемического потока под влиянием глибенкламида, как и в контроле, составляло 36-41% ($p > 0,05$) (для сравнения при стрессе на 24-28%) (рис. 4 Б) и указывало на сохранение функциональной активности K_{ATФ}-каналов. В этой группе животных под влиянием глибенкламида развиваемое внутрижелудочковое давление снижалось при всех уровнях перфузионного давления в среднем на 28% (рис. 4 В, для сравнения: в контроле на 29%; после стресса на 14% $p < 0,05$). Следовательно, можно заключить, что предварительное введение активатора АТФ-чувствительных калиевых каналов пинациди-

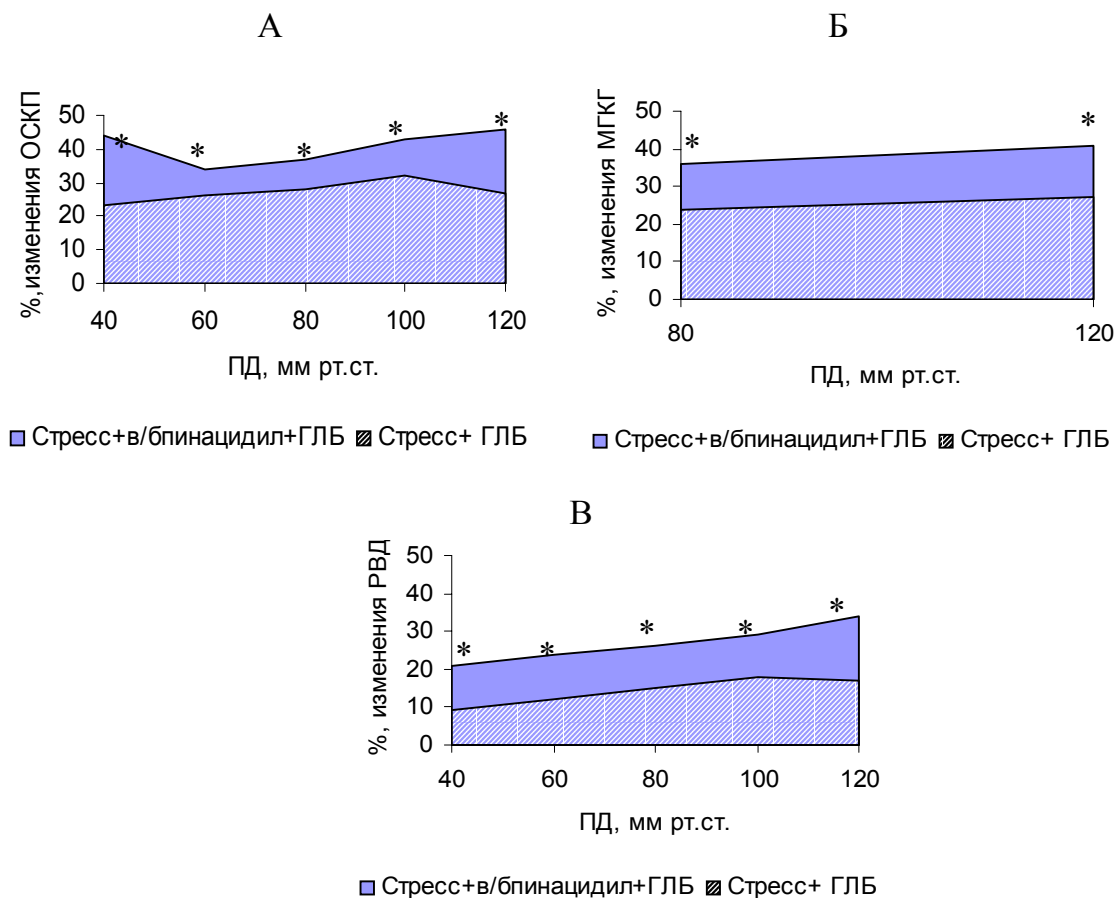


Рис. 4. Влияние внутрибрюшинного введения пинацидила на изменения объемной скорости коронарного потока (А), максимального гиперемического коронарного потока (Б) и развиваемого внутрижелудочкового давления (В) у животных перенесших стресс после пинацидила. По оси абсцисс – перфузионное давление в мм рт.ст., по оси ординат – % изменения. * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «стресс + ГЛБ».

ла сопровождается увеличением функциональной активности данных каналов и, очевидно, предупреждает их постстрессорное повреждение.

Обсуждение

Подводя итог, можно заключить, что блокада АТФ-чувствительных калиевых каналов в течение адаптации к коротким стрессорным воздействиям приводит к нарушению формирования ее защитного эффекта. У адаптированных животных, получавших глибенкламид, иммобилизация сопровождалась теми же изменениями тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда, что и у неадаптированных. Эти данные согласуются с работой Kane G. S et. al [10] о том, что физическая нагрузка животных, в кардиомиоцитах ко-

торых отсутствовали K_{ATP} -каналы, не приводила к развитию адаптации, а сопровождалась появлением некрозов миокарда, аритмий и внезапной смерти.

В то же время предварительное введение активатора K_{ATP} -каналов пинацидила полностью предупреждает появление постстрессорных нарушений тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда. K_{ATP} -каналы как одни из представителей семейства калиевых каналов сарколеммы приводят к торможению вазоконстрикторной активности катехоламинов и многочисленных вазоактивных регуляторных молекул, накапливающихся в крови при длительном стрессе. Это происходит благодаря ограничению накопления ионов кальция в гладких миоцитах, что предупреждает развитие вазоконстрикторных реакций, которые могут окончиться сосудистым

спазмом. Этот факт становится очень важным, если учесть, что длительный и интенсивный иммобилизационный стресс приводит к уменьшению функциональной активности K_{ATФ}-каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов и сопровождается снижением их чувствительности к активаторам, расширяющим сосуды, а также увеличивает чувствительность сосудов сердца к коронарострикторам [1]. Последнее создает условия для возникновения явления, подобного стенокардии Принцметала [11]. Таким образом, реализация адаптационного эффекта коротких стрессорных воздействий существенным образом зависит от состояния K_{ATФ}-каналов.

Заключение

На основании представленных данных можно заключить, что K_{ATФ}-каналы могут рассматриваться как одна из стресс-лимитирующих систем, расположенных в гладкомышечных клетках коронарных сосудах.

Кроме того, можно констатировать, что активаторы K_{ATФ}-каналов обладают защитным эффектом и могут быть использованы для предупреждения постстрессорных нарушений сократительной функции гладкомышечных клеток коронарных сосудов и кардиомиоцитов.

Литература

1. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям предупреждает увеличение чувствительности сосудов сердца к метилэргоновину после 6-ти часовой иммобилизации / С. С. Лазуко [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: 59 итоговая научно-практическая конф. студентов и молодых ученых – Витебск, 2007 – С. 180-182.
2. Влияние экспериментального инфаркта миокарда и эмоционально-болевого стресса на эндотелийзависимые реакции изолированной аорты крысы. / Е. Б. Манухина [и др.] // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1989. – Т. 75, № 10. – С. 1409-1416.
3. Вовлечен ли оксид азота в адаптационную защиту органов от стрессорных повреждений? / Е. Б. Маленюк [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т. 126, №9. – С. 274-277.
4. Депонирование оксида азота в кровеносных сосудах in vivo / Б. В. Смирин [и др.] // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1999. – Т. 127, № 6. – С. 329-632.
5. Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе. / Е. Б. Манухина [и др.] // Известия АН. Сер. биологическая. – 2002. – Т. 5. – С. 585-596.
6. Лазуко, С. С. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям увеличивает функциональную активность АТФ-чувствительных калиевых каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов / С. С. – Лазуко, А. П. Солодков // Физиол. журн. им. И. М. – Сеченова. – 2006 – Т. 92, №12. – С.1444-1462.
7. Манухина, Е. Б. Стресс-лимитирующая система оксида азота / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев // Росс. физиол. ж-л им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 2. – С. 1283-1292.
8. Меерсон, Ф. З. Постстрессорная активация синтеза нуклеиновых кислот и белков и ее роль в адаптационных реакциях организма / Ф. З. Меерсон, В. И. Павлова, Т. Т. Сухих // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1982. – № 5. – С. 3-17.
9. Новикова, Е. Б. Об ауторегуляции в коронарной системе / Е. Б. Новикова // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1972. – Т. 58, № 1. – С. 61-72.
10. ATP-Sensitive K-Channel knockout compromises the metabolic benefit of exercise training, resulting in cardiac deficits / G. C. Kane [et al.] // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – Suppl. 3. – S169-S175.
11. Mouse model of Prinzmetal angina by disruption of the inward rectifier Kir 6.1 / Takashi Miki [et al.] // Nature medicine. – 2002. – Vol. 8, N 7. – P. 446-472.
12. Seino, S. Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K-channels / S. Seino T Miki // Prog. Biophys. Mol. Biol. – 2003. – Vol. 81. – P. 133-176.

Поступила 24.07.2007 г.

Принята в печать 28.08.2007 г.

ОБ УЧАСТИИ α_1 -АНТИТРИПСИНА В РЕГУЛЯЦИИ УРОВНЯ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КРОВИ, ПРОЦЕССОВ ДЕТОКСИКАЦИИ И ТЕПЛООБМЕНА ПРИ ПЕРЕГРЕВАНИИ

ШУСТ Л.Г., ВИСМОНТ Ф.И.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»;
кафедра патологической физиологии*

Резюме. В опытах на крысах показано, что в развитии сдвигов в эффекторных процессах и гормональных механизмах регуляции теплообмена при перегревании, характеризующихся угнетением теплопродукции, усилением процессов теплоотдачи, понижением детоксикационной функции печени и активности системы «гипофиз-щитовидная железа» важная роль принадлежит снижению активности α_1 -антитрипсина в плазме крови. Установлено, что введенный перед перегреванием в кровоток животным α_1 -антитрипсин в дозе 20 мг/кг ослабляет характерные для действия на организм высокой внешней температуры изменения в процессах детоксикации и содержания тиреоидных гормонов в крови и способствует развитию гипертермии. Активность α_1 -антитрипсина крови является важным фактором в механизмах поддержания температурного гомеостаза, тиреоидного статуса и формирования терморегуляторных реакций организма на действие высокой внешней температуры у крыс.

Ключевые слова: терморегуляция, перегревание, α_1 -антитрипсин, детоксикация, система гипофиз-щитовидная железа.

Abstract. Experiments on rats show that decreased activity of blood plasma α_1 -antitrypsin is likely to play an important role in the development of changes in effector processes and hormonal mechanisms of thermal exchange regulation on overheating. These processes are also characterized by inhibited heat production, increased heat loss, decreased detoxifying liver function and reduced activity of hypophysis- thyroid system. It is found out that injected before overheating α_1 -antitrypsin (in the dose of 20 mg/kg) decreases changes characteristic of influence of high external temperature on organism in detoxifying processes and blood thyroid hormones balance and contributes to hyperthermia development. The activity of blood α_1 -antitrypsin is the main factor in regulating temperature homeostasis maintenance, thyroid status and initiation of thermoregulatory bodily reactions under the influence of high external temperature in rats.

Известно, что печень играет важную роль в образовании и деградации физиологически активных веществ белковой и пептидной природы, участвующих в развитии защитно-приспособительных реакций организма, определяющих резистентность к факторам среды обитания. Показано, что от

функционального состояния печени зависит активность процессов дейодирования йодсодержащих гормонов щитовидной железы [9, 11], имеющих особое значение в терморегуляции [8, 10]. Рядом исследователей выявлена тесная взаимосвязь между функциональной активностью терморегуляторных структур мозга и уровнем в крови «белков острой фазы» [3, 4, 5], во многом синтезируемых гепатоцитами [12]. Получены доказательства роли деток-

сикационной функции печени и ингибиторов протеиназ в механизмах формирования терморегуляторных реакций организма на действие бактериальных эндотоксинов [4, 5, 13]. Однако участие ингибиторов протеиназ, синтезируемых печенью, в механизмах терморегуляции при перегревании до сих пор остаётся неизученным. Исследования по выяснению их роли в формировании тиреоидного статуса организма вообще не проводились.

Целью работы было выяснить значение некоторых эндогенных ингибиторов протеиназ в регуляции уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови, детоксикационной функции печени и температуры тела при перегревании.

Методы

Опыты выполнены на 164 ненаркотизированных белых крысах обоего пола массой 160 – 200 г. Перегревание животных осуществляли в суховоздушной термокамере (40–42°C). Экспериментальный гипотиреоз у животных воспроизводили с помощью тиреостатика пропилтиоурацила, который в дозе 25 мг/кг на 1%-ом крахмальном растворе вводили ежедневно интрагастрально в течение 20 дней. Для создания модели гипертиреоза использовали синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид (Liothyronin, «Berlin Chemi», Германия), который на 1%-ом крахмальном растворе вводили животным интрагастрально в течение 20 дней в дозе 30 мкг/кг. Острое токсическое поражение печени вызывали однократным интрагастральным введением животным масляного раствора (1:1) CCl_4 (из расчета 4.0 мл/кг веса). Ректальную температуру у животных измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. Определение активности α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ), а также трипсинподобной протеолитической активности в плазме крови проводили по методу И.Ю. Карягиной и соавт. [6]. Для оценки процессов обмена белков плазмы крови использовали биохимические методы определения концентрации в крови экспериментальных животных общего белка, альбуминов и глобулинов по методикам,

описанным В.Г. Колбом, В.С. Камышниковым [7]. О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови фракции «средних молекул» (СМ) и степени ее токсичности (СТК). Содержание СМ определяли методом, разработанным В.М. Моиним и соавт. [2]. СТК оценивали способом, предложенным О.А. Радьковой и соавт. [1]. О ПНС у крыс (гексенал 100 мг/кг, внутривенно) судили по времени нахождения животных в боковом положении. Концентрацию тиреотропного (ТТГ) и йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов, производства ИБОХ НАН Беларуси соответственно. Все полученные данные обработаны методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В опытах на крысах установлено, что перегревание сопровождается у животных изменениями показателей теплообмена, активности системы «гипофиз-щитовидная железа», ингибиторов протеиназ в плазме крови и детоксикационной функции печени. Перегревание крыс ($n=12$) приводило к повышению ректальной температуры на 1.5, 2.1 и 2.4°C ($p<0.05$) через 15, 30 и 60 минут от начала теплового воздействия. Опыты показали, что перегревание крыс в термокамере в течение 30 и 60 мин, одновременно с повышением ректальной температуры, проявляется у животных уменьшением в плазме крови концентрации альбумина, снижением трипсинподобной протеолитической активности (ТПА), активности α_1 -антитрипсина, но не α_2 -макроглобулина, и увеличением содержания общего белка и ряда глобулинов. Изменения соответствующих показателей обмена белков в плазме крови крыс ($n=10$) протекали в условиях повышения значений гематокрита (на 15% и 36% через 30 и 60 мин теплового воздействия). Установлено, что перегревание, через 60 мин от момента воздействия высокой внешней температуры, вызывает снижение

содержания альбумина, активности ТПА и α_1 -АТ в плазме крови у крыс на 15.0% ($p<0.05$, $n=8$), 63.6% ($p<0.05$, $n=8$) и 22.1% ($p<0.05$, $n=8$) соответственно. Уровень альбумина, ТПА и активность α_1 -АТ в плазме крови у крыс ($n=8$) в контроле составляли соответственно 24.0 ± 0.35 г/л, 416.7 ± 66.2 нмоль/с.л и 21.7 ± 1.5 мкмоль/с.л. Перегревание животных в течение 30 мин не сопровождалось достоверными изменениями активности α_1 -АТ и ТПА, а также уровня альбумина в плазме крови. В условиях перегревания (60 мин) в плазме крови у крыс ($n=7$) возрастала на 69.1% ($p<0.05$) концентрация СМ. Развитие гипертермии сопровождалось повышением СТК, которое через 30 и 60 мин от начала перегревания составляло 16.1% ($p<0.05$, $n=7$) и 27.4% ($p<0.05$, $n=6$) соответственно. ПНС у крыс, перенесших перегревание (60 мин), повышалось на 12% ($p<0.05$, $n=8$) и составляла 30 ± 2.5 мин.

Установлено, что в условиях гипертермии у животных снижается содержание трийодтиронина (T_3) и ТТГ в плазме крови. Воздействие высокой внешней температуры (30 и 60 мин) приводило у крыс ($n=7$) к понижению уровня ТТГ на 21.1% ($p<0.05$) и 17.4% ($p<0.05$) и концентрации T_3 на 35.0 ($p<0.05$) и 38.5% ($p<0.05$) соответственно. Концентрация T_4 понижалась на 20.0% ($p<0.05$) через 30 мин перегревания, а затем к 60 мин возвращалась к исходному значению. Содержание ТТГ, T_3 и T_4 в плазме крови у животных контрольной группы ($n=7$) составляло 1.6 ± 0.18 мМЕ/л, 1.4 ± 0.15 нМоль/л и 53.2 ± 3.41 нМоль/л соответственно.

Выявлено, что в условиях поражения печени CCl_4 у крыс снижается активность α_1 -антитрипсина в плазме крови, угнетается тиреотропная функция гипофиза, процессы теплообмена и детоксикации и понижается ректальная температура. Так, через 12, 24 и 48 часов после введения раствора CCl_4 ректальная температура у крыс ($n=9$) понижалась на 0.9 ± 0.12 , 1.2 ± 0.13 и $1.8\pm 0.14^\circ\text{C}$ ($p<0.05$). Развитие гипотермии у животных, через 24 часа после затравки животных CCl_4 , сопровождалось снижением в плазме крови активности α_1 -АТ на 30.8% ($p<0.05$, $n=7$). Активность α_2 -

макроглобулина в крови в этих условиях достоверно не изменялась. Интрагастральное введение животным раствора CCl_4 приводило к повышению в плазме крови уровня СМ и СТК. Концентрация СМ, через 12 и 24 часа от момента затравки животных CCl_4 , повышалась на 24.5% ($p<0.05$, $n=8$) и 30.1% ($p<0.05$, $n=7$). В этих условиях СТК была выше у опытных крыс по сравнению с таковыми в контроле на 32.8% ($p<0.05$, $n=7$) и 52.2% ($p<0.05$, $n=7$) соответственно. ПНС, через 12 и 24 часа после введения CCl_4 , возрастала по сравнению с животными, которым вводили интрагастрально подсолнечное масло, на 23.7% ($p<0.05$, $n=7$) и 20.7% ($p<0.05$, $n=6$) соответственно. Поражение печени CCl_4 у крыс ($n=7$) сопровождалось, через 24 часа после введения животным гепатотропного яда, снижением в плазме крови уровня T_3 на 43.4% ($p<0.05$), T_4 на 42.1% ($p<0.05$) и ТТГ – на 29.3% ($p<0.05$) по сравнению с контролем (интрагастральное введение подсолнечного масла).

Обнаружено, что введение в кровотоки α_1 -АТ вызывает у животных повышение температуры тела и активности системы гипофиз-щитовидная железа. Так, α_1 -АТ, при внутривенном введении в дозе 20 мг/кг, повышал температуру тела у крыс на 0.9°C ($p<0.001$, $n=8$) и 0.7°C ($p<0.001$, $n=8$) через 120 и 180 мин после инъекции соответственно. Действие α_1 -АТ в организме у крыс ($n=7$) через 120 мин после введения в кровоток приводило к повышению уровня ТТГ на 28.5% ($p<0.05$) по сравнению с контролем соответственно. В этих условиях у крыс концентрация T_3 в крови возрастала на 21.8% ($p<0.05$), а содержание T_4 снижалось на 30.1% ($p<0.05$).

Установлено, что введенный перед перегреванием в кровоток животным ($n=6$) α_1 -антитрипсин в дозе 20 мг/кг ослабляет характерные для действия на организм высокой внешней температуры изменения в процессах детоксикации и содержания тиреоидных гормонов в крови и способствует развитию гипертермии.

Результаты выполненных исследований дали основания полагать, что тиреоидный статус организма, состояние печени, ее деток-

сикационной и белоксинтезирующей функции имеют важное значение для формирования терморегуляторных реакций у крыс на действие высокой внешней температуры. Подтверждение было получено в экспериментах на животных с гипо- и гипертиреозом. У крыс ($n=8$) с экспериментальным гипотиреозом перегревание животных сопровождалось более выраженным угнетением детоксикационной функции печени, более значительным снижением активности α_1 -антитрипсина, уровня три- и тетраiodтиронина в плазме крови, снижением тепловой устойчивости и большей скорости повышения температуры тела. Воздействие высокой внешней температуры, хотя и не сказывалось на состоянии перегревания гипертиреоидных крыс ($n=7$), однако сопровождалось менее выраженными изменениями детоксикационной функции печени, активности α_1 -антитрипсина в плазме крови и повышением терморезистентности.

В последующих исследованиях было выявлено, что поражение печени CCl_4 приводит к снижению тепловой устойчивости животных к перегреванию. Опыты показали, что время достижения ректальной температуры у крыс $42^\circ C$ под влиянием высокой внешней температуры ($40-42^\circ C$) и время наступления гибели животных, затравленных CCl_4 , значительно меньше, чем в контрольной группе (интрагастральное введение подсолнечного масла). Время жизни животных в опыте ($n=9$) и контроле ($n=7$) составляло соответственно 65 ± 8.1 и 97 ± 8.4 мин. Установлено, что перегревание (30 мин) в условиях предварительной (за 24 часа) затравки животных CCl_4 не только усугубляет эндотоксинемию и приводит к более выраженной гипертермии, но и сопровождается менее значительным снижением концентрации T_3 в плазме крови.

Заключение

Очевидно, процессы детоксикации, активность α_1 -антитрипсина и уровень трийодтиронина в крови, который во многом определяется функциональной активностью печени, процессами дейодирования в ней, являются важными факторами поддержания тем-

пературного гомеостаза организма при перегревании. Полученные данные имеют важное значение для понимания патогенеза ряда состояний, сопровождающихся гипертермией, и механизмов устойчивости организма к действию высокой внешней температуры.

Из вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Состояние функциональной активности печени имеет важное значение в механизмах регуляции уровня эндотоксинемии, йодсодержащих гормонов щитовидной железы и активности α_1 -антитрипсина в крови у крыс при перегревании. Угнетение функциональной активности печени CCl_4 приводит к снижению активности α_1 -антитрипсина и содержания йодтиронинов, возрастанию уровня «средних молекул» и токсичности в крови, что сопровождается снижением тепловой устойчивости, способствует перегреванию и развитию гипертермии.

2. В развитии сдвигов в эффекторных процессах и гормональных механизмах регуляции теплообмена при перегревании, характеризующихся угнетением теплопродукции, усилением процессов теплоотдачи, понижением детоксикационной функции печени и активности системы «гипофиз-щитовидная железа» важная роль принадлежит снижению активности α_1 -антитрипсина в плазме крови.

3. Активность α_1 -антитрипсина крови является важным фактором в механизмах поддержания температурного гомеостаза, тиреоидного статуса и формирования терморегуляторных реакций организма на действие высокой внешней температуры у крыс.

Литература

1. Способ определения токсичности биологических жидкостей: а. с. 1146570 СССР, МКИ G 01 № 1/28 / О. А. Радькова, Г. А. Бояринов, И. Н. Балишина, К. - В. Крылов. – № 3458007/28-13; заявлено 18.06.82; опубл. 23.03.85 // Открытия. Изобретения. – 1987. – № 41. – С. 415.
2. Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях: а. с. 1520445 СССР, VRB F 01 № 33/50 / В. М. Моин [и др.]. – № 4323421/28-14; заявлено 02.11.87; опубл. 07.11.89 // Открытия. Изобретения. – 1987. – № 41. – С. 415.

3. Висмонт, Ф. И. Эндотоксинемия в физиологии и патологии терморегуляции / Ф. И. Висмонт // Проблемы термофизиологии в биол. и мед / под. ред. В. Н. Гурина [и др.]. – Минск: ПЧУП «Бизнесофсет», 2004. – С. 61 – 63.
4. Висмонт, Ф. И. О роли детоксикационной функции печени и α_1 -антитрипсина крови в патогенезе эндотоксической лихорадки / Ф. И. Висмонт, О. Г. Шуст // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. – 2000. – Т. 129, № 7. – С. 39 – 41.
5. Ингибиторы протеиназ и цитокины крови в механизмах гипертермии при стрессе / А. В. Гурин. – Минск: УП «Технопринт», 2003. – 124 с.
6. Карягина, И. Ю. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ, α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в гастроэнтерологической клинике / И. Ю. Карягина, Р. А. Зарембский, М. Б. Балябина // Лаб. дело. – 1990. – № 2. – С. 72-73.
7. Колб, В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – 2-е изд., перераб. и доп. – Минск: Беларусь, 1982. – 366 с.
8. Степанова, Н. А. О роли монооксида азота в регуляции функций щитовидной железы, детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксической лихорадке / Н. А. Степанова, Ф. И. Висмонт // Весці НАН РБ. – 2003. – № 1. – С. 36 – 41.
9. Таракулов, Я.Х. Активность конверсии тироксина в трийодтиронин в печени и почках крыс / Я.Х. Таракулов, Т.П. Ташкоджаева, Г. М. Артыкбаева // Пробл. эндокринологии. – 1991. – Т. 37, № 4. – С. 44-46.
10. Clark, W. G. Brain and pituitary peptides in thermoregulation / W. G. Clark, J. M. Lipton // Pharmacol. Therm. – 1983. – Vol. 22, N 1. – P. 249-297.
11. Kelly, G. S. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review / G. S. Kelly // Altern. Med. Rev. – 2000. – N 4. – P. 306-333.
12. Moshage, H. Cytokines and the hepatic acute phase response / H. Moshage // J. Pathol. – 1997. – Vol. 181, N 3. – P. 257-266.
13. Sandakov, D. B. Acute phase proteins – possible regulators of febrile response / D. B. Sandakov // Thermoregulation in health and disease / ed. V. N. Gourine. – Minsk, 1997. – P. 79-83.

*Поступила 02.05.2007 г.
Принята в печать 28.08.2007 г.*



ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ШАХТЕРОВ-УГОЛЬЩИКОВ

КАРАБАЕВА Р.Ж., АКЫНЖАНОВА С., КАРАБАЛИН С.К.

*НЦ гигиены труда и профессиональных заболеваний, г.Караганда,
Высшая школа общественного здравоохранения, г.Алматы*

Резюме. Проведено исследование состояния эндотелиальной функции сосудов у 107 шахтеров в возрасте от 21 до 55 лет, средний возраст составил $37,2 \pm 0,9$ лет, стаж работы в подземных условиях – $13,2 \pm 0,8$ лет. Среди обследованных было 56 здоровых шахтеров и 51 больной артериальной гипертензией. Контрольную группу составили 18 рабочих, не работающих в подземных условиях, средний возраст – $34,6 \pm 2,2$ лет. Функциональное состояние эндотелия оценивали путем неинвазивного измерения диаметра плечевой артерии в ответ на эндотелий-зависимый (реактивная гиперемия) и эндотелий-независимый (нитроглицерин) стимулы.

Выявлено снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, концентрации метаболитов оксида азота и повышение эндотелина-1 как у здоровых шахтеров, так и больных артериальной гипертензией, свидетельствующие о развитии дисфункции эндотелия. Изучение функционального состояния эндотелия сосудов в зависимости от типа ремоделирования показало более значимые его изменения при концентрической и эксцентрической гипертрофии левого желудочка.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, функциональное состояние эндотелия, эндотелий-зависимая вазодилатация.

Abstract. The condition of the vessels endothelial function was investigated in 107 miners aged from 21 to 55 years, their mean age made up $37,2 \pm 0,9$ years, the experience of work in underground conditions - $13,2 \pm 0,8$ years. Among examined persons there were 56 healthy miners and 51 patients with arterial hypertension. Control group was composed of 18 workers who were not working in underground conditions, their mean age was $34,6 \pm 2,2$ years. Functional state of endothelium was estimated by noninvasive measurement of brachial artery diameter in response to endothelium-dependent (reactive hyperemia) and endothelium-independent (nitroglycerin) stimuli.

The decrease of endothelium-dependent vasodilatation and nitrogen oxide metabolites concentration, the increase of endotheline-1 were revealed in both healthy miners and patients with arterial hypertension, thus testifying to endothelium dysfunction development. The study of the functional state of vessels endothelium depending on the type of remodelling showed its more significant changes in concentric and excentric hypertrophy of the left ventricle.

Исследование функционального состояния эндотелия сосудов привлекает пристальное внимание как один из ключевых аспектов формирования и развития многих заболеваний. Вместе с тем, вопросы

эндотелиальной дисфункции у работающих в различных отраслях промышленности изучены недостаточно. В отдельных работах показано развитие дисфункции эндотелия при воздействии вибрационного фактора и вибрационной болезни [2, 6, 7]. Нарушенная эндотелий-зависимая вазодилатация эпикардиальных сосудов, способствующая миокардиальной ишемии даже при отсутствии атероскле-

Адрес для корреспонденции: 100000, Казахстан, г. Караганда, ул. Бухар Жырау, 92-631, д.тел. +7 (3212) 724919, e-mail: karabaevvarzh@mail.ru. - Карабаева Р.Ж.

ротического поражения коронарных сосудов отмечена при воздействии умственного и физического стресса [1]. Выраженные нарушения функционального состояния эндотелия сосудов выявлены у работающих в условиях Крайнего Севера, которые наиболее часто наблюдались у больных АГ с длительным стажем проживания в данном регионе [3]. Однако авторы связывают полученные результаты со специфическими свойствами климата на Крайнем Севере.

Проведенное нами эпидемиологическое исследование показало высокую распространенность артериальной гипертензии (АГ) у шахтеров шахт Карагандинского угольного бассейна. Полученные данные позволили определить производственно обусловленный характер АГ у работников угольной промышленности.

В связи с этим, целью нашего исследования явилось изучение функционального состояния эндотелия сосудов у здоровых и больных АГ шахтеров.

Методы

Обследовано 107 шахтеров в возрасте от 21 до 55 лет, средний возраст составил $37,2 \pm 0,9$ лет, стаж работы в подземных условиях – $13,2 \pm 0,8$ лет. Среди обследованных было 56 здоровых шахтеров (1-я группа), 51 больной АГ (2-я группа). Контрольную группу составили 18 рабочих, не работающих в подземных условиях (3-я группа). Средний возраст в этой группе был – $34,6 \pm 2,2$ лет. По показателям АД 1-я и 3-я группы были сопоставимы и достоверно отличались от 2-й группы. Так, САД в группе здоровых подземных рабочих составил $122,7 \pm 0,92$ мм. рт. ст., ДАД – $80,9 \pm 0,85$ мм. рт. ст., в группе здоровых наземных рабочих – $117 \pm 2,6$ мм. рт. ст. и $74 \pm 1,63$ мм. рт. ст., в группе шахтеров с АГ – $151,2 \pm 2,41$ мм. рт. ст. и $99,7 \pm 1,29$ мм. рт. ст. ($p < 0,001$) соответственно.

Функцию эндотелия оценивали путем неинвазивного измерения диаметра плечевой артерии (ПА) в ответ на эндотелий-зависимый (реактивная гиперемия) и эндотелий-независимый (нитроглицерин) стимулы на ап-

парате В-К Medical Pro Focus 2202 (Дания) по методике D. Gelermajer и соавт. [8].

Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) определяли по формуле:

$$\text{ЭЗВД} = [(D_{\text{пр}} - D_{\text{исх}}) / D_{\text{исх}}] \times 100 (\%),$$

где D – диаметр сосуда.

Напряжение сдвига на эндотелий (τ) вычисляли по формуле:

$$\phi = 4\eta V/D,$$

где η – вязкость крови (в среднем $0,05$ ПЗ); V – скорость кровотока в артерии; D – диаметр [11, 12]. На основании показателей диаметра ПА и напряжения сдвига определяли коэффициент чувствительности ПА к напряжению сдвига:

$$K = (\Delta D / D_{\text{исх}}) / (\Delta \tau / \tau_{\text{исх}}).$$

Концентрацию метаболитов оксида азота в сыворотке крови определяли методом Голикова П.П. (2000) в модификации Кулкыбаева Г.А. и соавт. (2002), эндотелина-1 иммуноферментным анализом (ELISA) на многофункциональном анализаторе Victor³.

Эхокардиографическое исследование проведено на аппарате ALOKA SSD-500. Типы геометрии левого желудочка выделяли в соответствии с классификацией A. Ganau и соавт. [9].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Различия между изучаемыми параметрами признавали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование ПА показало, что исходные показатели диаметра, линейной скорости кровотока и напряжения сдвига на эндотелий были сопоставимы в группах (таблица 1).

В контрольной группе здоровых наземных рабочих как в ответ на стимуляцию реактивной гиперемией, так и на прием нитроглицерина отмечался достоверный прирост диаметра ПА, в среднем до $0,47 \pm 0,01$ см и $0,48 \pm 0,02$ см ($p < 0,001$) соответственно. Линейная скорость кровотока достоверно не изменялась при воздействии стимулов. У всех

рабочих этой группы величина потокзависимой дилатации ПА была выше 10% и составила в среднем $17,0 \pm 2,47\%$. Изменений эндотелий-независимой вазодилатации также отмечено не было ($27,13 \pm 3,19\%$). Группа здоровых шахтеров была сопоставима с контрольной по изучаемым показателям. Так, в пробе с реактивной гиперемией у лиц 1-й группы был отмечен достоверный прирост диаметра ПА ($0,47 \pm 0,01$, $p < 0,001$), при статистически незначимом увеличении линейной скорости кровотока. Величина индуцированной потоком дилатации ПА была несколько ниже, чем в 3-й группе, но недостоверно и составила в среднем $15,76 \pm 1,36\%$. Необходимо отметить, что у 20 % лиц этой группы величина потокзависимой дилатации ПА была ниже 10%. В ответ на стимуляцию нитроглицерином наблюдался адекватный прирост диаметра ПА, показатель ЭНЗВД был $24,2 \pm 1,96\%$.

У шахтеров, страдающих АГ, эндотелий-независимая вазодилатация также была не нарушена, отмечался достаточный прирост диаметра ПА при приеме нитроглицерина, а среднее значение ЭНЗВД составило $21,36 \pm 1,52\%$. Однако потокзависимая вазодилатация в этой группе, составившая $10,4 \pm 1,07\%$, была значительно ниже по сравнению, как с контрольной группой, так и группой клинически здоровых

шахтеров. У 41% шахтеров с АГ имели место низкие значения ЭЗВД.

Анализ изменений напряжения сдвига на эндотелий показал следующее. Чувствительность ПА к напряжению сдвига, а, значит, и способность к вазодилатации была наибольшей в контрольной группе. В группе здоровых шахтеров этот показатель имел тенденцию к снижению, а у шахтеров с АГ достоверно ниже, чем в 3-й группе.

В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции изучалось содержание метаболитов оксида азота (NO) и эндотелина-1 в сыворотке крови. Уровень метаболитов NO составил в контрольной группе $1,47 \pm 0,4$ мкмоль/мл и находился в пределах допустимых значений. В группах шахтеров, как здоровых, так и больных АГ, наблюдалось достоверное уменьшение содержания метаболитов NO. Так, в 1-й группе этот показатель составил $0,64 \pm 0,6$ мкмоль/мл ($p < 0,001$), во 2-й группе $0,53 \pm 0,07$ мкмоль/мл ($p < 0,001$). Средний уровень концентрации эндотелина-1 также находился в диапазоне нормальных значений и составил $0,24 \pm 0,06$ фмоль/мл. В группах подземных рабочих уровень этого показателя был выше. В группе здоровых шахтеров уровень эндотелина-1 был достоверно более высоким и составил $0,5 \pm 0,15$ фмоль/мл. У больных АГ происходит снижение его уровня, который

Таблица 1

Результаты исследования ПА в группах

Показатель	1 группа (n=56)	2 группа (n=51)	3 группа (n=18)	P
Д исх, см	$0,41 \pm 0,01$	$0,42 \pm 0,01$	$0,4 \pm 0,01$	НД
ЛСК исх, см/сек	$25,30 \pm 0,71$	$24,28 \pm 0,86$	$24,71 \pm 2,5$	НД
τ исх, дин/см ²	$12,26 \pm 0,36$	$11,68 \pm 0,43$	$12,38 \pm 0,43$	НД
Д рг, см	$0,47 \pm 0,01^{***}$	$0,46 \pm 0,01^{***}$	$0,47 \pm 0,01^{***}$	НД
ЛСК рг, см/сек	$28,79 \pm 0,98$	$26,6 \pm 1,15$	$25,9 \pm 1,21$	НД
τ рг, дин/см ²	$12,49 \pm 0,53^{***}$	$13,03 \pm 0,51$	$12,85 \pm 2,63$	$p_{1-2} < 0,05$
К рг	$0,96 \pm 0,15$	$0,62 \pm 0,07$	$1,24 \pm 1,02$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ЭЗВД, %	$15,76 \pm 1,36$	$10,4 \pm 1,07$	$17,0 \pm 2,47$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$
Д нтг, см	$0,50 \pm 0,01^{***}$	$0,50 \pm 0,01^{***}$	$0,48 \pm 0,02^{***}$	НД
ЛСК нтг, см/сек	$24,18 \pm 0,93$	$22,16 \pm 0,69$	$23,59 \pm 2,8$	НД

Примечание: * - достоверность отличий в сравнении с исходными данными, *** - $p < 0,001$.

Таблица 2

Функциональное состояние эндотелия сосудов в группах при разных типах ремоделирования

Тип	группа	τ исх, дин/см ²	τ рг, дин/см ²	К рг	ЭЗВД	NO, мкмоль/мл	Э-1, фмоль/мл
I	1	12,05±0,4	12,8±0,6	1,1±0,2	17,7±1,32	0,67±0,1	0,51±0,08
	2	11,65±0,6	11,8±0,7	0,86±0,1**	12,3±1,46**	0,47±0,08	0,4±0,06
II	1	13,5±0,4	14,2±0,6	0,5±0,3	8,6±2,17#	0,66±0,31	0,52±0,14
III	2	10,5±0,8	10,8±1,4	0,42±0,1	7,72±2,4	0,69±0,27	0,19±0,03

Примечание: * - достоверность различий между 1-й и 2-й группами, # - между подгруппами I и II типа внутри 1-й группы.

становится сопоставимым со значением в контрольной группе (0,31±0,04 фмоль/мл), что расценено нами как прогрессирование изменений функционального состояния эндотелия сосудов и развитие стадии метаболического истощения.

Анализ структурно-функциональных изменений сердца и распределение на типы ремоделирования левого желудочка показал следующее. В 1-й группе 44 шахтера имели нормальную геометрию левого желудочка, 11- концентрическое ремоделирование, 1 – эксцентрическую ГЛЖ. Во 2-й группе у 26 больных АГ были диагностированы нормальная эхо-анатомия сердца, у 4 - концентрическое ремоделирование, у 5 - эксцентрическая ГЛЖ, у 16 – концентрическая ГЛЖ. Показатели, характеризующие функциональное состояние эндотелия сосудов, в зависимости от типов ремоделирования, представлены в таблице 2. Анализ данных в подгруппах с концентрическим ремоделированием и эксцентрической ГЛЖ среди шахтеров с АГ был некорректен ввиду малого числа лиц в этих подгруппах.

Оценка полученных результатов показала, что наибольшие значения индуцированной потоком дилатации в группах наблюдались при нормальной геометрии левого желудочка, средние показатели которой находились в пределах нормальных величин. Несмотря на это, при сравнительном анализе было отмечено, что в группе шахтеров с АГ показатель ЭЗВД и коэффициент чувствительности ПА к напряжению сдвига были достоверно ниже, чем у здоровых рабочих, что указывает на сни-

жение способности к вазодилатации при воздействии стимула. Этот тип ремоделирования характеризовался значительным снижением концентрации метаболитов NO и повышением эндотелина-1.

При II типе (концентрическое ремоделирование), согласно полученным данным, наблюдалось формирование эндотелиальной дисфункции, о чем свидетельствуют достоверно более низкие значения ЭЗВД, сопровождающиеся снижением чувствительности ПА к напряжению сдвига по сравнению с показателями при I типе. Уровень биохимических маркеров у здоровых шахтеров со II типом геометрии был сопоставим с показателями у лиц с нормальной эхо-анатомией.

Наиболее неблагоприятным с точки зрения развития дисфункции эндотелия был III тип ремоделирования (концентрическая гипертрофия левого желудочка). Для этого типа были характерны наименьшие значения потокзависимой дилатации ПА. При этом, были отмечены достаточно низкие значения как концентрации метаболитов NO, так и эндотелина-1.

Таким образом, полученные нами результаты позволили оценить функциональное состояние эндотелия сосудов у шахтеров. Эндотелиальная дисфункция имела место как у шахтеров, страдающих АГ, так и клинически здоровых рабочих. Многочисленными исследованиями последних лет показано развитие дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии, в частности при АГ. В ряде работ было продемонстрировано развитие эндотелиальной дисфункции у здоровых лиц

с такими факторами риска сердечно-сосудистой патологии, как отягощенная наследственность, курение, дислипотеидемии [4, 5]. Согласно полученным нами данным, у здоровых шахтеров имеет место снижение эндотелийзависимой вазодилатации, указывающей на формирование эндотелиальной дисфункции. Эти данные были подтверждены значительным снижением концентрации метаболитов NO при достаточно высоком уровне вазоконстриктора эндотелина-1.

Сравнительный анализ изучаемых показателей в группах здоровых подземных и наземных рабочих выявил изменение функционального состояния эндотелия сосудов у шахтеров, что, с учетом полученных нами ранее эпидемиологических данных, делает возможным предположение о влиянии неблагоприятных производственных факторов на развитие дисфункции эндотелия у данного контингента работающих.

Необходимо также отметить взаимосвязь структурно-функциональной перестройки сердца и функции эндотелия как у здоровых, так и больных АГ шахтеров, к наиболее неблагоприятным в прогностическом плане типам ремоделирования отнести концентрическое ремоделирование и концентрическую гипертрофию левого желудочка.

Литература

1. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // Международный мед. журнал. – 2001. – № 3. – С. 202-209.
2. Диагностика сосудистых нарушений при вибрационной болезни на основе изучения лейкоцитарно-эндотелиальных механизмов / О. Н. Герасименко [и др.] // Мед. труда и пром. экология. – 2005. – № 10. – С. 21-26.
3. Ермакова, Т.К. Эндотелиальная функция у больных артериальной гипертензией на Крайнем Севере / Т.К. Ермакова, Л. В. Саламатина, А. А. Буганов // Кардиология. – 2006. – № 12. – С. 38.
4. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью / И.А. Ковалев [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 1. – С. 39-43.
5. Эндотелийзависимые вазомоторные реакции и их неинвазивная оценка с использованием функциональных проб у лиц с факторами риска развития атеросклероза / Г.И. Марцинкевич [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 12. – С. 56-58.
6. Влияние локальной вибрации на развитие ишемической болезни сердца у шахтеров Юга Кузбасса / С.Н. Филимонов [и др.] // Клин. медицина. – 2002. – № 11. – С. 34-37.
7. Шпагина, Л.А. Эндотелиопатия в генезе вибрационной болезни / Л. А. Шпагина, О.Н. Герасименко, З. К. Чачибая // Профессия и здоровье: мат. V Всерос. конгр. – М., 2006. – С. 689-691.
8. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.
9. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19. – P. 1550-1558.

Поступила 15.06.2007 г.

Принята в печать 28.08.2007 г.

© ЖУРОВА О.Н., 2007

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ЖУРОВА О.Н.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. С целью изучения особенностей вегетативной регуляции сердечного ритма у больных АГ I и II степени мужского пола в зависимости от функции эндотелия выполнен анализ вариабельности сердечного ритма, зарегистрированного в ходе суточного мониторирования ЭКГ. Вариабельность сердечного ритма оценивалась по временным и частотным показателям, зарегистрированным в течение суток и на 5 минутных ночных отрезках. Выявлено достоверное снижение показателей вариабельности сердечного ритма в группах больных АГ I и II степени с дисфункцией эндотелия. У больных АГ I степени с дисфункцией эндотелия обнаружено повышение активности симпатических влияний на фоне снижения парасимпатических модуляций вегетативной нервной системы. У больных АГ II степени с дисфункцией эндотелия выявлено возрастание нейрогуморальной регуляции при снижении активности автономного контура регуляции, а также нарушение барорефлекторных влияний в ночные часы при сохраненной активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в целом за сутки. Выявлены достоверные ассоциации нарушения вазодилатирующей функции эндотелия с НИПД, СНСС, L/H, ЧСС и ЦЭК. Полученные данные дают возможность выделения этой группы больных для индивидуализированного назначения медикаментозной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, вегетативная нервная система, вариабельность сердечного ритма.

Abstract. To the study peculiarities of heart rate variability regulation in patients with arterial hypertension of I and II degree (males) with the dysfunction of endothelium the analysis of heart rate variability recorded in the process of daily electrocardiogram monitoring was performed. Heart rate variability (HRV) was estimated according to the frequency and spectral values recorded within 24 hours and 5- minutes night intervals. The reliable reduction of HRV values in the group of patients with arterial hypertension (I and II degree) and endothelial dysfunction was detected. In patients with arterial hypertension (I degree) with endothelial dysfunction the elevation of activity of sympathetic effects on the background of the reduction of parasympathetic modulation of autonomic nervous system was observed. In patients with arterial hypertension (II degree) with endothelial dysfunction the increase of neurohumoral regulation in the reduction of activity of autonomic contour of regulation as well as the changes of baroreflexory influences at night time in the preservation of the activity of sympathetic and parasympathetic parts of autonomic nervous system totally within 24 hours were detected. The reliable associations of the changes of endothelial vasodilation function with NIADP, DRNSP, L/H, HRC and CEC were detected. The received data enable the separation of this patients group for individual administration of medicamentous therapy.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра терапии №1 ФПК и ПК, тел. р. 36-53-70. - Журова О.Н.

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) рассматривается как мультифакторное заболевание, на развитие которого влияют многочисленные факторы генетические, психологические, факторы внешней среды. Большое значение на формирование АГ оказывают и нейрогормональные механизмы: вегетативная нервная система (ВНС), ренин-ангиотензиновая система, нарушение функции эндотелия.

Роль ВНС в патогенезе эссенциальной АГ в настоящее время вызывает огромный интерес и является важной областью изучения данного заболевания [1].

В процессе формирования АГ, особенно на начальных этапах, отмечается развитие дисбаланса регуляторных влияний ВНС, который проявляется, как правило, повышением тонуса симпатического и снижением тонуса парасимпатического отделов ВНС [5,6,7]. Последние исследования подтверждают наличие гиперактивации симпатического отдела ВНС у больных АГ как на уровне симпатических центров головного мозга, так и на мышечном уровне [8]. Значение симпатических влияний на поздних стадиях АГ недостаточно изучено. Однако в литературе имеется достаточное количество работ, в которых приоритетное значение отдается снижению активности парасимпатического отдела нервной системы ВНС у больных АГ [14,15,24].

Одним из пусковых механизмов развития АГ является дисфункция эндотелия (ДЭ) [9]. ДЭ и АГ тесно связаны друг с другом, способствуя развитию порочного круга, при котором, с одной стороны, ДЭ способствует повышению и стабилизации артериального давления (АД), а с другой стороны, повышенное АД вызывает грубые нарушения в функционировании эндотелия. При этом основными патогенетическими процессами являются повышение активности эндотелиального ангиотензинпревращающего фермента, сопровождающееся увеличением синтеза ангиотензина-II и ускорением распада брадикинина; активация процессов перекисного окисления; подавление экспрессии/инактивация эндотелиальной NO - синтазы и снижение синтеза NO [20] и фактора гиперполяризации; увели-

чение уровня эндотелина-1, обладающего собственным вазоконстрикторным и пролиферативным действием [21].

Цель исследования: изучить особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у больных АГ I и II степени мужского пола в зависимости от функции эндотелия.

Методы

Исследование было проведено на 104 мужчинах. По уровню клинического АД они были разделены на 3 группы. Первую группу контроля составили 26 здоровых пациентов (средний возраст - $44,7 \pm 0,37$ лет), вторую группу – 45 больных АГ I степени (средний возраст – $46,8 \pm 0,21$ лет, $p_1 > 0,05$), третью группу – 33 больных АГ II степени (средний возраст – $53,5 \pm 0,2$ лет, $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$).

Степень АГ и группа риска пациентов определялись при клиническом их обследовании согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ (1999).

Всем пациентам проводилось стандартное анкетирование по вопросам ВОЗ для выявления сердечно-сосудистых факторов риска, антропометрические измерения, общеклиническое обследование.

Суточное мониторирование АД регистрировалось аппаратом «ГМ2421» (Япония). Вычислялись среднесуточные показатели САД и ДАД, АДср, НИПС, НИПД, СНСС, СНСД, САД и ДАД в дневные и ночные часы [23].

Суточное мониторирование сердечного ритма и ритмокардиографическое исследование осуществлялось с помощью аппаратно-программного комплекса «ASTROCARD» (Россия). Среднесуточные, дневные и ночные показатели ЧСС оценивались по данным суточного мониторирования ЭКГ. Расчет показателей ВРС (анализ параметров временной и частотной областей спектра (SDNN, TotP, ULF, VLF, LFn, LF, HFn, HF, L/H, %vlf, %LF, %HF, IC, SNCA, ПОВА, ПОСА) производился после автоматического исключения артефактов и аритмий за сутки и 5-минутные ночные интервалы [1].

Функциональное состояние эндотелия исследовали методом веноокклюзионной пле-

тизмодграфии по изменению пульсового кровотока в сосудах предплечья после проведения пробы с реактивной гиперемией. Измерение пульсового кровотока проводили до и через 60 секунд после проведения пробы (эндотелийзависимая вазодилатация, % ЭЗВД) [17]. Пробу проводили по разработанному стандартному протоколу утром, натощак, после 10-минутного отдыха в горизонтальном положении. Критерием отнесения больного к группе с ДЭ был прирост пульсового кровотока менее 16%.

Подсчет циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови проводили по модифицированному методу J. Hladovec [22].

Обработку полученных данных проводили по общепринятым критериям вариаци-

онной статистики с использованием пакета программ EXSEL, STATISTIC 6.0 и SPSS.

Результаты

Выявлены достоверные различия у больных АГ I и II степени в сравнении с группой контроля в среднесуточных показателях САД, ДАД, АДср, НИПС, НИПД и СНСС. Исследуемые группы также достоверно отличались по САД, ДАД в дневные и ночные часы. Уровень ЧСС за сутки в группе АГ I степени имел тенденцию к повышению, а в ночные часы был достоверно выше в сравнении с группой контроля, в то время как в группе больных АГ II степени этой тенденции не наблюдалось (таблица 1).

Таблица 1

Среднесуточные гемодинамические показатели в изучаемых группах

Показатель	Контроль М±m	АГ I степени М± m	p	АГ II степени М± m	p
САДс, мм.рт.ст	120,6±0,3	133,1±0,1	P ₁ < 0,01	152,7±0,3	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,01
ДАДс, мм.рт.ст	76,4±0,2	84,3±0,1	P ₁ < 0,01	96,9±0,2	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,01
АД ср, мм.рт.ст	91,0±0,2	99,6±0,1	P ₁ < 0,01	114,4±0,2	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,01
ЧССс, уд/мин	69,6±0,3	73,1±0,2	P ₁ < 0,1	71,9±0,3	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
САДд, мм.рт.ст	123,8±0,3	136,0±0,2	P ₁ < 0,01	152,6±0,6	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,01
ДАДд, мм.рт.ст	78,4±0,2	85,4±0,1	P ₁ < 0,01	97,7±0,2	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,01
ЧССд, уд/мин	77,0±0,3	81,0±0,5	P ₁ > 0,05	80,8±0,4	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
САДн, мм.рт.ст	109,4±0,3	123,1±0,2	P ₁ < 0,01	142,0±0,4	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,01
ДАДн, мм.рт.ст	68,6±0,2	76,7±0,1	P ₁ < 0,01	88,4±0,3	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,01
ЧССн, уд/мин	60,4±0,2	66,3±0,3	P ₁ < 0,01	63,7±0,4	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
НИПС, мм	0,9±0,2	4,6±0,07	P ₁ < 0,01	20,8±0,3	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,01
НИПД, мм	0,5±0,04	2,7±0,04	P ₁ < 0,01	11,2±0,2	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,01
СНСС, %	11,2±0,02	7,7±0,1	P ₁ < 0,05	8,0±0,2	P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05
СНСД, %	11,5±0,2	8,9±0,2	P ₁ > 0,05	9,1±0,2	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05

Примечание: P₁– достоверность различий с группой контроля

P₂ – достоверность различий с АГ I степени.

При сравнительной оценке временных суточных показателей ВСР выявлено достоверное снижение SDNN в группе больных АГ I и II степени. Эти изменения указывают на снижение всех влияний со стороны вегетативной нервной системы, что также подтверждается и частотными параметрами (таблица 2). При анализе частотных параметров в группе АГ I степени выявлено достоверное снижение TotP и ULF и тенденция к снижению LF, а в группе АГ II степени выявлено достоверное снижение TotP, ULF, LF и тенденцию

к снижению VLF. Вместе с тем, между группами АГ I и II степени выявлены достоверные различия в параметрах L/H, а также тенденция к повышению LFn и снижению HFn и ПОВА которые, по-видимому, могут указывать на повышение активности симпатического отдела ВНС и снижение активности парасимпатического отдела ВНС при АГ I степени, однако они достоверно не отличались от группы контроля.

В связи с высокой лабильностью сердечного ритма в дневные часы представляется

Таблица 2

**Сравнительная оценка временных и частотных показателей ВСР за сутки
в исследуемых группах АГ I и II степени**

Показатель	Контроль M±m	АГ I степени M± m	p	АГ II степени M± m	p
SDNN, мс	156,6±1,3	133,3±0,7	P ₁ < 0,01	135±0,98	P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05
TotP, мс ²	25663,8±460,6	18720±184,0	P ₁ < 0,01	20050±273,49	P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05
ULF, мс ²	21829±391,7	15652±163,2	P ₁ < 0,01	17144±243,5	P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05
VLF, мс ²	2215,9±49,3	1890,6±18,7	P ₁ > 0,05	1695,1±33,6	P ₁ < 0,1 P ₂ > 0,05
LFn, н.е.	73,7±0,3	74,5±0,2	P ₁ > 0,05	69,7±0,3	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,1
LF, мс ²	1166,7±34,2	836,6±13,2	P ₁ < 0,1	692±18,3	P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,05
HFn, н.е.	26,2±0,3	25,2±0,2	P ₁ > 0,05	29,8±0,3	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,1
HF, мс ²	453,3±18,0	305,9±6,6	P ₁ > 0,05	360±13,1	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
L/H	3,3±0,06	3,6±0,04	P ₁ > 0,05	2,8±0,05	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
%vlf	8,9±0,1	10,1±0,07	P ₁ > 0,05	9,0±0,1	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
%LF	4,1±0,06	4,7±0,05	P ₁ > 0,05	4,0±0,09	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
%HF	1,6±0,04	1,6±0,03	P ₁ > 0,05	1,9±0,07	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
IC	1,6±0,03	1,87±0,02	P ₁ > 0,05	2,01±0,01	P ₁ < 0,1 P ₂ >0,05
ПОВА	12,0±0,2	9,4±0,1	P ₁ < 0,1	14,1±0,3	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,1
SNCA	0,5±0,01	0,44±0,005	P ₁ > 0,05	0,4±0,01	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
ПОСА	38,2±0,5	38,3±0,3	P ₁ > 0,05	32,0±0,4	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,1

Примечание: P₁– достоверность различий с группой контроля

P₂ – достоверность различий с АГ I степени.

целесообразным проводить анализ показателей ВСП и в ночные 5-минутные отрезки. Для этих целей был выбран 5-минутный интервал в 2 часа ночи.

При анализе временных и частотных параметров ВСП 5-минутного отрезка в ночные часы в группе АГ I степени, как и по данным суточного анализа, выявлено снижение SDNN, TotP и его составляющих LF, HF. Вместе с тем в группе АГ I степени отмечено достоверное снижение HFn и %HF, повышение LFn, L/H и ПОСА, что указывает на недостаточное снижение активности симпатического отдела ВНС и недостаточное повышение

активности парасимпатического отдела ВНС у этой группы больных в ночные часы в сравнении с группой контроля (таблица 3). В группе АГ II степени, несмотря на то, что достоверного снижения SDNN и TotP не выявлено, однако имеется достоверное снижение мощности LF и тенденция к снижению HF спектра. Выявлено достоверное снижение %HF и тенденция к снижению %LF, повышение %VLF в общей мощности спектра, что может указывать в целом на усиление нейрогормональных влияний на ритм сердца на фоне снижения активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Эти изменения

Таблица 3

Сравнительная оценка частотных показателей ВСП за 5-минутный ночной интервал в группах АГ I и II степени

Показатель	Контроль M±m	АГ I степени M± m	p	АГ II степени M± m	p
SDNN, мс	66,2±1,4	50,4±0,6	P ₁ < 0,05	58,0±0,2	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
TotP, мс ²	4418,6±113,2	3044,7±73,3	P ₁ < 0,05	3330,2±50,7	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
VLF, мс ²	2128±71,9	1801±62,3	P ₁ > 0,05	2194±38,9	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
LFn, н.е.	62,1±0,6	71,4±0,6	P ₁ < 0,05	67,3±0,4	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
LF, мс ²	1159±27,6	838,2±21,9	P ₁ < 0,05	744±16,4	P ₁ < 0,05 P ₂ >0,05
HFn, н.е.	37,7±0,6	27,8±0,6	P ₁ < 0,05	32,5±0,4	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
HF, мс ²	1099±65,8	396±16,9	P ₁ < 0,05	450±11,4	P ₁ < 0,1 P ₂ >0,05
L/H	2,1±0,06	3,6±0,09	P ₁ < 0,01	2,5±0,04	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
%vlf	47,4±0,7	51,3±0,5	P ₁ > 0,05	62,4±0,4	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,01
%LF	29,5±0,4	31,6±0,4	P ₁ > 0,05	24,4±0,3	P ₁ < 0,1 P ₂ < 0,01
%HF	23,1±0,6	14,0±0,3	P ₁ < 0,01	12,8±0,2	P ₁ < 0,05 P ₂ >0,05
IC	1,2±0,05	1,4±0,02	P ₁ > 0,05	2,3±0,01	P ₁ < 0,05 P ₂ >0,05
SNCA	0,9±0,03	0,6±0,01	P ₁ > 0,05	0,4±0,01	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05
ПОВА	18,7±0,3	13,2±0,3	P ₁ > 0,05	13,1±0,2	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
ПОСА	37,5±0,5	47,22±0,7	P ₁ < 0,05	24,3±0,4	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05

Примечание: P₁— достоверность различий с группой контроля

P₂ — достоверность различий с АГ I степени.

Таблица 4

Сравнительная оценка гемодинамических параметров у больных АГ I и II степени с ДЭ и без ДЭ.

Показатель	Контроль М± m	АГ I степени				АГ II степени			
		ДЭ М± m	p	Без ДЭ М± m	p	ДЭ М± m	p	Без ДЭ М± m	p
САД, мм.рт.ст	120,6±0,3	133,4±0,4	P ₁ < 0,01	134,2±0,2	P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,05	154,2±0,5	P ₁ < 0,01	150,2±0,4	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
ДАД, мм.рт.ст	76,4±0,2	84,1±0,3	P ₁ < 0,01	84,6±0,2	P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,05	100,1±0,4	P ₁ < 0,01	97,3±0,3	P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,05
АД ср, мм.рт.ст	91,0±0,2	99,2±0,3	P ₁ < 0,01	99,6±0,2 4	P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,05	118,7±0,4	P ₁ < 0,01	110,6±0,4	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,05
НИПС, мм	0,9±0,2	6,2±0,4	P ₁ < 0,01	4,6±0,1	P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,05	24,9±0,7	P ₁ < 0,01	15,9±0,4	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,05
НИПД, мм	0,5±0,04	3,5±0,3	P ₁ < 0,05	2,9±0,08	P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,05	13,5±0,3	P ₁ < 0,01	9,3±0,3	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,1
СНСС, %	11,2±0,02	6,0±0,6	P ₁ < 0,05	8,7±0,1	P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,05	5,8±0,38	P ₁ < 0,05	9,7±0,3	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
СНСД, %	11,5±0,2	6,3±0,7	P ₁ < 0,1	10,5±0,2	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05	7,9±0,3	P ₁ > 0,05	9,5±0,4	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
ЧСС, уд/мин	69,6±0,3	75,3±0,5	P ₁ < 0,05	71,5±0,3	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,1	72,8±0,6	P ₁ > 0,05	68,8±0,4	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05

Примечание: P₁ – достоверность различий с группой контроля.

P₂ – достоверность различий внутри группы.

подтверждаются также снижением ПОСА и повышением IC. Снижение показателя SNCA в группе АГ II степени указывает на нарушение барорефлекса. Группы АГ I и II степени достоверно различались по показателям L/H, %VLF, %LF, SNCA и ПОСА, что подтверждают вышеприведенные данные.

В результате проведения веноокклюзионной плетизмографии установлено, что в группе больных АГ I и II степени отмечается снижение прироста пульсового кровотока в предплечье в ответ на пробу с реактивной гиперемией. В группе контроля прирост пуль-

сового кровотока составил $29,8 \pm 1,8\%$, в отличие от группы больных АГ I степени $24,0 \pm 3,8\%$ ($p > 0,05$) и АГ II $17,8 \pm 4,3\%$ ($p < 0,01$). Интересно отметить, что не у всех больных АГ I и II степени выявлялось нарушение вазодилатирующей активности сосудов. Так, у 61% больных АГ I степени и у 33 % больных АГ II степени реакция сосудов на кратковременную ишемию оставалась в норме.

Установлено достоверное повышение количества ЦЭК у больных АГ I и II степени в сравнении с группой контроля. Так, количество ЦЭК в группе контроля составило $26,1 \pm 1,6$

кл/100мкл, в группе больных АГ I степени - $36,9 \pm 2,9$ кл/100мкл ($p < 0,05$), а в группе больных АГ II степени - $49,5 \pm 17,8$ кл/100мкл ($p < 0,01$).

Больные АГ I и II степени в зависимости от нарушения сосудодвигательной функции сосудов предплечья были разделены на группы с сохраненной функцией эндотелия (АГ без ДЭ) и нарушением функции эндотелия (АГ с ДЭ). В группе контроля нарушений сосудодвигательной функции выявлено не было.

Внутри групп больных АГ I степени с ДЭ и без ДЭ не имелось достоверных различий в среднесуточных показателях САД, ДАД, АДср, НИПС, НИПД и СНСС, которые были достоверно выше по сравнению с группой контроля. Группа АГ II степени с ДЭ имела достоверно выше показатели АДср, НИПС и тенденцию к повышению НИПД в сравнении с группой АГ II степени без ДЭ и с группой контроля (таблица 4).

Среднесуточная ЧСС в группе больных АГ I степени с ДЭ достоверно превышала этот показатель группы контроля и имела тенденцию к повышению в сравнении с группой без ДЭ. В группе АГ II степени с ДЭ достоверных отличий ЧСС в сравнении с группой контроля и группой без ДЭ выявлено не было.

Была проведена сравнительная оценка как суточных показателей ВРС, так и за 5-минутный ночной интервал в группах АГ I степени с ДЭ и без ДЭ и АГ II степени с ДЭ и без ДЭ.

При анализе суточных показателей ВРС в группе больных АГ I степени с ДЭ отмечается снижение показателя SDNN в сравнении с группой контроля и с группой АГ I степени без ДЭ. В этой группе выявлено и существенное снижение TotP и его составляющих ULF, VLF, LF и HF, что указывает на выраженное снижение влияний со стороны ВНС в этой группе. В то же время в группе АГ I степени с ДЭ выявлено достоверное снижение HFn, %HF и повышение LFn и L/H при неизменном процентном вкладе LF в общей мощности спектра, что указывает на абсолютное и относительное снижение активности парасимпатического отдела ВНС на фоне повыше-

ния активности симпатического отдела ВНС, что подтверждается снижением ПОВА. Что касается группы больных с АГ I степени без ДЭ, то у них выявлена только тенденция к снижению SDNN, TotP и ULF, что может указывать на сохранение вегетативной регуляции сердечного ритма. Группы АГ I степени с ДЭ в сравнении с группой без ДЭ имели достоверные различия в TotP, VLF, HF, LF, HFn, L/H, %HF, ПОВА, которые подтверждают вышеприведенные данные и предоставляют возможность выделения этой группы для дальнейшего индивидуализированного назначения медикаментозной терапии (таблица 5).

При изучении ночного 5-минутного участка были получены результаты, которые указывают на достоверное снижение ВРС у больных АГ I степени с ДЭ (SDNN, TotP, LF, HF). У них выявлено также снижение HFn, %HF, ПОВА и повышение L/H, LF, Lf и ПОСА, что еще раз подтверждает вывод о повышении активности симпатического отдела ВНС на фоне относительного и абсолютного снижения активности парасимпатического отдела ВНС в этой группе. В группе больных АГ I степени без ДЭ выявлена лишь тенденция к снижению HF, %HF и повышению отношения L/H и ПОСА. Группа АГ I степени с ДЭ в сравнении с группой без ДЭ имела достоверное снижение HF, HFn, %HF и ПОВА, что подтверждают вышеприведенные данные о снижении активности парасимпатического отдела ВНС (таблица 6).

В группе АГ II с ДЭ выявлено достоверное снижение SDNN, абсолютных значений общего спектра и его составляющих: TP, ULF, VLF и LF, что подтверждает снижение общего тонуса ВНС. Следует отметить отсутствие достоверных различий в показателях ВРС, отражающих тонус как парасимпатического отдела ВНС (HF, HFn, %HF, L/H), так и симпатического отдела ВНС (LF, LF, %LF, L/H). Это указывает на смещение симпато-вагального баланса в сторону повышения парасимпатических влияний при снижении симпатических модуляций. В группе АГ II степени без ДЭ выявлено достоверное снижение LF, %LF и ПОСА, что дает возможность констатировать

Таблица 5

**Сравнительная оценка временных и частотных показателей ВСР за сутки
в исследуемых группах АГ I степени с ДЭ и без ДЭ**

Показатель	Контроль M±m	АГ I степени M±m			
		ДЭ M±m	P	Без ДЭ M±m	P
SDNN, мс	156,6±1,3	134,1±1,8	P ₁ < 0,05	135,2±0,822	P ₁ < 0,1 P ₂ > 0,05
TotP, мс ²	25663,8±460,6	16030,5±414,7	P ₁ < 0,01	21179,4±237,9	P ₁ < 0,1 P ₂ < 0,05
ULF, мс ²	21829±391,7	13644±372,7	P ₁ < 0,01	17346±205,3	P ₁ < 0,1 P ₂ < 0,1
VLF, мс ²	2215,9±49,3	1434,4±40,4	P ₁ < 0,01	2362,4±28,5	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
LFn, н.е.	73,742±0,3	78,7±0,4	P ₁ < 0,05	71,9±0,3	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
LF, мс ²	1166,7±34,2	718,2±34,8	P ₁ < 0,05	1045,7±18,7	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,1
HF _n , н.е.	26,1±0,3	21,2±0,4	P ₁ < 0,05	27,7±0,3	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
HF, мс ²	453,3±18,0	207,4±5,7	P ₁ < 0,05	420,7±11,1	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
L/H	3,3±0,06	4,5±0,1	P ₁ < 0,05	3,1±0,05	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
%vlf	8,9±0,1	9,1±0,2	P ₁ > 0,05	10,7±0,1	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
%LF	4,1±0,06	4,8±0,1	P ₁ > 0,05	4,5±0,05	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
%HF	1,6±0,04	1,0±0,03	P ₁ < 0,05	2,0±0,04	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,01
IC	1,6±0,01	1,8±0,04	P ₁ > 0,05	1,9±0,02	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
ПОВА	12,0±0,2	7,4±0,1	P ₁ < 0,05	11,0±0,1	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,01
SNCA	0,5±0,01	0,48±0,013	P ₁ > 0,05	0,43±0,005	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
ПОСА	39,7±0,5	42,2±1,083	P ₁ > 0,05	36,4±0,342	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05

Примечание: P₁ – достоверность различий с группой контроля

P₂ – достоверность различий с АГ I степени с ДЭ.

более низкий уровень активности симпатического отдела ВНС в этой группе.

Достоверные различия в группах АГ II степени с ДЭ и без ДЭ, выявленные в показателях TP, ULF, %LF, ПОВА и ПОСА, указывают на выраженное снижение регуляторных влияний со стороны ВНС при более высоком уровне активности симпатического отдела в группе АГ II степени с ДЭ (таблица 7).

Анализ ночного 5-минутного участка у больных АГ II степени с ДЭ выявил досто-

верное снижение TotP, LF, HF, %HF, IC, ПОСА, ПОВА, SNCA, тенденцию к снижению %LF и IC и повышение %VLF в общем спектре, что, вероятно, говорит о снижении как абсолютной, так и относительной активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС, и преобладании нейрогуморальных механизмов регуляции сердечного ритма с нарушением барорефлекторных влияний. В группе АГ II степени без ДЭ выявлено достоверное снижение только HF и SNCA. Достоверные раз-

Таблица 6

**Сравнительная оценка частотных показателей ВСР за 5-ти минутный участок
в исследуемых группах АГ I степени с ДЭ и без ДЭ**

Показатель	Контроль M±m	АГ I степени M±m			
		ДЭ M±m	P	Без ДЭ M±m	P
SDNN, мс	66,2±1,4	49,3±0,9	P ₁ < 0,05	51,2±0,2	P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05
TotP, мс ²	4418,6±113,2	2536,8±86,6	P ₁ < 0,05	3368,7±80,8	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
VLF, мс ²	2128±71,9	1545±75,38	P ₁ > 0,05	1965±66,4	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
LFn, н.е.	62,03±0,6	75,9±0,5	P ₁ < 0,01	68,5±0,6	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,1
LF, мс ²	1159±27,6	743,3±20,8	P ₁ < 0,05	897,4±25,23	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
HF _n , н.е.	37,7±0,6	23±0,54	P ₁ < 0,05	31,1±0,6	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
HF, мс ²	1099±65,8	222±6,1	P ₁ < 0, 05	505±19,8	P ₁ < 0,1 P ₂ < 0,01
L/H	2,08±0,06	4,3±0,12	P ₁ < 0,01	3,2±0,09	P ₁ < 0,1 P ₂ < 0,1
%vlf	47,4±0,7	54,8±0,6	P ₁ > 0,05	50,8±0,5	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
%LF	29,5±0,4	34,2±0,6	P ₁ > 0,05	31,7±0,4	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
%HF	23,1±0,6	10,6±0,3	P ₁ < 0,05	16,9±0,4	P ₁ < 0,1 P ₂ < 0,05
IC	1,2±0,05	1,7±0,05	P ₁ < 0,05	1,6±0,05	P ₁ < 0,1 P ₂ > 0,05
SNCA	0,9±0,03	0,60±0,01	P ₁ < 0,1	0,67±0,01	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
ПОВА	18,7±0,3	10,03±0,2	P ₁ < 0, 05	15,3±0,4	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
ПОСА	37,5±0,5	50,7±1,02	P ₁ < 0, 05	45,05±0,7	P ₁ < 0,1 P ₂ > 0,05

Примечание: P₁ – достоверность различий с группой контроля

P₂ – достоверность различий с АГ I степени с ДЭ.

личия в изучаемых группах имели показатели %LF, %VLF, ПОВА и ПОСА. Выявленное более выраженное снижение активности симпатического отдела ВНС в ночные часы, вероятно, связано с преобладанием нейрогуморальной регуляции в это время (таблица 8).

Результаты построения логит-модели

Построить модель нарушения вазодилатирующей функции эндотелия у больных АГ с достаточными характеристиками специфичности и чувствительности удалось при использовании параметров суточного монито-

рования АД (НИПД и СНСС), параметра ВСР (L/H), ЧСС и ЦЭК (таблица 9).

Обсуждение

В настоящее время имеется достаточное количество исследований по изучению состояния эндотелия [3, 9], функционального состояния регуляторных систем и прежде всего вегетативной нервной системы [8] у больных АГ. Ответ что является первичным, а что вторичным в развитии АГ, очевидно, будет получен

Таблица 7

**Сравнительная оценка временных и частотных показателей ВСР за сутки
в исследуемых группах АГ II степени с ДЭ и без ДЭ**

Показатель	Контроль M±m	АГ II степени M±m			
		ДЭ M±m	p	Без ДЭ M±m	p
SDNN, мс	156,6±1,3	133±1,6	P ₁ < 0,01	144±1,79	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
TotP, мс ²	25663,8±460,6	16139±267,5	P ₁ < 0,01	21903±440,5	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
ULF, мс ²	21829±391,7	14332±314,1	P ₁ < 0,01	19392±412,9	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
VLF, мс ²	2215,9±49,3	1559±51,8	P ₁ < 0,05	1897±61,6	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
LFn, н.е.	73,7±0,3	70,2±0,6	P ₁ > 0,05	70,6±0,6	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
LF, мс ²	1166,7±34,2	732,6±30,1	P ₁ < 0,05	580,6±15,3	P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05
HFn, н.е.	26,1±0,3	29,4±0,7	P ₁ > 0,05	29,1±0,6	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
HF, мс ²	453,3±18,0	369±22,9	P ₁ > 0,05	291±11,8	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
L/H	3,3±0,06	2,97±0,09	P ₁ > 0,05	2,7±0,08	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
%vlf	8,9±0,1	8,9±0,1	P ₁ > 0,05	8,04±0,1	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
%LF	4,1±0,06	4,5±0,1	P ₁ > 0,05	2,8±0,09	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05
%HF	1,6±0,04	2,05±0,1	P ₁ > 0,05	1,41±0,08	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
IC	1,6±0,01	1,93±0,05	P ₁ > 0,05	2,1±0,04	P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05
POBA	12,0±0,2	13,7±0,6	P ₁ < 0,1	10,3±0,3	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
SNCA	0,5±0,01	0,4±0,01	P ₁ > 0,05	0,32±0,006	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05
ПОСА	39,7±0,5	37,4±0,8	P ₁ > 0,05	27,5±0,5	P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,05

Примечание: P₁ – достоверность различий с группой контроля

P₂ – достоверность различий с АГ II степени с ДЭ.

при проведении длительных проспективных исследований среди лиц с нормальным АД. Однако и изучению взаимосвязи состояния эндотелия и вариабельности сердечного ритма не уделяется достаточного внимания, хотя вопросы о состоянии регуляторных систем перешли уже в сферу клинического интереса и стали важной областью научных исследований [5].

Частота и ритмичность сердечных сокращений в значительной степени находятся

под воздействием вегетативной нервной системы [25] и могут рассматриваться как ранний прогностический фактор отклонений в регуляторных системах, предшествующих гемодинамическим и метаболическим нарушениям при развитии многих заболеваний сердечно-сосудистой системы [12]. В многочисленных эпидемиологических исследованиях было показано, что возрастание ЧСС приводит к возрастанию сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2].

Таблица 8

**Сравнительная оценка частотных показателей ВСР за 5-минутный участок
в исследуемых группах АГ II степени с ДЭ и без ДЭ**

Показатель	Контроль M±m	АГ II степени M±m			
		ДЭ M±m	p	Без ДЭ M±m	p
SDNN, мс	66,2±1,4	58,0±0,7	P ₁ < 0,1	59,2±0,9	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
TotP, мс ²	4418,6±113,2	2965,6±83,5	P ₁ <0,05	3660±113,5	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
VLF, мс ²	2128±71,9	2248±58,7	P ₁ > 0,05	2119±96,1	P ₁ > 0,05 P ₂ >0,05
LFn, н.е.	62,03±0,6	68,5±0,7	P ₁ < 0,1	63,7±1,0	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
LF, мс ²	1159±27,6	629±27,9	P ₁ <0,05	900,2±32,8	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
HF _n , н.е.	37,7±0,6	31,2±0,7	P ₁ > 0,05	36,1±0,9	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
HF, мс ²	1099±65,8	444±21	P ₁ <0,05	458,3±21,9	P ₁ <0,05 P ₂ > 0,05
L/H	2,08±0,06	2,4±0,08	P ₁ > 0,05	2,5±0,07	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
%vlf	47,4±0,7	68,7±0,6	P ₁ <0,01	53,7±1,0	P ₁ <0,1 P ₂ <0,05
%LF	29,5±0,4	19,0±0,5	P ₁ <0,1	31,8±0,7	P ₁ > 0,05 P ₂ <0,05
%HF	23,1±0,6	11,7±0,5	P ₁ <0,05	14,3±0,5	P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
IC	1,2±0,05	2,4±0,09	P ₁ <0,01	1,4±0,06	P ₁ > 0,05 P ₂ <0,05
SNCA	0,9±0,03	0,4±0,01	P ₁ <0,05	0,4±0,02	P ₁ <0,05 P ₂ > 0,05
ПОВА	18,7±0,3	10,3±0,2	P ₁ <0,05	16,9±0,5	P ₁ > 0,05 P ₂ <0,05
ПОАС	37,5±0,5	17,2±0,4	P ₁ <0,05	33,9±1,01	P ₁ > 0,05 P ₂ <0,05

Примечание: P₁ – достоверность различий с группой контроля

P₂ – достоверность различий с АГ II степени с ДЭ.

Полученные нами данные о тенденции к повышению ЧСС у больных АГ I степени и ее достоверное повышение в группе с ДЭ свидетельствует о дисбалансе вегетативной регуляции с преобладанием, по-видимому, симпатического влияния на начальных стадиях формирования АГ, прежде всего у лиц с ДЭ. В то же время более низкие уровни ЧСС у больных АГ II степени, возможно, свидетельствуют об изменении в регуляции сердечного ритма и включении других регуляторных систем.

Несмотря на то, что физиологическая интерпретация параметров ВСР до сих пор вызывает дискуссии [1], изучение только такого интегрального параметра как ЧСС не дает полного представления о функциональном состоянии регуляторных систем и поэтому в последнее время все чаще используются параметры ВСР [7, 8, 13].

Преобладает точка зрения, согласно которой мощность спектра LF свидетельствует о выраженности симпатического влияния, прежде всего через регуляцию сосудистого

Таблица 9

**Логит-модель зависимости нарушения вазодилатирующей функции эндотелия
от параметров суточного мониторингирования АД (НИПД и СНСС),
соотношения L/H, ЧСС и ЦЭК**

Показатель	beta±SE	p
B ₀	-8,628±2,504	0,001
НИПД	0,129±0,063	0,039
СНСС	-0,103±0,046	0,026
L/H	0,404±0,173	0,019
ЧСС	0,067±0,031	0,033
ЦЭК	0,054±0,027	0,044

Примечание: B₀ – регрессионный коэффициент; НИПД- нормированный индекс площади ДАД; СНСС – степень ночного снижения САД; ЦЭК- циркулирующие эндотелиальные клетки.

Параметры логит-модели: $\chi^2 = 36,7$ p < 0,0001. Наиболее значимыми показателями явились L/H, СНСС, ЧСС. Специфичность модели составила 87,6%, чувствительность - 60,6%.

тонуса вазомоторного центра продолговатого мозга, мощность спектра HF характеризует активность блуждающего нерва, а мощность спектра VLF обусловлена состоянием нейрогуморального (прежде всего гипоталамических структур) и метаболического уровней регуляции [1].

Непосредственное снижение показателей ВСР, а также нарушение взаимосвязи влияний симпатического и парасимпатического отделов ВНС повышают риск сердечно-сосудистых осложнений [18].

Вышеприведенные нами данные указывают на снижение абсолютных значений TP, HF, LF, VLF у больных АГ. Наиболее выраженными эти изменения были в группах больных АГ с ДЭ, что указывает на более неблагоприятное течение АГ у данной категории больных [13].

Выявленное достоверное снижение HF_н, %HF и повышение LF_н и L/H при неизменном процентном вкладе %LF в общей мощности спектра говорит об абсолютном и относительное снижение активности парасимпатического отдела ВНС на фоне повышения активности симпатического отдела ВНС, которое также наиболее выражено в группе АГ I степени с ДЭ.

В современной литературе стали появляться работы, в которых уделяется большое внимание не только повышению активности симпатического отдела ВНС у больных АГ, но и снижению активности парасимпатического

отдела ВНС в патогенезе АГ. Так, в работах Liao D.P. и соавт. отмечено, что уменьшение парасимпатической активности ассоциируется с повышением риска развития АГ [25, 14]. Имеются данные и о повышении смертности с утратой вагусного влияния на сердце [15].

Особое внимание следует уделить тому факту, что у больных АГ II степени с ДЭ тонус симпатки (LF, LF_н, %LF, LF/HF) снижается и становится близким к показателям группы контроля. Повышение %VLF и IC указывает на возрастающее влияние нейрогуморальной регуляции и прежде всего, по-видимому, ренин-ангиотензиновой системы [16], которой придается большое значение в формировании нарушений вазодилатирующей функции эндотелия [9, 20]. При этом нами впервые выявлены достоверные ассоциации нарушения вазодилатирующей функции эндотелия не только с гемодинамическими параметрами, но и с ЧСС и параметрами variability ритма сердца.

Обнаруженные нами более выраженные изменения параметров ВСР, которые зависят от состояния эндотелия, а не от уровня артериального давления, дают основание для разработки индивидуализированного подхода к лечению больного АГ с учетом степени АГ, функционального состояния эндотелия и вегетативной регуляции сердечного ритма.

Заключение

1. У больных АГ I степени с дисфункцией эндотелия наблюдается более высокий уро-

вень ЧСС, который составил $75,3 \pm 0,5$ уд/мин ($P < 0,05$) в отличие от контрольной группы и АГ I без ДЭ ($69,6 \pm 0,3$ уд/мин и $71,5 \pm 0,3$ уд/мин, соответственно), в то время как у лиц с АГ II степени достоверных изменений выявлено не было, что указывает на более высокий уровень симпатической активности у лиц АГ I степени с ДЭ.

2. АГ I и II степени с дисфункцией эндотелия сопровождается снижением SDNN, а также общей мощности спектра (TotP) и ее составляющих ULF, LF и HF, менее выраженным в ночные часы и особенно у больных АГ II степени, что в целом говорит о снижении вариабельности сердечного ритма.

3. У больных АГ I степени с дисфункцией эндотелия выявлено повышение LFn ($P < 0,05$) и L/H ($P < 0,05$) при снижении HFn ($P < 0,05$), %HF ($P < 0,05$) и ПОВА ($P < 0,05$), а в ночные часы повышение ПОСА ($P < 0,05$) и IC ($P < 0,05$), что может указывать на повышение активности симпатического отдела ВНС на фоне снижения активности парасимпатического отдела ВНС.

4. У больных АГ II степени с дисфункцией эндотелия в ночные часы выявлено повышение %vlf ($P < 0,05$), IC ($P < 0,05$) и снижение %HF ($P < 0,05$), ПОВА ($P < 0,05$), ПОСА ($P < 0,05$) и SNCA ($P < 0,05$) при отсутствии достоверных изменений в течение суток, что может указывать на возрастание нейрогуморального способа регуляции при снижении активности автономного контура регуляции и нарушении барорефлекторных влияний, прежде всего, в ночные часы при сохраненной симпатической и парасимпатической активности отделов ВНС в течение суток.

5. У больных АГ I и II степени выявлены по данным многофакторного анализа достоверные ассоциации нарушения вазодилатирующей функции эндотелия с гемодинамическими параметрами (НИПД, $P < 0,05$, СНСС, $P < 0,05$), параметрами ВСР (L/H $P < 0,05$), ЧСС ($P < 0,05$) и ЦЭК ($P < 0,05$).

Литература

1. Task force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and

- Electrophysiology // *Europ Heart J.* – 1996. – N 17. – P. 354-381.
2. Goldberg, R. J. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women / R. J. Goldberg, M. Larson, D. Levy // *Arch. Intern. – Med.* – 1996. – Vol. 156. P. 505-510. Kannel WB. Office assessment of coronary candidates and risk factor insights from the Framingham study // *J Hypertensio.* – 1991. – Vol.9. – Suppl. – P. 13-9.
3. . The angiotensin converting enzyme inhibitors fosinopril and enalapdl differ in their central nervous effects in humans / I. Derad [et al.] // *J. Hypertens.* – 1996. – Vol. 14, N. 11. – P. 1309-1315.
4. Julius, S. Early association of sympathetic overactivity, hypertension, insulinresistance, and coronary risk / S. Julius, T. Gudbrandsson // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1992. – Suppl. 8. – S40-8.
5. Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents / G. Noll [et al.] // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 866-869.
6. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings / E. A. Anderson [et al.] // *Hypertension.* – 1989. – Vol. 14. – P. 177-183.
7. Philipp, T. Sympathetic nervous system and blood-pressure control in essential hypertension. / T. Philipp, A. Distler, U. Cordes // *Lancet.* – 1978. – Vol. 2. – P. 959-963.
8. Grassi, G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 16. – P.1979-1987.
9. The pivotal role of endothelium in hypertension / S. Taddei [et al.] // *Medicographia. Issue.* – 1999. – Vol. 59, N 21. – Pt. 1. – P. 22-9.
10. Levy, M. N. Handbook of physiology / M. N. Levy, P. J. Martin // *Cardiovascular system* / ed. R. M. Berne. – The heart. Bethesda MD: American Physiological Society, 1979. – Vol. 1. – P. 581 – 620.
11. Ватанабе, А. Физиология и патофизиология сердца / А. Ватанабе, Дж. Линдемани; под ред. Н. Сперелакис. – М.: Медицина, 1990. – С. 124-168.
12. The angiotensin converting enzyme inhibitors fosinopril and enalapdl differ in their central nervous effects in humans / I. Derad [et al.] // *J. Hypertens.* – 1996. – Vol. 14, N. 11. – P. 1309-1315.
13. Кулюцин, А. В. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных эссенциальной артериальной гипертонией 1-2 ст. / А. В. Кулюцин, В. А. Буданова, Т. А. Климашевич // *Окружающая среда и здоровье: сборник статей III Всерос. науч.-практ. конф.* – Пенза: РИО ПГСХА, 2006. – С. 36-39.
14. Кирячков, Ю. Ю. Компьютерный анализ вариабельности сердечного ритма: методики, интерпретация, клиническое применение / Ю. Ю. Кирячков, Я. М. Хмелевский, Е. В. Воронцова // *Анестезиология и реаниматология.* – 2000. – № 2. – С. 56-62.

15. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction / M. M. Wolf [et al.] // *Med. J. Australia*. – 1978. – N 2. – P. 52-53.
16. Гогин, Е. Е. Гипертоническая болезнь / Е. Е. Гогин. – Москва, 1997. – 400 с
17. Measuring Forearm Blood Flow and Interpreting the Responses to Drugs and Mediators / B. Nigel [et al.] // *Hypertension*. – 1995. – Vol. 25. – P. 918-923.
18. Рябыкина, Г. В. Вариабельность ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соловьев. – М.: Изд-во «СтарКо», 1998. – 200 с.
19. Heart rate and blood pressure variability and their interaction in hypertension / G. Parati [et al.]; eds. M. Malik, A. J. Camm // *Heart rate variability*. – Armonk: Futura. – 1995. – P. 465-478.
20. Scholkens, B. A. ACE Inhibitors, Endotelial Function and Atherosclerosis / B. A. Scholkens, T. Unger // *Amsterdam Media Medica Publications*. – 1993. – March.
21. Comparison of the effect of endothelin on microvessels and macrovessels in Goldblatt II and deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats / M. N. de Carvalho [et al.] // *Hypertension*. – 1990. – Vol. 15, N 2. P. 168-171.
22. Hladovec, J. Circulating endothelial cell as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec // *Physiol. Bohemoslov.* – 1978. – Vol. 27. – P. 140-144.
23. Mancia, G. Clinical use of ambulatory blood pressure / G. Mancia // *Am. J. Hypert.* – 1989. – Vol. 2. – P. 505-545.
24. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension / D. Liao [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 1996. – Vol. 9. – P. 1147-1156.
25. Prognostic value of heart rate variability after myocardial infarction a comparison of different data processing methods / M. Malik [et al.] // *Med. Biol. Eng. Comput.* – 1989. – Vol. 27. – P. 603-11.

*Поступила 24.08.2007 г.
Принята в печать 28.08.2007 г.*



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА 1 БЕТА ПРИ СПОНДИЛОАРТРОПАТИЯХ

КУНДЕР Е.В. *, ЛИТВЯКОВ А.М. *, ЯНЧЕНКО В.В.***, ГЕНЕРАЛОВ И.И.** , ВОЛКОВА М.В.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

кафедра госпитальной терапии,*

*кафедра клинической микробиологии**,*

*кафедра аллергологии и клинической иммунологии****

Резюме. В статье изложены результаты исследования содержания интерлейкина 1 β в сыворотке крови и синовиальной жидкости у пациентов со спондилоартропатиями (псориатическим артритом, реактивными урогенными артритами, анкилозирующим спондилитом). Не установлено достоверных различий в сывороточных концентрациях интерлейкина 1 бета у пациентов со спондилоартропатиями и у здоровых лиц. Обнаружено превышение количества интерлейкина 1 бета в синовиальной жидкости по сравнению с его количеством в сыворотке крови у некоторых больных псориатическим артритом и реактивными урогенными артритами. Результаты позволяют сделать заключение о малой информативности использования определения интерлейкина 1 β в качестве диагностического критерия при данной патологии. Выявлены корреляции между содержанием интерлейкина 1 β и некоторыми клиническими, а также лабораторными признаками изучаемых заболеваний, позволяющие говорить об определенной патогенетической роли данного цитокина при псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите и реактивных артритах.

Ключевые слова: интерлейкин 1 в, спондилоартропатии, сыворотка крови, синовиальная жидкость.

Abstract. The results of serum and synovial fluid assessment of interleukin 1 β in patients with spondyloarthropathies (psoriatic arthritis, reactive arthritis and ankylosing spondylitis) are summarized in this article. The levels of interleukin 1 β in the sera of patients and healthy persons were comparable. We revealed high level of interleukin 1 beta in synovial fluid in some patients with psoriatic arthritis and reactive arthritis. We conclude that the assessment of serum interleukin 1 beta level is of minor diagnostic significance. Nevertheless, we revealed some correlations between interleukin 1 beta serum level and several clinical and laboratory findings of spondyloarthropathies that may confirm certain pathogenetic role of this cytokine in psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and reactive arthritis.

Интерлейкин 1 бета (IL-1 β) относится к провоспалительным цитокинам и участвует практически во всех этапах иммунного ответа. Он активирует антигенпредставляющие клетки и CD4 лимфоциты,

влияет на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток. Главными продуцентами IL-1 β в организме человека являются моноциты, а также активированные макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные, гладкомышечные клетки, фибробласты, Т- и В-лимфоциты, натуральные киллеры. Под действием IL-1 β происходит пролиферация эпителиальных клеток тимуса и

Адрес для корреспонденции: 10023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии. -Кундер Е.В.

усиливается синтез тимических гормонов. IL-1 β синтезируется в форме предшественника длиной 269 аминокислот. Предшественник IL-1 β не обладает биологической активностью, а становится активным в форме белка длиной 153 аминокислоты. Ингибиторами продукции IL-1 являются IL-4, IL-10, IL-12 ?[6].

Одним из важнейших биологических эффектов IL-1 β , имеющим значение для заболеваний костно-суставной системы, является его способность подавлять синтез остеопрогенных остеобластами и стромальными костными клетками, тем самым стимулируя образование остеокластов и вызывая резорбцию костной ткани [7].

Существуют разноречивые мнения о содержании IL-1 β в сыворотке крови и суставных тканях при спондилоартропатиях. Ряд исследователей утверждает, что экспрессия этого цитокина в синовиальной мембране при псориатическом артрите такая же высокая, как при ревматоидном артрите [5]. Установлено, что уровень IL-1 β в синовиальной жидкости больных псориатическим артритом с поздним началом заболевания (после 60 лет) выше, чем при развитии болезни в молодом возрасте (до 60 лет). Причем авторы указывают, что у пациентов с поздним началом псориатического артрита заболевание протекает тяжелее, а высокое содержание IL-1 β в непосредственном очаге воспаления ассоциируется с числом воспаленных суставов, скоростью эрозивного процесса, показателями активности воспаления (в частности СОЭ) [3]. При исследовании уровня продукции IL-1 β в мононуклеарными клетками периферической крови при анкилозирующем спондилите оказалось, что у пациентов с высокими значениями индекса BASDAI, используемого для оценки активности заболевания, содержание данного цитокина выше, чем у пациентов с минимальной активностью, что позволило сделать вывод о непосредственном участии IL-1 β в развитии воспаления при анкилозирующем спондилите [4]. Однако авторы другого исследования, посвященного изучению содержания IL-1 β при спондилоартропатиях, установили, что при этой патологии содержание IL-1 β в сы-

воротке крови не отличалось от значений в группе здоровых лиц. Исследователи указывают в то же время, что нормальные или умеренно повышенные уровни IL-1 β в сыворотке крови не исключают локальной роли данного цитокина в воспалительном процессе в суставах или других очагах патологического процесса, в частности в коже при псориатическом артрите [10].

Целью нашего исследования было изучение содержания IL-1 β в сыворотке крови и синовиальной жидкости у пациентов с различными спондилоартропатиями.

Методы

Рандомизированным методом отобрано и обследовано 70 пациентов со спондилоартропатиями (27 больных псориатическим артритом (ПА), 24 – реактивными урогенными артритами (РеА), 19 – анкилозирующим спондилитом (АС)). Принадлежность заболеваний к группе спондилоартропатий устанавливалась в соответствии с общими классификационными критериями спондилоартропатий Amor B. et al. [2]. Из всех обследованных лиц мужчин было 48 (68%), женщин – 22 (32%). Средний возраст всех пациентов составил 39,7 $\pm$ 1,5 лет.

Диагноз ПА выставлялся согласно критериям Mathies [9], а также согласно диагностическим критериям и критериям исключения ПА Института ревматологии РАМН (1989) [1]. Больные ПА были представлены 17 женщинами (62%) и 10 мужчинами (38%). Средний возраст в данной группе составил 46,6 $\pm$ 2,2 лет. Длительность кожного синдрома в данной группе равнялась 16,4 $\pm$ 1,2 года, суставного синдрома – 8,14 $\pm$ 0,9 лет. У 19 пациентов (70%) имелась псориатическая ониходистрофия, длительность поражения ногтей составила 6,63 $\pm$ 1,3 года. У всех пациентов производился подсчет индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI) и индекса тяжести поражения ногтей (ИТПН). Распространенный характер кожного псориаза имели 9 пациентов (33%), ограниченный – 13 (48%). Эритродермический псориаз установлен у 5 больных (18%), обыкновенный – у 8 (29%), обыкновен-

ный и интертригинозный – у 10 (37%). Стационарная стадия кожного синдрома была определена у 19 больных (70%), регрессирующая – у 4 (15%), стационарно-регрессирующая – у 4 (15%). Непрерывно рецидивирующее течение псориаза было характерно для 18 (66%), торпидное – для 9 пациентов (34%). Псориатический полиартрит установлен в 22 (81%) случаях, олигоартрит – в 5 (18%), сакроилеит – в 8 (29%), спондилит – у 21 (78%) пациента. Внутрисуставной остеолит выявлен у 4 больных (14%). Активность заболевания 1 степени определена у 9 больных (33%), 2 – у 12 (45%), 3 – у 6 человек (22%). Рентгенологическая 1 стадия установлена у 3 пациентов (11%), 2 – у 14 (52%), 3 – у 7 (27%) и 4 – у 3 человек (10%). Недостаточность функции суставов 1 степени выявлена у 17 (62%), 2 – у 10 пациентов (38%). Продолжительность лечения кожного псориаза у обследованных больных равнялась $12,74 \pm 2,1$ года, лечение суставного синдрома проводилось в среднем в течение $4,96 \pm 1,1$ года, причем базисные средства применялись только у 16 пациентов (59%), продолжительность базисной терапии составила в среднем $4,56 \pm 1,7$ года, в то время как длительность приема нестероидных противовоспалительных препаратов была равной $6,54 \pm 0,9$ года.

Группа больных РеА состояла из 19 мужчин (79%) и 5 женщин (21%). Средний возраст пациентов данной группы был равен $29,8 \pm 2,1$ лет. Длительность болезни в данной группе пациентов составила $2,88 \pm 1,1$ лет, а продолжительность лечения – $0,63 \pm 0,12$ лет. Наличие у больных триггерной урогенитальной инфекции было доказано двумя методами, один из которых – полимеразная цепная реакция (ПЦР). У 16 больных выявлена изолированная хламидийная инфекция (*Chlamidia trachomatis*), у 2 – хламидийная и уреоплазменная инфекции, у 4 пациентов – хламидийная инфекция и трихомониаз, у 2 – уреоплазменная инфекция.

Диагноз АС верифицировался в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями 1984 г. [11] и критериями, предложенными Европейской группой по изуче-

нию спондилоартритов [8]. Все больные АС были представлены мужчинами (100%), средний возраст которых составил $42,73 \pm 2,3$ года. Длительность болезни в данной группе равнялась $10,55 \pm 1,67$ лет. Центральную форму заболевания имели 11 человек (57%), ризомелическую – 6 (31%), периферическую – 2 (12%). Активность 1 степени (по уровню скорости оседания эритроцитов) имели 3 пациента (15%), 2 – 13 (70%), 3 – 3 (15%). Все пациенты имели индекс BASDAI более 40, что соответствует высокой активности воспалительного процесса. Средняя величина BASDAI равнялась $63,1 \pm 1,3$. Рентгенологическая 2 стадия заболевания диагностирована у 6 больных (31%), 3 – у 5 (27%), 4 – у 8 (42%). Лечение пациентов проводилось в среднем в течение $6,25 \pm 1,7$ лет. Базисное лечение сульфасалазином получали 8 из 19 пациентов (42%), продолжительность базисного лечения составила в среднем $2,52 \pm 0,97$ года.

Контрольной группой послужили 30 здоровых лиц – доноров Витебской областной станции переливания крови, из которых мужчин было 21 (72%), женщин – 9 (28%). Средний возраст доноров составил $37,6 \pm 1,38$ лет.

Материалом для исследования явились образцы сыворотки крови больных и здоровых лиц, образцы синовиальной жидкости из коленных суставов больных с синовитами, в которых проводилось количественное определение интерлейкина 1 бета методом твердофазного иммуноферментного анализа. Использовали тест-системы на основе моноклональных антител производства ООО «Цитокин» (Россия) согласно инструкции по применению набора.

Результаты и обсуждение

Сывороточная концентрация интерлейкина 1 бета у всех обследованных больных спондилоартропатиями достоверно не отличалась ($p > 0,05$) от содержания данного цитокина в сыворотке крови здоровых лиц и составила $118,8 \text{ пг/мл} \pm 23,48$; $n=70$ по сравнению с $90,06 \text{ пг/мл} \pm 17,78$; $n=30$. Содержание ИЛ-1 бета у больных ПА, АС и РеА также достовер-

но не отличалось ($p > 0,05$) от контрольных значений и равнялось $135,3 \text{ пг/мл} \pm 38,04$; $n=27$, $104,4 \text{ пг/мл} \pm 49,4$; $n=19$, а также $108,5 \text{ пг/мл} \pm 39,7$; $n=24$ соответственно.

Проведен корреляционный анализ сывороточной концентрации интерлейкина 1 бета с клиническими и лабораторными проявлениями спондилоартропатий. Результаты исследования приведены в таблице.

Среднее значение ИЛ 1-бета в синовиальной жидкости от больных спондилоартропатиями составило $148,8 \text{ пк/мл} \pm 73,37$; $n=6$, в то время как средний уровень данного цитокина в сыворотке крови больных с синовитами, у которых проводилась оценка содержания ИЛ 1-бета в синовиальной жидкости, был равен $135,1 \text{ пк/мл} \pm 53,2$; $n=6$. Различие данных величин было статистически недостоверным. Корреляции между уровнями ИЛ 1-бета в сыворотке крови и синовиальной жидкости выявлено не было.

Отсутствие достоверных различий содержания ИЛ-1 β в сыворотке крови обследованных пациентов и здоровых лиц, а также среди различных групп пациентов со спондилоартропатиями указывает на низкую информативность использования определения

ИЛ-1 β в качестве диагностического критерия при данной патологии.

Однако необходимо учитывать, что содержание многих цитокинов, в том числе и ИЛ-1 β в системной циркуляции непостоянно и не отражает динамики цитокинового ответа в непосредственных очагах воспалительного процесса. В связи с этим более значимо определение содержания цитокинов в секретах, биологических жидкостях, биоптатах. Несмотря на отсутствие в нашем исследовании достоверных различий между содержанием ИЛ-1 в сыворотке крови и синовиальной жидкости у одних и тех же больных, у некоторых пациентов (в частности с РеА) уровень данного цитокина превышал сывороточные значения в 3 и более раз, что подтверждает повышенную экспрессию ИЛ-1 β в непосредственном очаге воспаления в суставе.

Кроме того, определение концентрации в сыворотке или в синовиальной жидкости при спондилоартропатиях лишь одного цитокина не позволяет сделать заключение о состоянии цитокинового статуса в целом. При данной патологии наблюдаются разнообразные изменения профиля про- и противовоспалительных цитокинов, которые образуют регуляторную

Таблица

Результаты корреляционного анализа уровней ИЛ-1 бета и клинико-лабораторных проявлений спондилоартропатий

Коррелирующие признаки	Показатели корреляции		
	Коэффициент корреляции, r	Уровень значимости, p	Число наблюдений, n
Результаты корреляционного анализа при псориатическом артрите			
Уровень ИЛ-1 бета в сыворотке крови и PASI	0,84	0,0007	12
Уровень ИЛ-1 бета в сыворотке крови и количество Т-лимфоцитов	0,59	0,0436	12
Уровень ИЛ-1 бета в сыворотке крови и количество Т-хелперов	0,5	0,001	12
Уровень ИЛ-1 бета в сыворотке крови и рентгенологическая стадия артрита	0,47	0,037	20
Результаты корреляционного анализа при анкилозирующем спондилите			
Уровень ИЛ-1 бета в сыворотке крови и количество Т-супрессоров	-0,89	0,0187	6
Результаты корреляционного анализа при реактивных артритах			
Уровень ИЛ-1 бета в сыворотке крови и степень функциональной недостаточности суставов	-0,87	0,0001	24

сеть и, оказывая плеiotропное действие, участвуют в патогенетических механизмах этих заболеваний.

Тем не менее, учитывая достоверные корреляции содержания IL-1 β и некоторых клинических, а также лабораторных признаков изучаемых заболеваний, можно говорить об определенной патогенетической роли данного цитокина при псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите и реактивных артритах. Корреляция уровня IL-1 β и величины индекса PASI подтверждает гиперэкспрессию данного цитокина в очагах кожного псориаза, а ассоциация с рентгенологической стадией артрита подтверждает участие IL-1 β в деструктивных процессах в суставах. Отрицательная корреляция IL-1 β с функциональной недостаточностью суставов при реактивных артритах можно объяснить большей экспрессией изучаемого цитокина на ранних стадиях артрита. Корреляция IL-1 β с показателями иммунограммы (количеством Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров) свидетельствует о взаимосвязи иммунопатологических нарушений и экспрессии провоспалительных цитокинов при спондилоартропатиях.

Заключение

1. Сывороточные концентрации IL-1 β у обследованных больных спондилоартропатиями и у здоровых лиц достоверно ($p > 0,05$) не различаются ($118,8 \text{ пг/мл} \pm 23,48$; $n=70$ по сравнению с $90,06 \text{ пг/мл} \pm 17,78$; $n=30$), что свидетельствует о низкой информативности использования определения IL-1 β в качестве диагностического критерия спондилоартропатий.

2. Сывороточное содержание IL-1 β коррелирует с клиническими и лабораторными признаками изучаемых заболеваний, что подтверждает роль этого цитокина в патогенезе спондилоартропатий.

3. Повышенное содержание IL-1 β в синовиальной жидкости по сравнению с сыво-

роткой крови доказывает гиперэкспрессию данного цитокина в непосредственных очагах воспаления и является маркером прогрессии деструктивных процессов в суставах.

Литература

1. Агабабова, Э.Р. Разработка и апробация диагностических критериев псориатического артрита / Э.Р. Агабабова, В.В. Бадюкин, Ш. Эрдес // Тер. архив. – 1989. – № 12. – С. 117-121.
2. Amor, B. Les criteries de spondyloarthropathies de classification et/ou daide au diagnostic? / B. Amor, M. Dougados, V. Lestrat // Rev. Rheumatol. – 1995. – Vol. 62. – P. 11-16.
3. Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger onset disease / L. Punzi [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2000. – Vol. 59, № 3. – P. 235-239.
4. Cytokine production from peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis and their first-degree relatives / C. T. Chou [et al.] // Arch. Med. Res. – 2007. – Vol. 38, № 1. – P. 190-195.
5. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment / A.W. van Kuijk [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65, № 12. – P. 1551-1557.
6. Dinarello, C. Role of pro- and antiinflammatory cytokines during inflammation: experimental and clinical findings / C. Dinarello // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 1997. – Vol. 11, № 3. – P. 91-103.
7. Dinarello, C.A. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 antagonist / C.A. Dinarello // Rev. Immunol. – 1998. – Vol. 16, № 5-6. – P. 457-499.
8. Dougados, M. The European Spondyloarthropathy Study Group: preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy / M. Dougados, S. van der Linder, R. Juhlin // Arthritis Rheum. – 1991. – Vol. 34. – P. 1218-1227.
9. Mathies, H. Psoriatic arthritis / H. Mathies // Acta Med. Austriaca. – 1974. – Vol. 1. – P. 3-12.
10. Serum levels of interleukin 1-beta, tumor necrosis factor-alpha, soluble interleukin 2 receptor and soluble CD8 in seronegative spondylarthropathies / E. Toussiot [et al.] // Rheumatol. Int. – 1994. – Vol. 13, № 5. – P. 175-180.
11. van der Linder, S. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis / S. van der Linder, H.A. Valrenburg, A. Cats // Arthritis Rheum. – 1984. – Vol. 27. – P. 361.

Поступила 21.03.2007 г.

Принята в печать 28.08.2007 г.

© ЗАНЬКО Ю.В., РАДЕЦКАЯ Л.Е., 2007

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН С ПОСТГИСТЕРОВАРИОЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (ТРЁХЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ)

ЗАНЬКО Ю.В., РАДЕЦКАЯ Л.Е.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра акушерства и гинекологии*

Резюме. У каждой четвертой женщины менопауза наступает вследствие оперативного лечения патологии репродуктивной системы. При достижении 45-летнего возраста объём операции в 80% случаях и выше расширяется до билатеральной овариэктомии. Удаление яичников при этом вмешательстве достаточно часто носит профилактический характер, с целью исключения развития рака последних. Проведено изучение качества жизни с помощью методики NAIF и гормонального статуса у 104 женщин с синдромом постгистеровариоэктомии. Оперативное лечение в объёме экстирпации матки с придатками ведёт к улучшению качества жизни в течение первого года после операции. Но в дальнейшем происходит снижение качества жизни в среднем на $8,2 \pm 3,7\%$ в год за счет ухудшения физической подвижности, эмоционального состояния и сексуальной функции. Также было установлено, что ухудшение качества жизни сопровождается снижением трийодтиронина, ростом свободного тироксина при отсутствии снижения тиреотропного гормона, гиперинсулинемией, увеличением ИМТ при соотношении окружности талии к окружности бёдер более 0,8 в 83% случаев, росту артериальной гипертензии (63%), патологии мочевыводящих путей (68%) и опорно-двигательной системы, в частности переломов.

Ключевые слова: *качество жизни, гормональная регуляция, постгистеровариоэктомический синдром.*

Abstract. In every 4th woman menopause comes due to surgical treatment of reproductive system pathology. Since 45 years the operation extent widens to bilateral ovariectomy in more than 80% of cases. Ablation of ovaries during this intervention is frequently of prophylactic character in order to avoid the development of cancer of appropriate location. We have studied life quality and hormonal status in 104 women with posthysterovaryectomy syndrome using the NAIF method. Surgical intervention (in an extent of removal of uterus with appendages) led to the improvement of life quality for the 1st year after surgery. Nevertheless, further one could observe the decrease of life quality on average for $8,2 \pm 3,7\%$ per year because of impairment of physical activity, emotional state and sexual function. We also determined the decrease of life quality is accompanied by decline of triiodothyronine level, rise of free thyroxine in an absence of thyroid stimulating hormone level decrease, hyperinsulinaemia, increase of BMI with the ratio of waist to thigh circumferences more than 0,8 in 83% of cases, increase of hypertension (63%), pathology of urinary tract (68%) and musculoskeletal (locomotor) system, in particular – bone fractures.

Одним из наиболее важных направлений гуманистической медицины являются исследования в области качества жизни пациентов [2, 5, 9]. За последние годы

интерес ученых к понятию «качество жизни» значительно возрос [1, 5, 8]. Важность данного понятия отмечена во многих основополагающих медицинских документах, регулярно отражается в деятельности общественных организаций, обсуждается на национальных конференциях [1, 4, 5, 6, 8]. Оценка качества жизни ценна тем, что позволяет

Адрес для корреспонденции: 210041, г. Витебск, ул. Воинов-Интернационалистов, 12-2-115, тел. 80297178748, e-mail: zane-ur@yandex.ru. - Занько Ю.В.

взглянуть поверх болезни и симптомов. Показатель качества жизни помогает определить, каким образом болезнь влияет на человека, и найти соответствующие способы вмешательства [2, 4]. Терапевтическое воздействие, помимо ликвидации проявления болезни, должно вести к ликвидации всевозможных психосоциальных барьеров, которые пациенты воздвигли в результате адаптационных процессов в системе «человек-болезнь-врач» [7, 8]. Верификация этих барьеров и нахождение оптимальных путей их преодоления на фоне медикаментозной либо хирургической коррекции – это то, что непосредственно может быть решено с помощью мониторинга качества жизни [4, 5, 6, 8].

Цель данной работы - оценка влияния формирующегося постгистероовариоэктомического статуса на качество жизни, функцию эндокринных органов на протяжении 3 лет после операции.

Методы

Нами обследовано 104 женщины спустя 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев после экстирпации матки с придатками (1 группа). Их возраст на момент последнего обследования был $49,2 \pm 3,1$ года. В качестве контрольной группы было обследовано 30 женщин того же возраста ($48,7 \pm 4,6$ года), без патологии органов репродуктивной системы и выраженной экстрагенитальной патологии (2 группа). Качество жизни изучали с помощью методики NAIF (New Assessment and Information form to Measure Quality of Life. P.Y. Hugenholtz and R.A.M. Erdman, 1995) в модификации А.Л. Пушкарёва и Н.Г. Аринчиной [6]. Ценность NAIF заключается в том, что она позволяет быстро оценить изменения качества жизни по всем параметрам, рекомендованным ВОЗ [3, 6]. На основании анкеты, заполняемой пациентом, оцениваются уровни физической подвижности (ФП), эмоциональное состояние (ЭС), сексуальная функция (СФ), социальная функциональность (СоцФ), познавательная функция (ПФ), экономическое состояние (ЭС), а также интегральный показатель (ИП). У 69 женщин 1 группы и 21 женщины 2 группы определя-

лись концентрации в периферической крови трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4 своб), тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола (К), тестостерона (Т), эстрадиола (Е2), прогестерона (П), инсулина (Инс), методом радиоиммунологического анализа с помощью стандартных тест-систем Института биоорганической химии Национальной Академии наук Республики Беларусь.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0» для биологических исследований. Для сравнения не зависимых групп применялся U-критерий Манна-Уитни, метод Краскела-Уоллиса с использованием поправки Бонферрони, для зависимых групп – критерий Вилкоксона. При корреляционном анализе рассчитывали коэффициент корреляции R (по Спирману). Данные представлены в виде Me (медиана) и интерквартильного размаха с описанием значения 25-го и 75-го перцентилей.

Результаты и обсуждение

Данные, полученные в ходе изучения качества жизни пациенток и женщин контрольной группы, представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, ИП качества жизни женщин до операции находился на уровне 57; 53-62%, что ниже, чем в контрольной группе – 72; 68-79% ($p < 0,01$), и через 3 и 6 месяцев после операции достигал 69; 63-77% и 68; 62-81% соответственно. При сравнении ИП в контрольной группе с ИП через 3 и 6 месяцев после операции установлено их равенство. Также следует отметить, что через год не было отмечено существенного снижения ИП – 63; 60-71%, хотя он и был ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Из таблицы можно видеть, что на протяжении последующих двух лет наблюдения ИП установился на дооперационных значениях – 58; 54-68% через 2 года и 58; 43-62% через 3 года – и стал ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Динамика ИП качества жизни позволяет сделать вывод, что оперативное лечение в объёме экстирпации матки с придатками ведёт к улучшению качества жизни в течение только первого года пос-

Таблица 1

Динамика качества жизни у больных с постгистеровариоэктомическим синдромом

Показатели качества жизни	До операции	2-3 Месяца	6 месяцев	1 год	2 года	3 года	Контрольная группа
Интегральный показатель	57; * 53-62%	69; 63-77%	68; 62-81%	63; * 60-71%	58; * 54-68%	58; * 43-62%	72; 68-79%
Физическая подвижность	58; * 46-72%	74; 42-79%	74; 52-84%	63; 54-68%	53; * 48-62%	47; * 44-56%	74; 64-78%
Эмоциональное состояние	57; * 52-74%	71; 56-81%	68; * 60-83%	56; * 42-68%	64; * 48-76%	52; * 48-62%	83; 71-100%
Сексуальная функция	44; * 14-58%	50; * 44-58%	50; * 42-58%	50; * 42-58%	42; * 35-49%	37; * 14-49%	75; 68-93%
Социальная функция	53; * 40-62%	72; 64-78%	67; 62-73%	59; 54-71%	63; 55-78%	64; 56-80%	64; 60-82%
Экономическое состояние	71; * 58-84%	72; * 65-78%	71; * 63-80%	74; 68-84%	75; 69-93%	78; 72-86%	86; 74-100%
Познавательная функция	67; * 61-79%	74; 60-83%	78; 71-88%	75; 71-85%	72; 63-79%	73; 63-81%	71; 64-87%

* - достоверность по сравнению с контрольной группой.

ле операции. При дальнейшем же динамическом наблюдении фиксируется возврат уровня качества жизни на дооперационные значения.

Анализ ФП позволил установить увеличение последнего в течение первых 6 месяцев после операции по сравнению с дооперационным значением – 74; 64-78% и 58; 46-72% ($p < 0,05$). Прогрессирующее падение уровня ФП, начавшееся через год, имело отрицательный прирост – $8,2 \pm 3,7\%$ в год. ФП через год наблюдения составил 63; 54-68%, к концу второго года – 53; 48-62% ($p < 0,05$), к концу третьего года – 47; 44-56% ($p < 0,05$). При сравнении уровней ФП со значениями контрольной группы (74; 52-84%) выявлено отсутствие статистически значимых различий между пациентками на протяжении первого года наблюдения. Уровень ФП у женщин контрольной группы был выше в сравнении с дооперационными значениями и результатами, полученными через 2 и 3 года ($p < 0,05$). Факт восста-

новления уровня ФП в первый год после операции, вероятно, связан не только с удалением патологически изменённого органа, но и с ликвидацией имевшейся анемии. Однако последующее снижение уровня ФП свидетельствует о том, что уже через 2 и 3 года после удаления матки и яичников в организме женщины происходят явления, препятствующие нормальному обеспечению выполнения повседневных физических нагрузок и ограничивающие трудоспособность.

Установлено, что эмоциональное состояние было наиболее высоким у женщин группы контроля – 83; 71-100%. Различия в сравнении с женщинами, подвергшимися оперативному лечению, на всех этапах были статистически значимыми, при $p < 0,05$, $p < 0,01$. Уровень эмоционального состояния до операции (57; 52-74%), через 2 года (64; 48-76) и через 3 года (52; 48-62%), были ниже по сравнению с состоянием через 3 месяца (71; 56-81%) и 6

месяцев (68; 60-83%) после операции. Низкий уровень ЭС до операции можно связать с комплексом причин, основа которого – предоперационный стресс и достаточно утомительная процедура обследования, которая сама по себе из-за агрессивности многих методов (раздельное диагностическое выскабливание, колоноскопия) может явиться фактором, ухудшающим ЭС [5,7]. После периода улучшения ЭС через 2 и 6 месяцев следует постепенное снижение последнего к 3 году наблюдения, что может свидетельствовать о прогрессировании психологического дискомфорта у женщин, перенёвших удаление матки и яичников.

Анализ сексуальной функции позволяет констатировать улучшение её на протяжении всего первого года наблюдения (через 2-3 месяца – 54; 44-62%, через 6 месяцев – 50; 44-58%, через 1 год – 50; 42-58%) по сравнению с дооперационным уровнем – 44; 14-58% ($p<0,05$). Ухудшение сексуальной функции женщин на втором и третьем году после операции (42; 35-49% и 37%; 14-49%), вероятно, происходит вследствие проявления урогенитальных расстройств, характерных для гипопострогении, возникающей после операции, и согласуется со снижением ЭС. Фактором, также снижающим сексуальную функцию, вероятно, служит потеря женской самоидентификации, ассоциирующейся с удалённой маткой [4]. Более высокий уровень СФ в контрольной группе (75, 68-93%) по сравнению с женщинами после операции ($p<0,01$) отражает психологически стабильное состояние этой группы пациенток. Социальное функционирование у женщин 1 группы имеет всплеск активности через 3 месяца после операции, что, вероятно, связано с увеличением социальных контактов, относящихся к проявлению сопереживания и поддержки со стороны друзей и близких. Низкий уровень СоцФ до операции может быть связан с этапом подготовки к операции: искусственным ограничением общения в это время, переживаниями по поводу болезни, операции, исхода лечения и дальнейшей жизни. А отсутствие динамики в остальные периоды наблюдения может быть объяснено тем, что к этому возрасту у женщин устанавливается определенный социальный поведен-

ческий стереотип (семья, работа, хобби, отпуск), который значимо изменяется в основном только при смене социального статуса (выход на пенсию, инвалидность), либо ограничении поведения, связанным с возрастом (болезни, старческая немощь, смерти в устоявшемся социальном круге контактов).

Познавательная функция имеет наименьший показатель у женщин до операции – 57; 51-69 ($p<0,05$) как в сравнении с контрольной группой 71; 64-87%, так и с другими периодами наблюдения. При сравнении ПФ в разные периоды после операции и контрольной группы между ними не выявлено статистически значимых отличий. Низкий показатель ПФ до операции и восстановление его после операции, вероятно, свидетельствует о стрессовом воздействии предстоящей операции, приводящем к потере интереса к окружающему, замкнутости на своих проблемах. Экономического состояния женщин имеет статистически значимое отличие только между уровнями первого года (3 месяца – 72; 65-78%, 6 месяцев – 71; 63-80%, 1 год – 74; 68-84%) и уровнем ЭКС через 3 года – 78; 72-86%, $p<0,05$. Более высокий уровень (86; 74-100%) экономического состояния у женщин в контрольной группе может быть косвенным свидетельством того, что после перенесенной операции, существует увеличение денежных расходов на лечение возрастающего числа экстрагенитальной патологии. Рост экономического состояния, наблюдаемый в 1 группе, скорее всего связан с социоэкономическими преобразованиями в стране.

Для проведения дальнейшего анализа среди женщин 1 группы была выделена группа с уровнем интегрального показателя качества жизни 75% и выше (группа 1a), в которую вошли 20 женщин (27%), остальные пациентки, имевшие ИП качества жизни менее 75%, образовали 1b группу. Результаты анализа гормонального фона у женщин спустя 3 года после операции по удалению матки и придатков в зависимости от значений ИП качества жизни представлены в таблице 2. Как видно из таблицы, у женщин 1a группы имеются отличия в концентрации гормонов щитовидной железы (Т3, свободный Т4) от женщин с бо-

Таблица 2

Гормональный статус женщин в зависимости от значений ИП

Показатель	Группы наблюдения		
	1а группа	2 группа (контроль)	1б группа
Т3, нмоль/л	2,02; 1,65-2,78*/**	3,14; 2,78-3,41	1,55; 1,40-2,05*
Т4 свободный, нмоль/л	16,20; 13,83-18,14*/**	12,05; 10,47-13,21	25,30; 17,37-27,12*
ТТГ, мМЕ/л	1,65; 1,31-2,38**	2,40; 1,77-3,06	2,02; 1,37-3,08
Кортизол, нмоль/л	370,97; 228,43-584,53**	622,41; 381,55-839,07	249,68; 208,63-437,97*
Тестостерон, нмоль/л	0,81; 0,55-1,25**	2,02; 1,47-3,30	0,59; 0,26-1,31*
Е2, нмоль/л	0,10; 0,08-0,14**	0,31; 0,23-0,49	0,13; 0,11-0,17*
Прогестерон, нмоль/л	7,23; 2,15-12,17*/**	0,85; 0,24-2,53	1,03; 0,55-2,66
Инсулин, пмоль/л	45,63; 35,49-86,29*	62,19; 36,61-117,06	235,15; 73,16-272,43*

*-достоверность различий в сравнении с контрольной группой,

** - достоверность различий с группой 1б.

лее низким качеством жизни. Так, Т3 в 1а группе – 2,02; 1,65-2,78 нмоль/л, что больше, чем концентрация Т3 (1,55; 1,40-2,05 нмоль/л) в 1б группе. Также следует отметить тот факт, что Т3 в контрольной группе находится еще на более высоком уровне – 3,14; 2,78-3,41 нмоль/л. Наличие сочетания низкого уровня Т3 и снижения качества жизни, вероятно, является закономерным вследствие биологического действия Т3 – снижение последнего проявляется повышенной утомляемостью, мышечной слабостью, апатией [9]. В 1а группе регистрировался более низкий уровень свободного Т4 (16,20; 13,83-18,14 пмоль/л), чем в 1б – 25,30; 17,37-27,12 пмоль/л. При этом концентрация свободного Т4 в контрольной группе зарегистрирована ещё на более низком уровне – 12,05; 10,47-13,21 нмоль/л. Следует отметить, что значения ТТГ во всех группах соответствуют эутиреоидному состоянию; в 1а группе – 2,02; 1,37-3,08 мМЕ/л, в 1б – 1,65; 1,31-2,38 мМЕ/л, в контрольной группе – 2,40; 1,77 – 3,06 мМЕ/л. Это может свидетельствовать об изменении периферического пути метаболизма гормонов щитовидной железы у женщин с низким качеством жизни при сохранении центральной регуляции на одном уровне [9]. Более низкий уровень ТТГ у женщин с высоким качеством жизни по сравне-

нию с контролем может указывать на сбалансированность центральных регулирующих воздействий на функцию щитовидной железы. Качество жизни не зависит от концентрации К в крови у женщин после операции, но она ниже, чем в контрольной группе: К в 1а группе – 370,97; 228,43-584,53 нмоль/л, в 1б – 249,68; 208,63-437,97 нмоль/л, во 2 – 622,41; 381,55-839,07 нмоль/л. Снижение концентрации К, вероятно, отражает процессы нарушения адаптации, связанные с изменением обмена стероидных гормонов вследствие операции.

Концентрация инсулина у женщин 1а группы составила 45,63; 35,49-86,29 пмоль/л, что не отличалось от концентрации последнего во 2 группе – 62,19; 36,61-117,06 пмоль/л. При этом у женщин 1б группы уровень инсулина превосходил уровни как 1а, так и 2 группы, и был равен 235,15; 73,16-272,43 пмоль/л. Было выявлено существование корреляционной зависимости обратного характера между инсулином и социальным функционированием ($R=-0,68$). Объяснить возникновение этого факта можно с тех позиций, что гиперинсулинемия могла явиться причиной увеличения массы тела ($ИМТ=32,3\pm 4,1$, $ОТ/ОБ>0,8$), появления экстрагенитальной патологии, развития метаболического синдрома,

характерных для этих больных [1,7]. А это в свою очередь вызвало снижение самооценки, повышение тревожности и депрессивных расстройств, что и привело к изменению социально-ролевого поведения женщины [7]. Учитывая, что синтез половых стероидов (Е2, Т) в отсутствии яичников может происходить в надпочечниках и в жировой ткани, то, вероятно, гиперинсулинемия, зарегистрированная у пациенток 1b группы, является фактором, способствующим росту жировой ткани, что подтверждается увеличением как ИМТ ($32,3 \pm 4,1$), так и ОТ/ОБ больше 0,8 у 83% женщин с невысоким качеством жизни. Однако, учитывая равенство уровней эстрадиола в 1a и 1b группах – 0,10; 0,08-0,14 нмоль/л и 0,13; 0,11-0,17 нмоль/л соответственно, можно предположить, что в этой группе жировая ткань преимущественно висцеральная и не обладает ароматазной активностью [1, 8].

При исследовании динамики тренда ИП качества жизни больные женщины разделились на три группы: 1с группа – постоянный отрицательный тренд ИП на протяжении трёх лет наблюдения; 1d – неопределённое направление тренда ИП и 1е группа – женщины с постоянно высокими значениями ИП качества жизни. При анализе экстрагенитальной патологии у этих женщин были выявлены следующие особенности: все случаи ухудшения течения артериальной гипертензии сопровождались постоянным отрицательным трендом ИП качества жизни в течение времени наблюдения. Частота же артериальной гипертензии в 1с группе была 63% (36 случаев), в 1d группе – 18%, а в 1е – 14%. При изучении распределения урогенитальных расстройств было установлено, что в 1с группе частота урогенитальных расстройств достигала 68%, а в 1d и 1е группах была 9% и 14% соответственно. При изучении костно-мышечной патологии частота заболеваний не различалась между группами, хотя переломы были представлены только у женщин 1d группы, что может быть объяснено тем, что колебания ИП могут отражать преходящие состояния временно ухудшающие качество жизни, такие, как перелом кости. При исследовании концентраций кортизола и инсулина было установлено, что кон-

центрация первого у женщин 1с и 1е групп одинаковы и находятся на низком уровне – 306,74; 208,43-486,53 нмоль/л и 328,71; 292,16-697,52 нмоль/л соответственно, а инсулин в 1с группе в 2,6 раза выше ($p < 0,01$), чем в 1е – 153,78; 73,16-214,43 пмоль/л, и 59,44; 42,35-116,29 пмоль/л соответственно. При изучении прогестерона и эстрадиола выявлено равенство уровней последнего во всех трёх группах (1с, 1d, 1е) – 0,12; 0,08-0,140,10 нмоль/л; 0,09 0,08-0,19 нмоль/л и 0,17; 0,10; 0,08-0,22 нмоль/л соответственно. Прогестерон в группах 1d и 1с не имел статистически значимых отличий (1,17; 0,32-3,78 нмоль/л и 0,78; 0,24-3,01 нмоль/л соответственно). Однако при сравнении с уровнем прогестерона у женщин 1е группы, в последней было выявлено статистически значимое его снижение 6,18; 1,24-9,08 нмоль/л ($p < 0,01$). Таким образом, проведенный анализ подтвердил, что качество жизни как комплексная характеристика реальных возможностей жизнедеятельности организма достаточно быстро реагирует на те или иные сдвиги со стороны здоровья. Наличие хронической патологии отражаются на качестве жизни, снижая её. А динамическое снижение ИП качества жизни при диспансерном наблюдении может позволить выделить группу пациенток, требующих более тщательного обследования, даже при отсутствии у них жалоб, характерных для того или иного патологического состояния. Такой вывод подтверждается как увеличением частоты экстрагенитальной патологии при отрицательном тренде ИП качества жизни, так и ростом концентрации инсулина у этих женщин. Высокий уровень прогестерона может быть следствием изменения синтеза стероидных гормонов при отсутствии яичников, и соотносится с более высоким качеством жизни.

Заключение

Динамика ИП качества жизни позволяет сделать вывод, что оперативное лечение в объёме экстирпации матки с придатками ведёт к улучшению качества жизни в течение первого года после операции. В последующие 2 года происходит снижение ИП в среднем на

8,2±3,7% в год за счет ухудшения физической подвижности, эмоционального состояния и сексуальной функции.

Ухудшение качества жизни сопровождается снижением трийодтиронина, ростом свободного тироксина при отсутствии снижения тиреотропного гормона, гиперинсулинемией, увеличением ИМТ при соотношении окружности талии к окружности бёдер более 0,8 в 83% случаев, росту артериальной гипертензии (63%), патологии мочевыводящих путей (68%) и опорно-двигательной системы, в частности переломов.

Литература

1. Аккер, Л. В. Клинические и метаболические последствия хирургической и естественной менопаузы и их гормональная коррекция / Л. В. Аккер, А. П. - Павлова, А. И. Гальченко // Росс. Вес. акуш.-гинекол. – 2007. – № 1. – С. 46-51.
2. Аккер, Л. В. Постовариоэктомический синдром / Л. - В. Аккер, А. И. Гальченко. – Барнаул, 2002. – 198 с.
3. Булгак, А. Г. Влияние амбулаторного лечения на качество жизни больных с артериальной гипертензией / А. Г. Булгак, В. В. Авраменко // Здоровоохранение – 2006. – № 1. – С. 59-60.
4. Вихляева, Е. М. Постменопаузальный синдром и стратегия заместительной терапии / Е. М. Вихляева // Акшерство и гинекология. – 1997. – № 5. – С. 51-56.
5. Дуда, В. И. Перименопауза. Актуальные вопросы искусственного и естественного вариантов / В. И. Дуда. – Минск: БелМАПО, 2005. – 288 с.
6. Пушкарёв, А. Л. Экспресс-методика определения качества жизни / А. Л. Пушкарёв, Н. Г. Аринчина. – Минск, 2002. – 32 с.
7. Савочкина, Ю. В. Патофизиологические изменения в организме женщины в результате хирургической менопаузы / Ю. В. Савочкина // Охрана материнства и детства. – 2005. – №1(6). – С. 66-72.
8. Сметник, В. П. Принципы заместительной гормонотерапии и профилактики климактерических расстройств. Проблемы пери- и постменопаузального периода / В. П. Сметник. – Москва: Медицина, 1996. – 72 с.
9. Татарчук, Т. Ф. Эндокринная гинекология (клинические очерки) / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский. – Киев: Заповіт, 2003. – 300 с.

Поступила 24.08.2007 г.

Принята в печать 28.08.2007 г.



© БЕЛЯВСКИЙ Н.Н., 2007

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ СПЕКТРА МОЩНОСТИ ЭЭГ У БОЛЬНЫХ С ТРАНЗИТОРНЫМИ ИШЕМИЧЕСКИМИ АТАКАМИ В ВЕРТЕБРАЛЬНО-БАЗИЛЯРНОМ БАССЕЙНЕ

БЕЛЯВСКИЙ Н.Н.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра неврологии и нейрохирургии*

Резюме. С целью выявления динамики изменений спектральной мощности различных частотных диапазонов ЭЭГ обследовано 20 больных 48-62 лет с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) в вертебрально-базиллярном бассейне (ВББ). Контрольную группу составили 24 практически здоровых добровольца аналогичного возраста. Изменения спектральной мощности дельта и тета колебаний на 2-4 день после перенесенной ТИА в ВББ свидетельствовали о гиперактивности стволовых структур мозга преимущественно мезэнцефального уровня и лимбико-ретикулярного комплекса и об отсутствии локальных очагов медленной активности. Спектральный анализ ЭЭГ указывал на наличие доминирующей альфа активности, генерируемой глубинными структурами мозга. Повышение мощности бета-1 колебаний наблюдалось преимущественно в затылочной, теменной и височной областях. Обнаружено нарушение пространственного распределения мощности бета-2 колебаний. Положительная клиническая динамика у больных на 10-14 день после перенесенной ТИА коррелировала с положительной динамикой спектральной мощности дельта и тета колебаний и нормализацией средних величин спектральной мощности тета-1 субдиапазона. К концу курса лечения наблюдалось снижение до контрольных значений спектральной мощности всего диапазона альфа колебаний и перераспределение средней мощности субдиапазонов альфа активности в сторону увеличения мощности альфа-2 и снижения мощности альфа-3 субдиапазона. Изменения спектральной мощности бета-1 и бета-2 диапазонов имели разнонаправленный характер, отражая, предположительно, стадийность саногенетических реакций со стороны различных компонентов восходящей активирующей системы головного мозга.

Ключевые слова: спектр мощности ЭЭГ, транзиторные ишемические атаки, вертебрально-базиллярный бассейн.

Abstract. 20 patients with vertebrobasilar (VB) transient ischemic attacks (TIA) aged 48-62 were examined in order to determine the dynamics of EEG power spectra changes. Control group included 24 practically healthy volunteers of the same age. Changes of spectral power of delta and theta rhythm on the 2nd-4th day after VB TIA testified to hyperactivity of brain stem structures mostly of midbrain and limbic-reticular complex and the absence of focal lesions of slow wave activity. EEG power spectra analysis showed the presence of dominating alpha activity generated by deep cerebral structures. The increased power of beta-1 activity was observed mostly in the occipital, parietal and temporal regions of the head. A certain disturbance of normal distribution of spectral power of beta-2 activity in the space was revealed. Positive dynamics of clinical signs in patients on the 10th- 14th day after TIA correlated with positive dynamics of spectral power of delta and theta rhythm and with normalization of mean values of spectral power of theta- 1 subdiapason. The decrease of spectral power of the whole diapason of alpha activity up to the control values and redistribution of the mean power of subdiapasons of alpha activity with the increasing of power of alpha-2 subdiapason and the decreasing of power of alpha-3 subdiapason were observed by the end of the course of treatment. The changes of spectral power of beta-1 and beta-2 subdiapasons had contrary direction showing presumably the presence of stages of sanogenetic reactions of different components of ascending activating system of the brain.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и нейрохирургии. р.тел. 223995. - Белявский Н.Н.

Высокая информативность и объективность использования количественного спектрального анализа ЭЭГ для оценки функционального состояния головного мозга у больных с различными формами нарушений мозгового кровообращения была показана в целом ряде исследований [4, 5, 8, 11]. В то же время, литературные данные об использовании данного метода у пациентов с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) в вертебрально-базилярном бассейне (ВББ) весьма немногочисленны и неоднозначны [8, 11, 12]. При этом указывается на наличие у больных после перенесенных ТИА в ВББ локальных очагов медленной активности, проводится сопоставление их характеристик с очаговыми симптомами в неврологическом статусе и данными компьютерной томографии головного мозга [8, 11, 12]. Указанные данные не согласуются с современной концепцией обратимых фокальных ишемических поражений головного мозга и современным определением ТИА [1-3, 6-7, 9-10]. В настоящее время ТИА определяются как вариант острого нарушения мозгового кровообращения с очаговым неврологическим дефицитом, соответствующим бассейну кровоснабжения одной из церебральных артерий и сохраняющимся в течение не более 24 часов после перенесенного приступа, при отсутствии объективных признаков острого инфаркта мозга по данным неврологического и нейровизуализационного (КТ или МРТ) обследования [13]. Несомненный интерес представляет также динамика изменений функционального состояния головного мозга у больных после перенесенных ТИА по данным количественного спектрального анализа ЭЭГ, однако сведения по данному вопросу в доступной нам литературе отсутствуют.

В связи с этим целью настоящего исследования явился анализ изменений спектра мощности различных частотных диапазонов ЭЭГ у больных с ТИА в вертебрально-базилярном бассейне в динамике течения заболевания.

Методы

Обследовано 20 больных с ТИА в вертебрально-базилярном бассейне 48-62 лет и 24 практически здоровых добровольца анало-

гичного возраста. Всем пациентам проведено нейровизуализационное исследование головного мозга (КТ или МРТ), ультразвуковая доплерография и дуплексное сканирование церебральных артерий. Больные с ТИА получали медикаментозную патогенетическую терапию, которая включала прием дезагрегантов, нейропротекторов, по показаниям проводилась гипотензивная терапия.

Исследование проводили на компьютерном электроэнцефалографе Нейрон-Спектр-4/ВП фирмы Нейрософт (г. Иваново, Россия). Регистрацию ЭЭГ осуществляли в 21 монополярном отведении с расположением электродов в соответствии с международной схемой «10-20%», референтные электроды располагались на мочках ушей ипсилатерально, заземляющий электрод – в лобной области [4-5, 11]. Постоянная времени составляла 0,32 с, верхняя граница полосы пропускания частот – 35 Гц. Пациенты находились в положении сидя. Регистрация ЭЭГ производилась в течение не менее 5 минут. Спектральный анализ ЭЭГ производился по методу быстрого преобразования Фурье по специальной компьютерной программе электроэнцефалографа. Выбирались безартефактные фрагменты ЭЭГ в виде эпох по 5,12 с (1024 такта). Анализировались 8-10 эпох общей продолжительностью 40-50 с. Расчет параметров спектральной мощности производился для каждого стандартного диапазона ЭЭГ: дельта (0,5-3,9 Гц), тета (4,0-7,9 Гц), альфа (8,0-12,9 Гц), бета-1 (13,0-19,9 Гц) и бета-2 (20,0-40,0 Гц). Кроме того, проводился анализ спектральной мощности субдиапазонов тета ритма – тета-1 (4,0-5,9 Гц) и тета-2 (6,0-7,9 Гц), а также альфа ритма – альфа-1 (7,5-8,9 Гц), альфа-2 (9,0-10,5 Гц) и альфа-3 (10,5-12,9 Гц). При анализе полученных результатов, помимо оценки числовых значений мощности спектров ЭЭГ, с помощью специальной компьютерной программы электроэнцефалографа производилось их картирование. Исследования проводились утром, до приема медикаментозных препаратов на 2-4 и 10-14 день после перенесенной ТИА.

Обработку полученных данных проводили по общепринятым критериям вариаци-

онной статистики с использованием пакета программ EXSEL

Результаты

У 13 больных причиной ТИА была изолированная артериальная гипертензия. У 7 пациентов ТИА имели место на фоне гемодинамически значимого поражения позвоночных артерий (ПА) вследствие углового изгиба (кинкинга) одной из ПА, иногда в сочетании с кинкингом одной из внутренних сонных артерий или атеросклеротического поражения ПА. На 2-4 день после перенесенной ТИА у обследованных пациентов при отсутствии в неврологическом статусе очаговых неврологических симптомов, указывающих на перенесенный инсульт, сохранялись жалобы на периодическую головную боль (у 75%), тяжесть в голове (у 35%), общую слабость (у 35%), шум в голове (у 25%), нарушение сна (у 15%). По окончании курса терапии, на 10-14 день после перенесенной ТИА, у больных сохранялись жалобы на периодическую головную боль (у 30%), тяжесть в голове (у 20%),

шум в голове (у 15%), нарушение сна (у 5%). У 35% больных по данным нейровизуализационных исследований (КТ или МРТ головного мозга) имелись признаки церебральной микроангиопатии, свидетельствующие о наличии дисциркуляторной энцефалопатии.

Как видно из таблицы 1, у лиц контрольной группы наблюдалось отчетливое доминирование спектральной мощности двух диапазонов ЭЭГ – дельта и альфа. При этом спектральная мощность альфа активности была максимальной в затылочных отведениях и уменьшалась по направлению к лобным. Противоположную направленность имела спектральная мощность дельта активности. Подобное распределение пиков спектральной мощности указанных диапазонов отмечается многими исследователями [1].

На 2-4 день после перенесенной ТИА (таблица 3) наблюдалось достоверное увеличение мощности спектра дельта колебаний во всех анализируемых отведениях. Спектральная мощность тета ритма была достоверно повышенной в большинстве лобных, некото-

Таблица 1
Мощность основных диапазонов ЭЭГ у лиц контрольной группы, мкВ², М±m

Отведения	Основные диапазоны ЭЭГ				
	дельта	тета	альфа	бета-1	бета-2
Fp1A1	86,6±8,8	18,8±2,0	26,4±2,1	13,5±1,7	16,1±2,3
Fp2A2	79,8±9,4	18,8±1,8	27,4±2,7	13,4±1,6	16,1±2,2
FpzA2	85,8±11,0	21,4±2,2	31,6±3,4	14,9±1,6	15,7±2,1
F3A1	67,6±7,5	26,1±3,1	37,2±4,5	15,3±1,7	13,3±1,2
F4A2	61,7±5,7	25,2±3,9	42,8±7,0	14,3±1,8	13,1±1,2
FzA1	64,0±5,3	27,8±3,6	39,0±4,6	16,6±1,9	13,0±1,2
C3A1	53,8±5,5	25,5±3,6	48,8±9,0	16,1±1,7	12,6±1,3
C4A2	51,1±5,5	26,6±4,4	52,1±10,5	16,6±2,1	13,5±1,5
CzA2	61,4±5,6	29,1±4,5	60,0±11,8	18,5±2,2	15,1±1,6
P3A1	53,9±6,1	25,5±3,7	57,8±11,0	17,6±1,9	13,2±1,6
P4A2	59,1±8,0	24,8±3,3	49,5±7,9	16,3±1,9	11,8±1,2
PzA1	57,7±4,7	31,3±4,7	57,7±9,1	19,3±1,9	13,9±1,4
O1A1	37,7±4,1	23,2±5,6	87,1±16,6	13,5±1,3	9,0±0,8
O2A2	35,3±3,3	18,8±3,0	76,4±14,8	13,6±1,2	9,9±0,7
OzA2	43,0±3,0	26,9±4,6	87,9±15,1	16,0±1,3	10,5±0,7
F7A1	54,3±3,8	22,5±3,0	38,1±5,6	14,1±1,6	11,7±1,1
F8A2	59,4±7,8	23,7±3,7	42,9±7,1	14,3±1,9	11,8±1,3
T3A1	53,5±4,7	25,5±3,5	48,2±9,3	15,7±1,6	12,4±1,2
T4A2	49,9±5,1	24,1±4,0	43,8±7,3	15,1±2,2	11,6±1,3
T5A1	46,2±4,9	23,6±3,7	51,1±10,7	15,6±1,7	11,6±1,4
T6A2	42,0±3,2	22,7±3,4	47,2±8,6	15,7±2,0	11,2±1,1

Таблица 2

Мощность субдиапазонов ЭЭГ у лиц контрольной группы, мкВ², M±m

Отведения	Субдиапазоны ЭЭГ				
	тета-1	тета-2	альфа-1	альфа-2	альфа-3
Fp1A1	9,3±1,0	9,8±1,1	10,3±1,5	10,7±1,2	8,3±1,1
Fp2A2	9,5±0,7	9,9±1,1	11,2±1,9	10,7±1,3	8,2±1,2
FpzA2	10,6±1,0	11,2±1,3	12,0±2,1	11,9±1,4	10,3±1,6
F3A1	11,9±1,0	13,6±2,2	15,0±3,0	14,3±1,8	10,8±1,7
F4A2	11,6±1,5	13,6±2,4	16,8±4,0	15,7±2,1	10,9±1,9
FzA1	13,1±1,4	15,2±2,4	16,5±3,0	15,0±1,8	12,0±2,0
C3A1	11,1±1,1	14,0±2,6	22,3±6,7	17,5±2,9	12,2±1,9
C4A2	12,4±1,7	14,6±2,6	24,8±7,9	18,6±3,0	12,0±1,9
CzA2	13,5±1,7	16,0±2,8	28,1±9,0	21,7±3,3	14,1±2,3
P3A1	10,9±1,2	14,3±2,6	23,9±7,4	23,4±5,2	13,9±2,4
P4A2	12,1±1,3	12,9±2,0	20,9±6,1	21,9±4,7	13,6±2,5
PzA1	13,7±1,4	16,2±2,9	31,3±10,7	32,1±6,9	16,2±2,3
O1A1	8,2±1,3	14,6±4,5	53,2±24,9	37,6±9,2	14,8±2,9
O2A2	8,3±1,1	15,0±4,4	39,5±18,3	28,4±4,7	15,0±3,6
OzA2	10,9±1,3	17,8±3,3	48,8±20,2	39,3±7,2	18,9±3,3
F7A1	10,5±1,0	11,8±2,1	13,7±2,9	13,6±1,7	10,1±1,7
F8A2	10,9±1,3	13,2±2,4	15,7±3,7	15,8±2,3	10,1±1,8
T3A1	11,4±1,1	13,8±2,6	22,4±6,9	17,3±2,9	12,0±1,9
T4A2	11,1±1,5	13,4±2,5	19,9±5,7	15,6±2,3	11,2±2,0
T5A1	9,9±1,2	13,5±2,6	22,5±7,3	17,0±3,0	11,5±2,0
T6A2	10,6±1,3	12,3±2,1	21,3±6,7	16,3±2,6	12,3±2,5

Таблица 3

Мощность основных диапазонов ЭЭГ у больных на 2-4 день после перенесенной ТИА, мкВ², M±m

Отведе- ния	Основные диапазоны ЭЭГ				
	дельта	тета	альфа	бета-1	бета-2
Fp1A1	269,1±36,1***	28,0±1,5**	33,2±3,1*	11,9±1,5	11,5±1,5
Fp2A2	182,6±30,0***	24,8±2,4*	31,8±3,2	11,5±1,5	10,7±1,5*
FpzA2	241,5±31,1***	28,3±2,6*	36,3±3,2	11,7±1,6	10,0±1,2*
F3A1	102,6±10,9**	32,4±3,2	49,3±4,9*	17,8±1,9	13,2±1,7
F4A2	140,4±39,6**	41,6±6,4*	51,3±5,5	19,6±2,2*	14,5±2,4
FzA1	111,8±9,5***	37,8±3,8*	58,8±7,0**	19,6±2,6	13,4±1,8
C3A1	80,6±6,6**	34,5±4,3	60,8±9,1	19,8±2,1	14,1±1,5
C4A2	81,5±5,6***	38,8±4,7*	62,8±8,8	22,1±2,4	14,3±1,7
CzA2	100,0±4,8***	44,6±6,4*	65,4±7,5	24,0±3,4	14,9±1,7
P3A1	70,5±5,5*	33,1±3,9	87,0±16,8	24,0±2,9*	15,6±1,8
P4A2	86,0±6,2*	35,8±5,4*	92,0±19,8*	25,1±2,6**	13,7±1,2
PzA1	75,1±6,1*	40,4±5,6	93,8±15,2*	26,1±2,2*	17,2±2,1
O1A1	61,4±8,4**	21,5±2,9	100,8±18,7	19,0±1,9**	11,0±1,1
O2A2	91,6±15,4***	23,4±3,8	103,6±24,2	16,8±1,1*	10,1±0,9
OzA2	77,4±4,9***	39,1±6,1	135,3±31,6	26,4±2,2***	14,6±1,0**
F7A1	85,5±8,3***	26,5±2,8	39,6±3,8	16,2±2,0	12,5±1,9
F8A2	89,8±7,1**	30,0±4,3	47,1±5,3	18,2±2,1	14,7±2,9
T3A1	66,5±5,8*	32,0±4,2	58,1±8,8	19,3±2,1	14,1±1,6
T4A2	71,6±4,3**	32,9±4,7	62,1±9,8	21,2±2,3*	13,3±1,7
T5A1	62,8±5,4*	28,1±3,5	66,6±12,5	20,9±2,9*	13,7±1,4
T6A2	84,1±7,3***	29,1±4,1	86,5±21,9*	21,1±2,0*	12,5±1,2

Примечание: достоверность различий *— p<0,05; **— p<0,01; ***— p<0,001 при сравнении с контрольной группой.

рых центральных и отдельных теменных отведениях. При этом, как видно из таблицы 4, мощность тета ритма возрастала за счет низкочастотной составляющей (тета-1), увеличение мощности которой оказалось более распространенным (включая затылочные отведения). Несмотря на общую тенденцию повышения спектральной мощности альфа диапазона во всех анализируемых отведениях, достоверное возрастание регистрировалось мозаично – в отдельных лобных, теменных и височных отведениях. При этом мощность альфа активности возрастала за счет высокочастотной составляющей (альфа-3), увеличение мощности которой также оказалось более распространенным (практически во всех анализируемых отведениях). Увеличение спектральной мощности низкочастотной бета активности (бета-1) оказалось более локализованным (затылочные, теменные и большинство височных отведений, а также одно лобное – F4A2). Изменения спектральной мощ-

ности высокочастотных колебаний (бета-2) были разнонаправленными: наблюдалось достоверное снижение мощности в некоторых лобных полюсных отведениях и повышение в сагиттальном затылочном отведении.

На 10-14 день после перенесенной ТИА спектральные мощности основных ритмов ЭЭГ имели существенные различия по сравнению со 2-4 днем после атаки (таблица 5). Средняя мощность дельта ритма во многих используемых отведениях уже не отличалась достоверно от контрольных значений, в остальных отведениях различие по сравнению с контролем достоверно уменьшалось. Сохранялось асимметричное повышение мощности дельта ритма в некоторых лобных, теменных, затылочных и височных отведениях. Средняя спектральная мощность всего диапазона тета-ритма на 10-14 день после перенесенной ТИА, в отличие от 2-4 дня после перенесенной атаки, во всех отведениях уже достоверно не отличалась от контрольных зна-

Таблица 4
Мощность субдиапазонов ЭЭГ у больных на 2-4 день после перенесенной ТИА, мкВ², M±m

Отведения	Субдиапазоны ЭЭГ				
	тета-1	тета-2	альфа-1	альфа-2	альфа-3
Fp1A1	16,3±1,6***	11,4±1,1	12,3±2,1	12,1±1,5	11,9±1,2*
Fp2A2	12,6±0,8**	11,8±1,9	13,1±2,4	11,9±1,5	9,4±1,2
FpzA2	14,6±1,0**	13,1±2,0	14,8±2,7	13,4±1,4	10,1±1,3
F3A1	15,0±1,2*	17,0±2,2	19,3±3,3	18,4±2,3	16,4±1,8*
F4A2	21,1±3,8**	19,8±2,8	20,4±3,6	19,2±2,0	17,8±2,3*
FzA1	17,9±1,4*	19,3±2,7	22,4±4,0	21,2±2,6*	20,7±3,1**
C3A1	15,5±1,6*	19,0±3,0	24,1±6,2	22,2±4,1	20,5±2,7**
C4A2	18,8±1,9*	19,8±3,1	22,7±5,0	22,3±4,1	24,3±3,7**
CzA2	20,8±2,4**	23,3±4,1	25,5±4,8	24,2±3,1	23,6±3,0**
P3A1	14,9±1,3*	18,2±2,9	31,9±10,4	29,8±6,7	30,9±6,9**
P4A2	17,1±2,1*	18,5±3,4	31,8±12,0	25,6±4,8	34,7±7,5**
PzA1	17,9±2,1*	22,4±3,9	35,4±10,0	34,4±6,8	31,2±4,3**
O1A1	9,9±1,1	11,6±1,9	32,8±10,0	36,7±8,9	33,8±10,2*
O2A2	13,3±3,2*	12,2±2,0	31,0±10,0	41,2±14,1	34,6±9,0*
OzA2	18,3±2,5**	20,7±4,0	41,5±13,8	53,1±17,5	48,1±12,8**
F7A1	12,8±1,1	13,7±1,8	14,5±2,4	14,7±1,5	14,5±1,6*
F8A2	13,9±1,6	15,7±2,7	17,5±3,5	17,6±2,3	16,6±2,0*
T3A1	14,5±1,5	17,4±2,8	23,1±5,9	21,1±3,9	19,6±2,6**
T4A2	15,1±1,8	17,4±3,0	22,1±5,7	22,7±4,9	23,4±3,5**
T5A1	12,9±1,4	15,1±2,3	25,0±7,5	22,6±5,0	23,5±4,8**
T6A2	13,9±1,6	15,3±2,6	31,2±12,8	27,0±8,1	29,1±5,0***

Примечание: достоверность различий *– p<0,05; **– p<0,01; ***– p<0,001 при сравнении с контрольной группой.

Таблица 5

**Мощность основных диапазонов ЭЭГ у больных на 10-14 день после перенесенной ТИА,
мкВ², М±m**

Отведения	Основные диапазоны ЭЭГ				
	дельта	тета	альфа	бета-1	бета-2
Fp1A1	144,4±25,4**	20,9±1,3	34,5±3,8*	16,3±2,5	10,7±0,7*
Fp2A2	90,4±15,1	17,6±2,0	33,5±5,9	10,1±0,9	11,0±1,4*
FpzA2	152,0±28,8*	22,8±1,8	38,2±6,1	11,6±1,2	10,0±0,9*
F3A1	84,0±7,6	25,6±2,1	45,6±5,4	15,4±1,0	13,3±2,0
F4A2	63,8±5,9	24,8±3,0	41,3±7,2	11,6±0,7	9,5±1,0*
FzA1	100,0±12,3**	31,6±3,2	55,8±6,8*	17,0±1,0	13,7±1,5
C3A1	67,0±6,7	31,6±4,9	48,3±5,5	18,0±1,4	15,9±2,0
C4A2	46,6±3,2	30,3±5,0	52,2±9,8	14,4±0,7	10,1±0,9*
CzA2	65,4±3,1	35,5±4,3	53,9±7,7	17,8±1,6	13,3±1,6
P3A1	81,3±5,6*	32,4±5,1	60,5±7,0	21,9±1,7	15,3±1,6
P4A2	53,0±6,0	33,3±6,1	68,8±15,6	16,5±0,8	10,4±1,3
PzA1	84,1±11,9*	35,3±4,8	74,0±10,5	23,4±1,7	17,4±1,8
O1A1	49,9±3,6*	20,8±3,1	89,2±18,5	14,0±0,9	8,9±0,7
O2A2	38,9±4,8	21,5±3,5	96,3±20,4	13,1±1,0	7,8±0,8*
OzA2	58,2±4,6**	34,8±5,9	121,0±34,5	20,1±1,6*	11,7±1,0
F7A1	70,3±6,5*	22,5±2,4	42,2±5,1	14,9±1,3	12,9±2,2
F8A2	52,4±5,3	22,1±2,6	38,0±6,5	11,1±0,6	9,3±0,9
T3A1	75,3±4,2**	25,4±2,7	40,2±4,4	16,2±1,3	14,7±2,0
T4A2	46,8±3,3	30,0±5,2	50,3±9,2	14,1±0,7	10,0±0,9
T5A1	59,8±7,0	25,6±4,3	50,4±7,8	17,8±1,4	13,1±1,8
T6A2	50,4±4,8	28,1±3,8	57,7±11,0	15,1±0,8	8,7±0,7*

Примечание: достоверность различий *– p<0,05; **– p<0,01; ***– p<0,001 при сравнении с контрольной группой.

Таблица 6

**Мощность субдиапазонов ЭЭГ у больных на 10-14 день после перенесенной ТИА,
мкВ², М±m**

Отведения	Субдиапазоны ЭЭГ				
	тета-1	тета-2	альфа-1	альфа-2	альфа-3
Fp1A1	11,0±0,5	12,6±1,6	12,0±1,8	15,6±1,6*	12,2±2,9
Fp2A2	8,3±0,5	10,4±1,7	11,8±2,1	13,6±1,6	10,5±2,1
FpzA2	11,5±0,6	12,8±1,7	15,2±3,3	15,6±1,8	11,5±2,6
F3A1	12,7±1,0	16,5±2,5	19,7±3,7	18,5±2,5	19,7±7,0
F4A2	11,3±0,8	16,4±2,6	17,9±3,8	17,8±2,3	15,5±4,4
FzA1	15,9±1,6	20,0±2,9	22,7±3,6	23,6±2,6**	21,3±5,8*
C3A1	16,2±3,3*	19,1±3,0	21,1±3,7	21,1±2,8	22,9±8,9
C4A2	12,8±1,1	20,2±4,0	23,5±7,2	24,0±3,9	26,7±12,0
CzA2	15,7±1,1	22,9±3,9	24,0±4,6	24,0±3,0	25,4±8,7
P3A1	15,0±1,4*	22,4±4,5*	24,9±5,6	27,8±3,1	29,5±10,5
P4A2	14,0±1,4	21,7±4,7*	34,0±13,5	30,4±5,6	31,3±12,9
PzA1	16,7±1,5	22,6±4,1	25,4±4,8	35,0±5,3	37,1±14,1
O1A1	10,9±1,5	14,0±2,5	32,4±10,8	50,8±12,6	41,9±27,9
O2A2	11,7±1,4*	12,9±2,7	29,2±10,7	56,4±13,0*	39,0±26,3
OzA2	15,9±1,1**	21,5±4,8	35,8±10,9	77,3±25,6*	59,5±29,9*
F7A1	11,4±1,0	15,2±2,6	18,9±3,7	17,5±2,4	18,6±6,8
F8A2	9,9±0,5	15,1±2,5	15,6±3,1	16,8±2,2	15,4±4,4
T3A1	11,9±0,9	16,8±2,8	16,5±2,7	17,9±2,3	20,7±8,7
T4A2	12,4±1,1	19,7±4,2	15,4±2,6	22,4±3,7	25,4±11,0
T5A1	12,0±1,3	18,3±3,7	22,4±6,1	23,0±3,0	24,9±9,6*
T6A2	12,2±0,7	17,9±3,3	21,5±5,9	25,1±3,5*	27,9±11,4*

Примечание: достоверность различий *– p<0,05; **– p<0,01; ***– p<0,001 при сравнении с контрольной группой.

чений. Также наблюдалась нормализация средних величин спектральной мощности тета-1 субдиапазона в большинстве анализируемых отведений (таблица 6). При этом, однако, средняя мощность тета-2 субдиапазона в теменных отведениях превысила контрольные значения. На 10-14 день после перенесенной ТИА происходило снижение до контрольных значений средних величин спектральной мощности всего диапазона альфа колебаний в большинстве отведений, за исключением только некоторых лобных полюсных. Наблюдалось перераспределение средней мощности субдиапазонов альфа активности в сторону увеличения мощности среднечастотных колебаний (преимущественно в затылочных и некоторых передних лобных отведениях) при снижении мощности высокочастотных колебаний (в подавляющем большинстве отведений). Средняя спектральная мощность низкочастотной бета активности приближалась к контрольным значениям во всех отведениях, за исключением сагиттального затылочного. В противоположность этому, средняя спектральная мощность высокочастотных бета колебаний в ряде отведений (лобных, центральных, височных и затылочных) оказалась достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Обсуждение

Повышение спектральной мощности дельта колебаний во всех анализируемых отведениях на 2-4 день после перенесенной ТИА может быть объяснено гиперактивностью стволовых структур мозга преимущественно мезэнцефального уровня [4-6]. Повышение же спектральной мощности тета ритма в большинстве лобных, некоторых центральных и отдельных теменных отведениях на 2-4 день после атаки, вероятно, может быть обусловлено раздражением стволовых структур преимущественно диэнцефального уровня, лимбико-ретикулярного комплекса [4-6]. В настоящее время считают, что происхождение медленной активности дельта и тета диапазона обусловлено потенциалом объемных зарядов, порожденным следовым потенциалом и связанным с процессами регулирования в нейроне

[5]. В то же время, многими исследователями подчеркивается, что возрастание тета активности имеет адаптивный, компенсаторный характер [4-6]. О повышении спектральной мощности медленных колебаний, не связанном с локальным поражением мозга, у больных после перенесенных ишемических нарушений мозгового кровообращения сообщается в других исследованиях [5]. В некоторых единичных ранее проведенных исследованиях указывается на наличие локальных очагов медленной активности у больных после перенесенных ТИА в ВББ, проводится сопоставление их характеристик с очаговыми симптомами в неврологическом статусе и данными компьютерной томографии головного мозга [8, 11, 12]. Наши данные не свидетельствуют о наличии у больных после перенесенных ТИА в ВББ локальных очагов медленной активности на ЭЭГ, что подтверждается также отчетливой положительной динамикой изменений спектральной мощности дельта и тета колебаний в динамике течения заболевания. Полученные нами данные соответствуют современным представлениям о клинических проявлениях и патофизиологической сущности ТИА, характеризующихся полностью обратимым в течение суток неврологическим дефицитом и отсутствием очаговых изменений при нейровизуализации.

Более сложной представляется трактовка изменений альфа активности, спектральная мощность которой была повышена в отдельных лобных, теменных и височных отведениях. По современным представлениям, альфа активность внезатылочной локализации чаще всего имеет иное происхождение и значение, чем альфа ритм, связанный с функциональной деятельностью зрительного анализатора, и генерируется глубинными структурами мозга [5]. Подтверждением этому служат изменения субдиапазонов альфа ритма на 2-4 день после перенесенной ТИА, проявлявшиеся возрастанием мощности высокочастотной составляющей (альфа-3), в то время как в контрольной группе имело место доминирование мощности низкочастотной (альфа-1) и среднечастотной (альфа-2) составляющих альфа активности. Таким образом, у больных происходило не ускорение

частоты доминирующей альфа активности во внезатылочных отведениях, а появление другой доминирующей активности.

Изменения спектров мощности высокочастотных составляющих (бета-1 и бета-2) ЭЭГ у больных на 2-4 день после перенесенной ТИА свидетельствовали о сложном дисбалансе десинхронизирующих влияний различных компонентов восходящей активирующей системы головного мозга. При этом повышение спектральной мощности низкочастотной бета активности (бета-1) имело место преимущественно в затылочных, теменных и височных отведениях. Изменения высокочастотных бета колебаний (бета-2) оказались более противоречивыми и пространственно разнонаправленными. Падение спектральной мощности бета-2 колебаний в полюсных лобных отведениях, наряду с повышением в центральном затылочном отведении, свидетельствует о нарушении нормального пространственного распределения высокочастотной бета активности у больных на 2-4 день после перенесенной ТИА.

Положительная динамика клинических симптомов у больных на 10-14 день после перенесенной ТИА коррелировала с положительной динамикой изменений спектральной мощности частотных диапазонов ЭЭГ, что нашло свое подтверждение, в первую очередь, в снижении спектральной мощности медленной активности (дельта и тета колебаний). Об активности саногенетических процессов в ЦНС говорит и перераспределение спектральной мощности субдиапазонов тета ритма на 10-14 день после перенесенной атаки (нормализация средних величин спектральной мощности тета-1 субдиапазона в большинстве анализируемых отведений и некоторое повышение средней мощности тета-2 субдиапазона в теменных отведениях). Положительная динамика изменений отмечалась и в отношении альфа активности, что проявлялось снижением до контрольных значений средних величин спектральной мощности всего диапазона альфа колебаний в большинстве отведений и перераспределением средней мощности субдиа-

пазонов альфа активности в сторону увеличения мощности среднечастотных колебаний при снижении мощности высокочастотных колебаний. Изменения спектральной мощности бета-1 и бета-2 диапазонов на 10-14 день после перенесенной ТИА имели разнонаправленный характер, отражая, по-видимому, стадийность саногенетических реакций со стороны различных компонентов восходящей активирующей системы головного мозга [4-6].

Заключение

Таким образом, изменения спектральной мощности дельта и тета колебаний на 2-4 день после перенесенной ТИА в ВББ свидетельствовали о гиперактивности стволовых структур мозга преимущественно мезэнцефального уровня и лимбико-ретикулярного комплекса и об отсутствии локальных очагов медленной активности. Спектральный анализ ЭЭГ указывал на наличие доминирующей альфа активности, генерируемой глубинными структурами мозга. Повышение мощности бета-1 колебаний наблюдалось преимущественно в затылочной, теменной и височной областях. Обнаружено нарушение пространственного распределения мощности бета-2 колебаний. Положительная динамика клинических симптомов у больных на 10-14 день после перенесенной ТИА коррелирует с положительной динамикой спектральной мощности частотных диапазонов ЭЭГ, что проявляется снижением спектральной мощности дельта и тета колебаний и нормализацией средних величин спектральной мощности тета-1 субдиапазона. К концу курса лечения наблюдается снижение до контрольных значений средних величин спектральной мощности всего диапазона альфа колебаний и перераспределение средней мощности субдиапазонов альфа активности в сторону увеличения мощности альфа-2 и снижения мощности альфа-3 субдиапазона. Изменения спектральной мощности бета-1 и бета-2 диапазонов имеют разнонаправленный характер, отражая, по-видимому, стадийность саногенетических реакций со стороны различных компонентов восходящей активирующей системы головного мозга.

Литература

1. Болезни нервной системы: руководство для врачей: в 2 т. / Н. Н. Яхно [и др.] – М.: Медицина, 1995. – Т. 1. – 656 с.
2. Верещагин, Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гулевская. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.
3. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
4. Зенков, Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии) / Л. Р. Зенков. – Таганрог: Из-во ТРТУ, 1996. – 358 с.
5. Иванов, Л. Б. Прикладная компьютерная электроэнцефалография / Л. Б. Иванов. – М.: Антидор, 2000. – 256 с.
6. Клиническая психология и психофизиология: учебное пособие / Г. М. Яковлев [и др.]; под. ред. Г. М. Яковлева. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 296 с.
7. Советов, А. Н. Восстановительные и компенсаторные процессы в центральной нервной системе / А. Н. Советов. – М.: Медицина, 1988. – 144 с.
8. A comparison of quantitative electroencephalography, computed tomography, and behavioral evaluations to localize impairment in patients with stroke and transient ischemic attacks / M. R. Nuwer [et al.] // J. Neuroimaging. – 1994. – Vol. 4, N 2. – P. 82–84.
9. Bach-y-Rita, P. Brain plasticity as a basis for recovery of function in humans / P. Bach-y-Rita // Neuropsychologia. – 1990. – Vol. 28, N 6. – P. 547–560.
10. Comparative study of nicardipine versus placebo in the prevention of cognitive deterioration in patients with transient ischemic attack / J. M. Molto [et al.] // Rev. Neurol. – 1995. – Vol. 23. – P. 54–58.
11. Logar, C. The value of EEG-mapping in focal cerebral lesions / C. Logar, M. Boswell // Brain Topogr. – 1991. – Vol. 3, N 4. – P. 441–446.
12. Taghavy, A. Parenchymal «damage» in transient ischemic attacks (TIAs) and prolonged reversible ischemic neurologic deficits (PRINDs): the role of cranial CT and EEG / A. Taghavy, H. Hamer // Int. J. Neurosci. – 1992. – Vol. 66, N 3-4. – P. 251–261.
13. Transient Ischemic Attack – Proposal for a New Definition / G. W. Albers [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1713–1716.

*Поступила 22.09.2006 г.
Принята в печать 28.08.2007 г.*

ИНАКТИВАЦИЯ ЭСТРОГЕН-СИНТЕТАЗЫ АРОМАЗИНОМ С ЦЕЛЮ НЕОБРАТИМОЙ БЛОКАДЫ СИНТЕЗА ЭСТРОГЕНОВ У ОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

АНТОНЕНКОВА Н.Н.

*ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова»*

Резюме. В статье представлен литературный обзор по механизму действия ингибиторов и инактиваторов ароматазы. Показана роль лекарственных средств данной фармакологической группы в лечении преимущественно метастатических форм рака молочной железы. Вместе с тем, начато изучение некоторых из них при резектабельных формах заболевания. Открытым в настоящее время остается вопрос о том, какая лечебная стратегия имеет преимущество: одновременное назначение адъювантной химиогормонотерапии, либо последовательные схемы лекарственного лечения, не ясно, нужно ли назначать ароматазные ингибирующие агенты сразу после хирургического или комбинированного лечения, либо после предшествующего лечения тамоксифеном. Не определены оптимальные сроки адъювантной эндокринотерапии ингибиторами ароматазы. Актуальным остается изучение особенностей адъювантной эндокринотерапии у пациенток в состоянии менопаузы различных возрастных групп.

Представлен опыт проведения адъювантной гормонотерапии экземеостаном в сравнительном аспекте с тамоксифеном в рамках проспективного рандомизированного исследования. Показано, что применение ароматазного инактиватора экземеостана в сравнении с антиэстрогенотерапией позволяет статистически значимо снизить частоту возникновения рецидивов и отдаленных метастазов, а также увеличить трехлетнюю безрецидивную выживаемость больных с резектабельными формами рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, эндокринотерапия, ингибиторы и инактиваторы ароматазы.

Abstract. This paper presents literature review of the mechanism of aromatase inhibitors and inactivators effect. The role of drugs belonging to this pharmaceutical group was demonstrated in the treatment of mainly the metastatic forms of breast cancer. At the same time, an investigation of some of them for resectable forms of the disease has been started. It is still a controversial question, which treatment strategy is more beneficial – concurrent administration of adjuvant chemohormonotherapy or sequential regimens of drug therapy; it is not clear whether aromatase-inhibiting agents should be used immediately after surgical or combined treatment or following previous tamoxifen therapy. The optimal duration of adjuvant endocrinotherapy with aromatase inhibitors is not determined. Studying the peculiarities of adjuvant endocrinotherapy in menopausal patients of different age groups still remains a topical problem.

The experience of adjuvant exemestane hormone therapy versus tamoxifen therapy is presented in a prospective randomized study. The use of exemestane, an aromatase inhibitor, versus antiestrogen therapy was demonstrated to significantly reduce the rates of recurrence and distant metastases and to improve 3-year relapse-free survival of patients with resectable forms of breast cancer.

Адрес для корреспонденции: 223053, Минская обл.,
Минский р-н, д. Боровляны, ул. 40 лет Победы, 18-47,
д.тел. 505-26-56, р.тел. 202-37-61. – Антоненкова Н.Н.

У больных раком молочной железы в пременопаузе основной источник эстрогенов и прогестеронов — ткань яичников. Частично эти гормоны образуются в надпочечниках. Процесс биосинтеза эстрадиола, эстрона, прогестерона контролируется фолликулолестимулирующим и лютеинизирующим гормонами аденогипофиза. Учитывая особенности гормонообразования у этой категории пациенток, основным видом эндокринного лечебного воздействия является кастрация: фармакологическая, лекарственная, лучевая с последующей лекарственной терапией антиэстрогенами, ингибиторами и инактиваторами ароматазы.

У больных раком молочной железы в период менопаузы женские половые гормо-

ны, являющиеся факторами роста опухоли, синтезируются путем периферической ароматизации андрогенов [10]. Происходит этот процесс преимущественно в жировой, мышечной, костной тканях, частично — в надпочечниках. Фермент ароматаза — эстроген-синтаза способствует конверсии тестостерона в эстрон, эстрадиол.

Изучены и другие пути метаболизма, например гидроксилирование и гидратация андрогенов. Возможно биологическое отщепление боковой цепи у стероидов, например в-ситостерина. На рис. 1 представлен синтез тестостерона из ацилированного дегидропрегненолона.

В рамках проспективного исследования по вопросам рака и питания [4] изучались

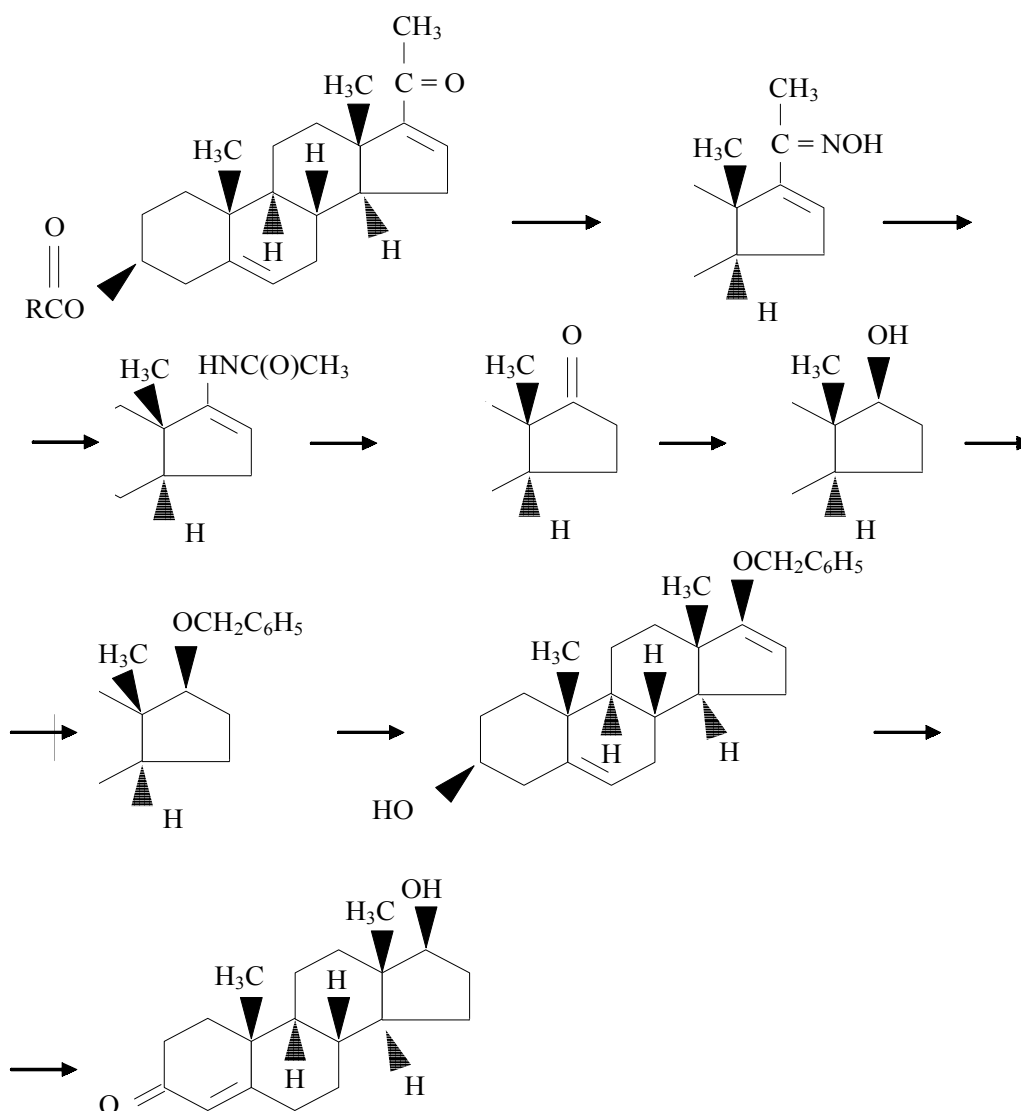


Рис. 1 Промежуточный синтез андрогенов [3].

уровни дегидроэпиандростерона сульфата, тестостерона, эстрона, эстрадиола и глобулина, связывающего половые стероиды у 677 женщин в постменопаузе, у которых в дальнейшем развился рак молочной железы. В группу контроля вошли 1309 здоровых женщин. Подсчитывались уровни свободных эстрадиола и тестостерона. В результате исследования установлено, что повышенные уровни как андрогенов, так и эстрогенов в сыворотке коррелировали с повышением риска развития рака молочной железы. Уровень глобулина, связывающего половые стероиды, был обратно пропорционален показателю риска. Для дегидроэпиандростендиона относительный риск составил 1,69; для андростендиона — 1,94; тестостерона в связанной форме — 1,85; свободного тестостерона — 2,50. Для эстрогенов относительный риск оказался выше. Для эстрона он составил — 2,07; эстрадиола — 2,28; свободного эстрадиола — 2,13. Учет влияния индекса массы тела или других потенциально воздействующих факторов значительно не повлиял на показатели риска возникновения рака молочной железы. Таким образом, установлено, что у женщин в менопаузе не только повышенные уровни эстрогенов в сыворотке крови, но и высокие уровни андрогенов ассоциируются с увеличением риска развития злокачественных опухолей молочной железы. Предполагается, что повышенный синтез андрогенов надпочечниками приводит к увеличению риска развития рака молочной железы.

Более 90% различных фракций андрогенов синтезируются только надпочечниками, за счет которых, в основном, секретируются 17-кетостероиды, что являлось важным при обследовании пациенток с целью определения гормоночувствительности опухолей, в то время как рецепторный статус определять не представлялось возможным. Основная масса андрогенов в женском организме находится в связанном состоянии: приблизительно 20% из них связано с альбуминами, 78% — с глобулинами. Наиболее устойчивая связь обеспечивается с помощью половых стероид-связывающих глобулинов, синтез которых происходит в печени. Лишь неболь-

шая часть тестостерона (1,6%) остается свободной и активной. Транспорт гормонов от их источников к органу-мишени происходит, как правило, в связанном белковом виде. Способность соединения у глобулинов, связывающих половые гормоны, наиболее выражена по отношению к дегидротестостерону, наименьшая — к андростендиону и дегидроэпиандростерону. У женщин концентрация стероид-связывающих глобулинов в 2 раза выше, чем у мужчин, поскольку их синтез стимулируется эстрогенами.

Перспективным направлением эндокринотерапии больных РМЖ в менопаузе является использование ингибиторов и инактиваторов ароматазы.

Для лечения метастатического РМЖ в менопаузе широко используются ингибиторы ароматазы — нестероидные (обратимые) и стероидные (необратимые). Последние, вследствие производимой ими необратимой деструкции ферментного комплекса, называют также инактиваторами ароматазы.

Все нестероидные ингибиторы ароматазы связываются с цитохромом Р-450 (часть фермента ароматазы), вызывая его обратимое ингибирование. Неспецифичным нестероидным ингибитором цитохрома Р-450 является аминоклотетимид, который ингибирует ряд ферментов, вовлеченных в синтез стероидов в надпочечниках. Кроме того, аминоклотетимид стимулирует экспрессию различных оксидаз, имеющих смешанную функцию, в связи с чем повышается клиренс эстрона сульфата.

Нестероидные ингибиторы ароматазы обратимо связываются с цитохромом — частью Р-450 гема фермента ароматазы. В отличие от них стероидные препараты воспринимаются как искусственные субстраты и медиаторы и необратимо связываются с активным участком пептидной части фермента, вызывая его инактивацию. Предполагается, что такими различиями в механизме действия обусловлено отсутствие перекрестной резистентности между нестероидными и стероидными ароматазными ингибиторами.

В настоящее время синтезированы стероидные фармакологические средства — форместан и экземестан, нестероидные — ами-

ноглютетимид, летрозол, ворозол, анастрозол.

Препараты этой группы способны блокировать гемо- и флавопротеины, а также цитохром-Р-450 – никотинамиддифосфатредуктазу.

Лентарон (форместан) – ароматазный инактиватор первого поколения. Эффективность его в 60 раз превосходит таковую аминоклоглютетимида. По данным исследований *in vivo*, лентарон существенно снижает уровень эстрогенов в яичниках у крыс и приводит к регрессии гормонально-зависимой индуцированной опухоли молочной железы. В настоящее время доказано, что лентарон является весьма эффективным средством лечения РМЖ у тамоксифенрезистентных пациенток [7].

Экземестан – 6-метилен-андроста-1,4-диен-3,17-дион (аромазин) – специфический ароматазный инактиватор, необратимо ковалентно связывающий активную часть цитохрома Р-450 фермента ароматазы. При приеме экземестана в дозе 25 мг ежедневно в течение 8-16 недель концентрация циркулирующих женских половых гормонов в сыворотке крови составляет 97% от исходного уровня. Ароматазная активность при этом ингибируется на 97,9%. Максимальная концентрация препарата в плазме регистрируется спустя 1-2 часа после его приема, период полувыведения аромазина из организма составляет 27 часов.

Аромазин является высокоэффективным стероидным необратимым инактиватором ароматазы, назначается *per os*. Препарат вызывает зависимость от времени инактивации ароматазы и его активность в 100 раз превышает таковую аминоклоглютетимида. Аромазин не взаимодействует с 5-б-редуктазой и десмолазой, не связывается с эстрогено-, прогестероно-, глюкокортикоидо- и минералокортикоидными рецепторами. 17-гидрометаболит экземестана обладает низкой степенью аффинности к рецепторам андрогенов.

Аромазин не влияет на изменение уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, кортизола и альдостерона [1, 6]. Фармакокинетика аромазина изучалась у больных РМЖ с умеренной или тяжелой степенью печеночной недостаточности. При приеме однократной дозы 25 мг кон-

центрация препарата в плазме в 3 раза превысила нормальный уровень. Безопасность постоянного приема аромазина при почечно-печеночной недостаточности не изучена. Европейской онкологической группой EORTC проведены клинические исследования по изучению влияния экземестана и мегестрола ацетата на изменение метаболизма при метастатическом РМЖ с нарушениями функции печени. У 20% пациенток оценены токсические реакции, проявляющиеся лимфопенией, у 89% отмечались предкритические уровни лимфопении III-IV степени, а также риск развития серьезных осложнений терапии. 40% больных либо выздоровели, либо отмечали улучшение состояния. При локализации метастазов в печени и костях редко отмечались повышенные концентрации аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и г-глутамилтрансферазы. У 2,7% пациенток, получавших аромазин, и у 1,8% лечившихся мегестрол ацетатом зарегистрировано повышение уровня г-глутамилтрансферазы. Клиренс креатинина у больных с почечной недостаточностью, принимавших аромазин, был ниже на 35 мл/мин в сравнении со здоровыми лицами [7].

Анализ эффективности препарата у пациенток с висцеральными метастазами (более 50% больных) показал достоверно большую противоопухолевую активность аромазина в сравнении с мегестрол ацетатом [8, 11].

Установлено, что применение экземестана сопровождается меньшим количеством и степенью выраженности побочных эффектов. Прекращение лечения из-за побочных реакций в группе, принимавшей аромазин, составило 1,7% случаев по сравнению с 5% в группе больных, лечившихся мегестролом. Нежелательные эффекты при приеме экземестана были умеренно выраженными (лишь 4% имели третью-четвертую степень) [9].

Продemonстрирован эффект аромазина, применяемого в качестве второй линии эндокринотерапии после окончания ремиссии от тамоксифена у больных диссеминированными формами РМЖ. Результаты исследований, проведенных в США (128 больных) и Европе (136 больных), показали, что частота полных

и частичных эффектов составила 28% и 23% соответственно. Объективные эффекты в течение более чем 6-ти месяцев регистрировались в 47% и 37% случаев соответственно. Средняя продолжительность ответа в этих исследованиях была значительной — 74 и 69 недель; 66 и 59 недель.

Таким образом, одним из самых перспективных направлений в лечении метастатического РМЖ в менопаузе является использование аромазина. Активность препарата в дозе 200 мг ежедневно в качестве 3-й линии (в ряде случаев и 4-й) терапии распространенного РМЖ была оценена Thurlimann и соавторами у 80 пациенток (у 43% были висцеральные метастазы), ранее лечившихся аминоглютетимидом, тамоксифеном, другими гормоно- и/или химиопрепаратами. Общий лечебный эффект отмечен в 39% случаев. Медиана ремиссии составила 59 недель. Из-за развития побочных эффектов лечение было прекращено только у 3% пациенток [12].

Доказана эффективность экземестана при прогрессировании заболевания после тамоксифена, а также после применения аминоглютетимида или любого нестероидного ингибитора ароматазы. Инактиватор ароматазы экземестан может быть эффективен (27%) даже после применения во второй линии терапии после фемары и аримидекса, а также после маммотита (8,1%) [13].

Таким образом, на сегодняшний день изучена роль ароматазных ингибиторов и инактиваторов преимущественно при метастатических формах РМЖ.

Проведены исследования по возможности применения ингибирующих ароматазных агентов: фемары, аримидекса в адъювантных схемах [2, 5, 12]. Вместе с тем, остается открытым вопрос, какая лечебная стратегия

имеет преимущество: назначение препаратов в течение 2 лет, 5 лет или 10 лет, или необходимо их назначать после предварительного лечения тамоксифеном и в течение какого периода времени? Совсем не изучена эффективность необратимого инактиватора ароматазы экземестана в адъювантной эндокринотерапии. Нет ответа на вопрос: какова эффективность аромазина после 2-3 лет лечения тамоксифеном без предшествующих курсов полихимиотерапии?

Актуальным является изучение особенностей адъювантной эндокринотерапии экземестаном у пациенток в состоянии менопаузы различных возрастных групп.

Цель исследования - изучить эффективность адъювантной эндокринотерапии экземестаном в сравнении с тамоксифеном у операбельных больных РМЖ в менопаузе.

Методы

В рандомизированное проспективное исследование включено 300 больных РМЖ с резектабельным опухолевым процессом. Гормонорецепторный статус опухоли у всех больных — положительный.

Первый этап лечения предполагал выполнение операции (мастэктомия; квадрантэктомия с подключично-подмышечно-подлопаточной лимфаденэктомией; резекция) и, по показаниям, — проведение лучевой терапии.

Радиотерапевтический этап лечения: облучение молочной железы и зон регионарного метастазирования осуществлялось тормозным излучением ускорителя или на гамма-терапевтическом аппарате, а парастернальной зоны — путем чередования фотонного и электронного пучков или только электронным излучением в зависимости от глубины зале-

Таблица 1

Характеристика больных в зависимости от стадии заболевания

Стадия	Аромазин		Тамоксифен	
	кол-во	%	кол-во	%
1	35	23,3	46	30,7
2	80	53,3	76	50,7
3	35	23,3	28	18,7

По стадии заболевания статистически значимых различий нет ($p=0,31$).

гания цепочки парастеральных лимфатических узлов. При облучении молочной железы в предоперационном периоде зона опухолевого роста дополнительно облучалась электронным пучком.

Предоперационная лучевая терапия проводилась на всю молочную железу в разовой очаговой дозе (РОД) 4 Грей (Гр): 5 сеансов до суммарной очаговой дозы (СОД) 20 Гр, что изоеквивалентно дозе 30 Гр в режиме обычного фракционирования. Зона опухолевого роста дополнительно облучалась электронным пучком, энергия которого выбиралась в зависимости от глубины залегания опухоли до СОД 30 Гр, что изоеквивалентно дозе 54 Гр в режиме обычного фракционирования. После операции проводилась лучевая терапия в РОД 2 Гр до СОД 20 Гр на зоны регионарного метастазирования.

Если было показано проведение лучевой терапии только в послеоперационном периоде, то оно проводилось в РОД 2 Гр, СОД 50 Гр на регионарные зоны.

После выполнения органосохраняющей операции молочная железа облучалась до СОД 50 Гр с дополнительной электронотерапией ложа опухоли 16 Гр.

Методом простой рандомизации формировались две группы больных: первой – в адъювантном режиме назначался тамоксифен по 20 мг ежедневно, второй – экземестан по 25 мг ежедневно.

Возраст больных I группы: от 49 до 84 лет, среднее значение – 67,9 лет. Возраст больных II группы: от 46 до 85 лет, среднее значение – 66,5 лет. Статистически значимых различий по возрасту между группами больных не зарегистрировано. Возрастная составляющая в обеих группах соответствует нормальному закону распределения ($p=0,21$ – в первой группе; $p=0,17$ – во второй группе,

критерий Шапиро-Уилка). Второе условие применимости параметрического критерия Стьюдента – генеральных дисперсий так же выполняется, $p>0,05$, критерий Фишера. Сравнение распределений в группах по возрасту: $p=0,12$ (критерий Стьюдента).

Распределение больных в сравниваемых группах в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса представлено в табл. 1.

В послеоперационном периоде проводилось гистологическое исследование удаленных опухолей. Определялись степень дифференцировки опухоли и характер поражения метастатических лимфатических узлов. В группе тамоксифена у 21 (14%) больной установлена 1-ая (g1) степень гистологической дифференцировки, у 93 (62%) больных – вторая (g2) степень дифференцировки, у 36 (24%) пациенток – третья (g3). В группе аромазина g1 – у 16 (10,7%) больных, g2 – у 93 (62%) больных, g3 – у 41 (27,3%) больной.

Статистически значимых различий между группами больных, включенных в исследование по признаку «степень дифференцировки опухоли», нет ($p=0,61$, критерий χ^2 с поправкой Йетса).

Одним из важных в прогностическом плане признаков является наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. В наше исследование включены больные со следующими характеристиками лимфатических узлов (табл. 2).

В группе тамоксифена позитивные лимфатические узлы диагностированы у 53 (35,3%) больных, негативные – у 97 (64,7%) больных. В группе аромазина – позитивные л/узлы были у 61 (40,7%) больных, негативные – у 89 (59,3%) больных. Статистически значимых различий между группами по этому признаку так же нет ($p=0,41$, χ^2).

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов

MTS в л/у	Аромазин		Тамоксифен	
	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%
Нет	89	59,3	97	64,7
Есть	61	40,7	53	35,3

Безрецидивная выживаемость больных

Группа	Кол-во	Выживаемость (%), +/- (%)					
		1 год		2 года		3 года	
Тамоксифен	136	94,1	2,0	87,2	2,9	75,6	4,3
Аромазин	150	96,7	1,5	93,9	2,0	86,5	3,1

Таким образом, исследуемые группы пациенток сопоставимы по основным критериям: возрасту, стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли, поражению регионарного лимфатического аппарата.

Результаты

Медианы наблюдения за больными составили: 29,8 и 32,6 мес соответственно ($p>0,05$).

За время наблюдения у больных исследуемых групп начали регистрироваться признаки возврата болезни. У пациенток, принимавших с адъювантной целью тамоксифен, прогрессирование опухолевого процесса отмечено в 25 (16,7%) случаях.

Стероидный инактиватор ароматазы – экземестан позволяет статистически значимо ($p=0,035$) снизить количество отдаленных метастазов и местных рецидивов у операбельных больных раком молочной железы: 12 (8%) из 150 и 25 (16,7%) из 150.

Свободная от болезни выживаемость оценивалась методом Каплана-Майера. Для сравнения выживаемости в группах больных, которым проводились два вида адъювантной эндокринотерапии, использовался логарифмический ранговый тест. Учитывались данные только о тех больных, которым лечение в течение всего периода наблюдения проводилось по первоначально назначенной схеме. В группе больных, получавших с адъювантной целью тамоксифен, 14 пациенткам препарат

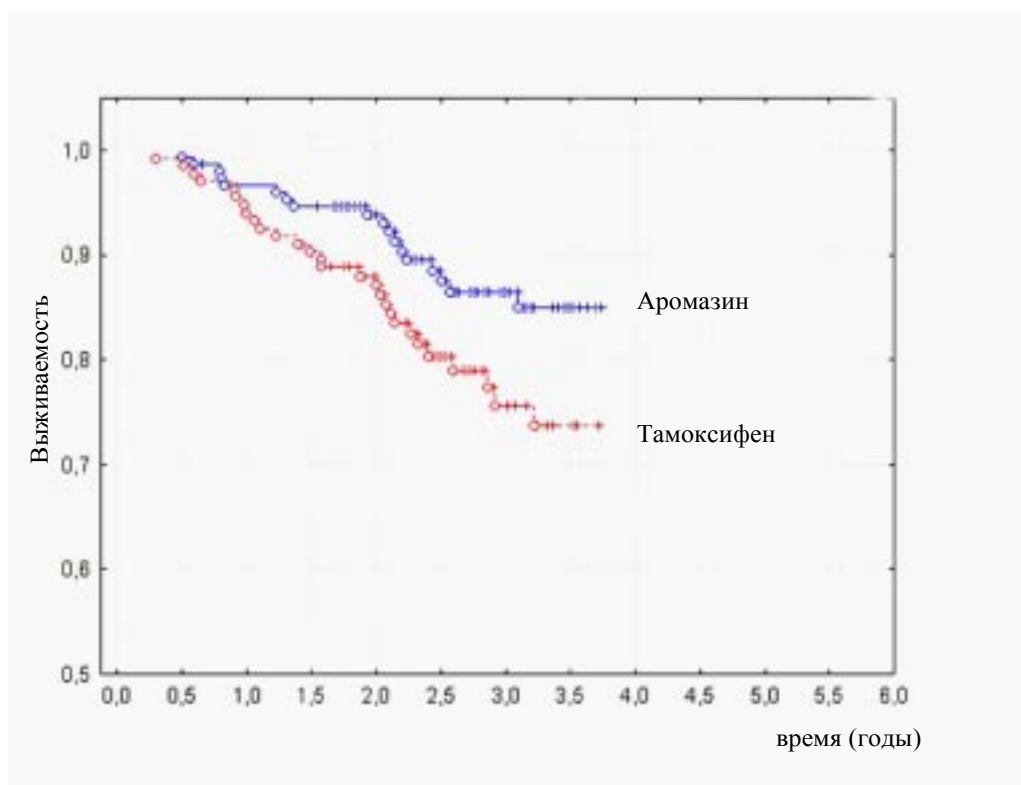


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы при проведении адъювантной гормонотерапии тамоксифеном и экземестаном (по Каплан-Майеру).

был отменен ввиду развития серьезных неблагоприятных явлений, обусловленных его действием. В группе аромазина ни у одной больной препарат не был отменен в связи с побочными эффектами.

В таблице 3 представлены данные безрецидивной выживаемости больных сравниваемых групп.

В результате сравнения групп больных установлено, что 3-х летняя безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы в группе экземестана статистически значимо ($p=0,012$) выше, чем в группе тамоксифена.

Графическое изображение данных выживаемости больных раком молочной железы представлено на рис. 2.

Полагаем, что в результате широкого применения новой методики в клинической практике онкологических учреждений Республики Беларусь представится возможным значительно улучшить результаты лечения больных РМЖ.

Заключение

1. Применение экземестана для адъювантной эндокринотерапии больных раком молочной железы позволяет статистически значимо снизить частоту возникновения рецидивов и отдаленных метастазов опухоли в сравнении с антиэстрогенотерапией тамоксифеном: 8% и 16,7% соответственно ($p=0,035$).

2. Адъювантная эндокринотерапия экземестаном позволяет статистически значимо увеличить трехлетнюю безрецидивную выживаемость больных раком молочной железы в сравнении с антиэстрогенотерапией тамоксифеном ($p=0,01$).

Литература

1. Семиглазов, В. Ф. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика) / В. Ф. Семиглазов, К. Ш. Нургазиев, А. С. Арзуманов. – Алматы: Полиграф сервис, 2001. – 344 с.
2. First line endocrine therapy in postmenopausal patients with advanced breast cancer and visceral metastases: anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen / J. K. Beat [et al.] // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 20, N 22b. – abstr. 1835.
3. Breast cancer biology, treatment, and survival in elderly women / V. Bernstein [et al.] // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 20, N 247a. – abstr. 985.
4. Breast cancer management. Application of evidence to patient care / J. M. Nabholz [et al.]. – UK: Martin Dunitz Ltd, 2000. – 569 p.
5. Buzdar, A. History and advancement of anastrozole in the treatment of breast cancer / A. Buzdar, M. Baum. – London: Royal Society of Medicine Press Ltd, 2003. – 110 p.
6. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E51288) / N. E. Davidson [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 5973–5982.
7. Dixon, J. M. Aromatase inhibitors for early breast cancer therapy: A choice of effective treatment strategies / J. M. Dixon, N. Bundred // EJSO. – 2006. – Vol. 32. – N 2. – P. 123–125.
8. Dixon, J. M. Aromatase inhibitors for early breast cancer therapy: A choice of effective treatment strategies / J. M. Dixon, N. Bundred // EJSO, J. of Cancer Surgery. – 2006. – Vol. 32. – P. 123–125.
9. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 1687–1717.
10. Estrogen receptor positive (ER+), progesterone receptor negative (PgR-) breast cancer: new insights into molecular mechanisms and clinical implications / G. Arpino [et al.] // Breast cancer research and treatment: 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. – 2004. – Vol. 88. – Suppl. – Abstr. 105.
11. Multicenter, phase II trial of exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer / S. Jones [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – N 11. – P. 3418–3425.
12. Sein, hormones et antihormones: 26^{es} journées de la société française de gynécologie et de pathologie mammaire, Nancy, Novembre 2004 / A. Lesur [et al.] // – DaTeBe SAS, 2004. – 459 p.
13. Stable 'portrait' of breast tumors during progression: data from biology, pathology and genetics / M. Lacroix [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2004. – Vol. 11. – P. 497–522.

Поступила 29.05.2007 г.

Принята в печать 28.08.2007 г.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГОСПИТАЛЬНОГО САЛЬМОНЕЛЛЕЗА

ЛАВРИНОВИЧ Д.Н., СЕМЕНОВ В.М., ДМИТРАЧЕНКО Т.И.

*УО "Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет";
кафедра инфекционных болезней*

Резюме. Сальмонеллёз в настоящее время занимает одно из первых мест по распространённости среди кишечных инфекций не только в Республике Беларусь, но и во всём мире.

Целью настоящей работы явилась оценка клинического течения внутрибольничного сальмонеллеза, вызванного *S. typhimurium*, в сравнении с внебольничным сальмонеллёзом. Нами наблюдалось 58 больных с внутрибольничным сальмонеллёзом, обусловленным *S. typhimurium*, из них 43 больных (74,2%) были детьми первого года жизни. В процессе исследования было установлено, что внутрибольничный сальмонеллёз по сравнению с внебольничным чаще протекает в тяжёлой форме, с явлениями гемоколита, длительным лихорадочным периодом, сопровождающимся выраженной интоксикацией и нарушением стула. Болеют преимущественно дети до одного года, в первую очередь с фоновой сопутствующей патологией, поэтому заболевание нередко осложняется генерализацией процесса ($1,7 \pm 1,7\%$), частыми рецидивами ($3,92 \pm 2,74\%$ больных) и длительным бактерионосительством ($44,1 \pm 10,28\%$ больных).

Ключевые слова: внутрибольничный сальмонеллез, *S. typhimurium*, гемоколит, осложнения.

Abstract. Nowadays salmonellosis has one of the first places according to its frequency among other intestinal infections, both in Republic Belarus and all around the world.

The aim of the presented work was the assessment of the clinical course of nosocomial salmonellosis caused by *S. typhimurium* in comparison with out-patient salmonellosis. We have observed 58 patients with nosocomial salmonellosis; 43 of them (74,2%) were the babies of 1st year of life. During the process of study one determined that nosocomial salmonellosis has the more severe clinical course with the manifestations of haemocolitis and protracted fever accompanied by high level of general intoxication and stool disorders comparing with out-patient salmonellosis. The patients were predominantly babies below 1 year, primary with background accompanying pathology; that's why this disease is commonly complicated with generalization of the process ($1,7 \pm 1,7\%$ of patients), frequent relapses ($3,92 \pm 2,74\%$) and prolonged bacterial carriage ($44,1 \pm 10,28\%$).

Несмотря на то, что сальмонеллезы как нозологические формы известны очень давно, меняющиеся условия внешней среды, напряженность коллективного иммунитета постоянно вносят существенные коррективы в клиническое течение заболеваний. В связи с этим число научных исследований, посвященных клинико-патогенетическим закономерностям сальмонеллезозов, не снижается. Подобные исследования имеют

одно из решающих значений в разработке рациональных методов лечения данной категории больных.

В клиническом аспекте наиболее важным является характеристика особенностей течения сальмонеллеза, вызванного *S. typhimurium*. Многие авторы указывают на склонность госпитального сальмонеллеза к формированию тяжелых форм (33,3%) и затяжного течения (19,9%) [1, 2, 3]. При этом весьма характерным для госпитального сальмонеллеза является его своеобразная динамика - медленное развитие заболевания с более

поздним вовлечением в патологический процесс органов и систем, последовательным появлением клинических симптомов. Исследователи отмечают, что медленно развивающийся, но глубокий и упорный токсикоз имеет большую продолжительность, чем при внебольничном сальмонеллезе. У большинства больных он возникает вслед за симптомами поражения гастроинтестинального тракта и достигает максимальной выраженности в сроки от 2 до 5 суток [3, 4].

В целом, по мнению исследователей, динамика медленно развивающегося патологического процесса при госпитальном сальмонеллезе отражает механизм инфицирования, в то время как характер интоксикации, глубина органных поражений, частота неблагоприятных исходов являются следствием взаимодействия возбудителя с необычной биологической характеристикой, в частности высоким тканевым тропизмом, и макроорганизма с измененной реактивностью, высокой сенсibilизацией и резко нарушенным в процессе предшествующего заболевания биоценозом кишечника [3, 5, 6]. Анализ литературных данных, касающихся клинических особенностей сальмонеллеза тифимуриум в разных возрастных группах, показал, что для детей первых месяцев жизни характерным является постепенное развитие заболевания, которому соответствует начальная симптоматика, представленная гастроинтестинальными нарушениями. В более старших возрастных группах заболевание чаще возникает остро, с выраженным токсикозом. При этом авторы подчеркивают, что интоксикация, отражая степень функциональной зрелости организма, уровень сформированности центральной нервной системы, будучи слабо выражена и медленно развиваясь у детей первого месяца жизни, существенно меняет свой характер в более старших возрастных группах. Она появляется в ранние сроки, причем с увеличением возраста нарастает ее частота, интенсивность, темпы развития и, вместе с тем, сокращается продолжительность [3, 4, 7, 8].

По данным В.Г.Акимкина [9], среди больных нозокомиальным сальмонеллезом взрослых преобладающей является гастроин-

тестинальная форма (до 75%). Наряду с этим, достаточно часто отмечалась генерализация инфекции (10-25%). Среди гастроинтестинальной формы преобладали гастроэнтеритический и гастроэнтероколитический варианты инфекции (более 95%). Среди генерализованных форм инфекции тифоподобный вариант отмечался в 70% случаев, септико-пиемический - в 30% [9]. Кроме того, у данной категории больных возможно также формирование длительного бактериовыделения [10, 11].

По характеристике тяжести течения заболевания в структуре внутрибольничного сальмонеллеза, как отмечают многие авторы, преобладают тяжелые (39,7%) и среднетяжелые (43,7%) формы инфекции [2, 7, 8, 12]. Динамика структуры тяжелых форм течения заболевания показывает, что в течение времени наблюдения за хронической эпидемией наблюдается прогрессивное уменьшение доли тяжелых форм заболевания в общей клинической картине пациентов, заболевших нозокомиальным сальмонеллезом (от 49,1% в 1-ый год до 14,9% в 3-ий эпидемический год). По характеристике клинического течения заболевания в структуре преобладает гастроинтестинальная форма - 74,8%, однако достаточно часто диагностируются генерализованные формы сальмонеллеза - 25,2%. Общая смертность от внутрибольничного сальмонеллеза составляет 0,78%. Наибольшая летальность, как правило, отмечается в 1-ый эпидемический год, составляя 7,39%. Данный показатель достоверно отличался от уровня летальности последующих лет наблюдения. Характеризуя структуру смертности, следует отметить, что на первый эпидемический год приходится 72,2% всех летальных исходов. Показатель общей летальности составляет 5,64% [9, 12].

Целью настоящей работы явилась оценка клинического течения внутрибольничного сальмонеллеза

Методы

Все исследования проводились на базе Витебской областной клинической инфекционной больницы с использованием общеклинических методов обследования. Обследование проводилось по общепринятому алгорит-

му: сравнивались клинические проявления внутрибольничного сальмонеллеза с клиническим течением внебольничного сальмонеллеза, диагноз подтверждался доступными лабораторными методами, такими, как общий анализ крови, общий анализ мочи, бактериологическое исследование. Клинические проявления сравнивались по следующим критериям: длительность лихорадочного периода, частота и характер стула, рвоты, тяжесть заболевания, наличие и длительность интоксикации, наличие сопутствующей патологии и фоновых заболеваний, возраст пациентов, длительность бактериовыделения. Среди лабораторных методов исследования нас прежде всего интересовали следующие критерии: лейкоцитоз, повышение СОЭ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, лейкоцитурия, протеинурия.

Под нашим наблюдением находилось 58 больных внутрибольничным сальмонеллезом, обусловленным *S.typhimurium*. При этом подавляющая часть из них, 43 больных (74,2%), были детьми первого года жизни (табл. 1). Преобладала гастроинтестинальная форма заболевания 86,2% (50 больных), у 1 (1,7%) больного, ребенка 5 месяцев, установлена генерализованная токсико-септическая форма сальмонеллеза, которая развилась через 1 месяц после перенесенной гастроинтестинальной формы и сохранявшегося бактериовыделения. Генерализация процесса произошла на фоне острой респираторной вирусной инфекции. У 7 (12,1%) больных, не имевших симптомов поражения ЖКТ и выделявших *S.typhimurium*, выставлен диагноз «бактерионосительство» (таблица 1).

Полученные данные обработаны на персональном компьютере с использованием стандартного пакета статистических программ «Statistica 6,0». Вариационная статистика включала определение среднего арифметичес-

кого, среднего квадратичного отклонения, средней ошибки среднего коэффициента корреляции. При нормальном распределении значений переменных использовали непарный t-критерий Стьюдента, при ненормальном распределении значений - непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди 50 больных, перенесших гастроинтестинальную форму заболевания, преобладали тяжелые - 46,0% (23 больных) и среднетяжелые - 48,0% (24 больных) формы заболевания. при этом не было достоверных различий тяжести процесса в зависимости от возраста больных. Тяжесть процесса определялась в первую очередь фоновой сопутствующей патологией.

Все больные внутрибольничным сальмонеллезом имели ту или иную сопутствующую патологию и в большинстве случаев были переведены в Витебскую инфекционную больницу из других стационаров города или области (табл. 2). Наиболее часто (65,5%) заболевание развивалось на фоне инфекции дыхательных путей. В различных возрастных группах респираторные инфекции имели от 50 до 100% больных. Среди детей в возрасте до 3-х мес. преобладающей была врожденная патология. В целом врожденную патологию имели 45,1% (23) детей в возрасте до двух лет. Перинатальная энцефалопатия наблюдалась у 19 (37,2%) детей, гипотрофия I-III степени - у 9 (17,6%), врожденный порок сердца - 1 (1,9%), гидроцефалия - 1 (1,9%), врожденная краснуха - 1 (1,9%), цитомегаловирусная инфекция - 1 (1,9%), болезнь Дауна - 1 (1,9%). Анемия наблюдалась у 17 (33,3%) детей забо-

Таблица 1

Возрастная структура обследованных больных госпитальным сальмонеллезом

	Возраст											
	до 3-х мес		от 3 до 6 мес		от 6 до 12 мес		от 1 до 2 лет		от 2 до 10 лет		старше 15 лет	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Кол-во больных	7	12,1	12	20,7	24	41,4	8	13,8	3	5,1	4	6,9

Таблица 2

Наличие и характер сопутствующей патологии у больных внутрибольничным сальмонеллезом, вызванным *S.typhimurium*

Возраст	Кол-во больных	Сопутствующая патология							
		Инфекции дыхательных путей		Врожденная патология		Операции		Другая патология	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 3-х мес	7	0	0,0**	6	85,7**	0	0,0**	1	14,3**
от 3* до 6 мес	12	10	83,3**	6	50,0**	0	0,0**	2	16,7**
от 6* до 12 мес	24	16	66,7**	9	37,5**	1	4,2**	5	20,8**
от 1* до 2 лет	8	8	100,0**	2	25,0**	0	0,0**	2	25,0**
от 2* до 10 лет	3	2	66,7*	0	0,0**	1	33,3**	0	0,0**
старше 15* лет	4	2	50**	0	0,0**	2	50,0**	0	0,0**
Всего	58	38	65,5***	23	39,6***	4	6,9***	10	17,2***

* - включительно

** - удельный вес патологии в возрастной группе

*** - удельный вес патологии от общего числа больных

левание сопровождалось анемией. 16 (27,6%) больных имели сочетанную патологию.

При гастроинтестинальной форме сальмонеллеза лихорадка была характерным симптомом, причем более чем у преобладающей части больных (82% - 42 человека) температура достигала 38°C и выше. Следует отметить, что только у 2% (1 ребенок) больных в возрасте до года температура оставалась нормальной, у 13% (6 больных) была в пределах 37-37,9°. Длительность повышения температуры зависела от тяжести заболевания и составила у половины больных (56%-28 больных) 3-6 дней. Повышение температуры менее 3 дней и более 6 дней наблюдалось у равного количества больных (22% - 11 больных), средняя длительность повышения температуры при внутрибольничном заражении составила 4,18 дня, в то время как при внебольничном заражении *S.typhimurium* длительность лихорадки составила 3,4 дня.

Симптомы интоксикации при внутрибольничном инфицировании развивались более постепенно, чем при заражении в домашних условиях (в течение 3-4 дней) и сохранялись в среднем 3,8 дня. При внебольничном заражении начало заболевания было внезапным, с развитием всех симптомов болезни в первые часы или сутки, токсикоз держался в среднем 2,4 дня.

Рвота наблюдалась нами лишь у 16,0% (8) больных гастроинтестинальной формой внут-

рибольничного сальмонеллеза. Обычно рвота была нечастой (1-2 раза в день) и появлялась на 1-3-й и даже позднее 4 дня от начала заболевания. При внебольничном заражении рвоту чаще отмечали в 1-й день болезни и этот симптом встречался у 36,4% (12) больных.

Жидкий стул наблюдался нами у всех больных манифестными формами заболевания, у 12% больных внутрибольничным сальмонеллезом частота стула не превышала 5 раз в сутки, у 48% больных - 5-10 раз и у 40% - свыше 10 раз. При этом у 16% больных частота стула составляла от 15 до 20 раз. При этом у всех детей первых 3 месяцев жизни жидкий стул был более 10 раз в сутки. Гемоколит выявлен у 54% больных, причем у детей первых 6 месяцев жизни этот синдром встречался значительно чаще (66,7%). От 80 до 100% детей отмечался стул со слизью. У отдельных больных отмечены податливость и зияние ануса. Учитывая то, что при других острых кишечных инфекциях гемоколит у детей до года не встречается так часто, как при сальмонеллезе тифимуриум, каждый случай гемоколита у ребенка первого года жизни должен настораживать врача в отношении сальмонеллезной инфекции. У большей части (58,0% - 29 больных) больных внутрибольничным сальмонеллезом в бактериологических исследованиях кала обнаруживалась сопутствующая флора, что вероятно связано с наличием дисбак-

териоза, причиной которого явилось предшествующее назначение массивной антибактериальной терапии. При этом чаще всего обнаруживались кандиды и золотистый стафилококк (табл. 3)

Для внутрибольничного сальмонеллеза было более характерным и длительное бактериовыделение, что не наблюдалось у больных внебольничным сальмонеллезом. У 41,6% из 24 больных, имевших рост *S.typhimurium* в контрольных посевах, длительность бактериовыделения превышала 30 дней, а у 3 больных (12,5%) носительство *S.typhimurium* превышало 3 мес, что согласно общепринятому мнению можно трактовать как хроническое бактериовыделение. При этом у 2 из 3 больных отмечались рецидивы заболевания спустя 1-3 мес после перенесенного острого процесса, у одного из них развилась генерализованная форма заболевания.

У 42% (21) больных внутрибольничным сальмонеллезом наблюдался лейкоцитоз, что имело достоверные различия по сравнению с внебольничным сальмонеллезом ($p<0,05$). У 30% (15 больных) отмечалось повышение СОЭ, у 58% (29 больных) сдвиг формулы влево, однако данные показатели не имели достоверных различий с внебольничным сальмонеллезом тифимуриум.

Лишь 18% обследованных больных имели протеинурию, при этом уровень белка в моче не превышал 0,8-1,0 г/л, лейкоцитурия отмечена нами лишь у 1 больного (2%)

с гастроинтестинальной формой сальмонеллеза. Ни у одного из обследованных нами больных не было обнаружено повышение уровня мочевины.

Генерализованная форма заболевания наблюдалась нами только у одного больного, что составило 1,7% от наблюдавшихся нами больных внутрибольничным сальмонеллезом и 1,1% от всех больных сальмонеллезом тифимуриум, включенных в наши исследования.

Учитывая различия в чувствительности к антибиотикам и дезинфектантам внутрибольничных и внебольничных штаммов серовара *typhimurium*, определяющие различную тактику как в подборе антибактериальных препаратов, так и в проведении дезинфекционных мероприятий, большое значение имеет дифференциальная диагностика нозокомиального и внегоспитального сальмонеллеза. В таблице 4 представлены статистически значимые различия нозокомиального и внегоспитального сальмонеллеза.

Таким образом, отмеченные в обзоре литературы различия биологических свойств сальмонелл различных сероваров определяют особенности клинической картины внебольничного сальмонеллеза и внутрибольничного сальмонеллеза.

Более выраженная способность *S. enteritidis* к образованию термолабильного энтеротоксина объясняет более часто встречающееся бурное проявление диспептического

Таблица 3

Наличие сопутствующей флоры в бактериологических посевах кала больных внутрибольничным и внебольничным сальмонеллезом *S.typhimurium*

Выделенная флора	Внутрибольничный сальмонеллез (n=58)		Внебольничный сальмонеллез (n=33)		Сальмонеллез тифимуриум в общем (n=71)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>S.aureus</i>	8	27,6±5,87	4	36,4±8,37	12	30,0±5,43
<i>S.epidermidis</i>	5	17,2±4,95	4	36,4±8,37	9	22,5±4,95
<i>Proteus spp.</i>	3	10,3±3,99	0	0,0	3	7,5±3,12
<i>P.aeruginosa</i>	1	3,4±2,38	1	9,1±5,01	2	5,0±2,59
<i>Candida spp.</i>	12	41,4±6,47	2	18,2±6,72	14	35,0±5,66
Наличие сопутствующей флоры в бактериологических посевах кала	29	50,0±6,56	11	33,3±8,2	40	43,9±5,89

синдрома и более длительную диарею у больных внебольничным сальмонеллезом, вызванным данным сероваром, что приводило к преобладанию тяжелых и среднетяжелых форм заболевания.

Напротив, отсутствие выраженной способности к образованию термолабильного энтеротоксина у штаммов *S.typhimurium*, наряду с повышенной инвазивностью и адгезивностью, приводило к более частому поражению толстого кишечника, более длительному бактериовыделению у больных как внебольничным, так и нозокомиальным сальмонеллезом.

Исходя из полученных нами результатов, существующее в литературе мнение о более тяжелом течении сальмонеллеза, обусловленного *S.typhimurium*, является неоправданным и связано лишь с ассоциацией данного серовара с внутрибольничным заражением. Тяжесть процесса при нозокомиальном сальмонеллезе определяется предшествующим заражению фоновым заболеванием, которое усугубляется инфицированием и само, вызывая иммуносупрессию, может способствовать тяжелому течению и генерализации сальмонеллеза.

Заключение

1. Для внутрибольничного сальмонеллеза характерно: возраст до 1 года, бактерионосительство, наличие сопутствующей флоры в посевах кала, лейкоцитоз, бактериовыделение более 2 месяцев.

2. Госпитальный сальмонеллез достоверно чаще ($p<0,01$) протекает в тяжелой форме по сравнению с внебольничным вариантом, достоверно чаще у больных госпитальным сальмонеллезом наблюдается длительная интоксикация ($p<0,05$) и диарея ($p<0,01$).

3. Для внутрибольничного сальмонеллеза характерно длительное бактериовыделение, у $41,6\pm 10,28\%$ больных бактериовыделение превышает 30 дней, у $12,5\pm 5,75\%$ - 3 месяца, причем у $3,92\pm 2,74\%$ больных наблюдаются рецидивы заболевания спустя 1-3 месяца после перенесенного острого процесса.

4. Для внебольничного сальмонеллеза характерно: возраст старше 15 лет, длительность интоксикации 1-2 дня, длительность

диареи на фоне лечения 1-2 дня, рвота, бактериовыделение менее 1 месяца.

Литература

1. Клинико-эпидемиологическая характеристика сальмонеллеза тифимуриум / Р. В. Стрелкова [и др.] // Острые кишечные инфекции: сб. ст. / НИИЭМ им. Пастера. – Л., 1982. – № 6. – С. 128-132.
2. Милютин, Л. Н. Клинико-лабораторная диагностика и вопросы этиотропной терапии сальмонеллез у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.10 / Л. Н. Милютин; ЦНИИ эпидемиологии. – М., 1993. – 54 с.
3. Минсбарг, Ц. Я. Сальмонеллез тифимуриум / Ц. Я. Минсбарг, отв. ред. В. И. Покровский. – Кишинев: Штиинца, 1984. – 164 с.
4. Сравнительное изучение клинических и некоторых эпидемиологических особенностей заболеваний, обусловленных разными биоварами сальмонелл тифимуриум. / М. Р. Стрелкова [и др.] // Острые кишечные инфекции: респ. сб. / НИИЭМ им. Пастера. – Л., 1983. – № 7. – С. 122-126.
5. Бондаренко, В. М. Динамика формирования инфекционного очага в кишечнике / В. М. Бондаренко, В. П. Жалко-Титаренко // Журн. микробиол. – 1991. – № 8. – С. 23-28.
6. Красногоров, В. Н. Дисбактериоз кишечника и его клиническое значение / В. Н. Красногоров. – М.: Медицина, 1979. – 191 с.
7. Бударина, Н. А. Клинико-лабораторная характеристика сальмонеллезной инфекции у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / Н. А. Бударина; Носиб. мед. ин-т. – Новосибирск, 1987. – 22 с.
8. Титова, Е. И. Клиника и лечение сальмонеллеза тифимуриум у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Е. И. Титова; АМН СССР, НИИ педиатрии. – М., 1983. – 21 с.
9. Акимкин, В. Г. Эпидемиологические особенности нозокомиального сальмонеллеза, обусловленного *S.typhimurium*, в крупных многопрофильных стационарах для взрослых: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.30 / В. Г. Акимкин; Московская мед. акад. им. И. М. Сеченова. – М., 1998. – 48 с.
10. Бухарин, О. В. Бактерионосительство / О. В. Бухарин, Б. Я. Усвятков. – Екатеринбург: УрО РАН, 1996. – 206 с.
11. Мамян, Д. В. Некоторые гигиенические аспекты сальмонеллез и их профилактика: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.06.07 / Д. В. Мамян; АМН СССР; НИИ питания. – Минск, 1983. – 23 с.
12. Акимкин, В. Г. Опыт ликвидации внутригоспитального сальмонеллеза в крупном многопрофильном лечебном учреждении / В. Г. Акимкин // Воен. мед. журн. – 1995. – 49 с.

Поступила 31.05.2007 г.

Принята в печать 28.08.2007 г.

ВЛИЯНИЕ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ГЕЛЬМИНТОВ НА МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНОВ В ОРГАНИЗМЕ ИХ ХОЗЯЕВ

БЕКИШ О.-Я.Л., СЕМЕНОВ В.М., БЕКИШ Л.Э., БЕКИШ В.Я.

УО « Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет »

Резюме. Целью исследования было выяснение особенностей обмена витаминов С, В₁, В₁₂, Е, А у трематод (*Fasciola hepatica*, *Opisthorchis felinus*), цестод (*Taenia solium*, *Taeniarhynchus saginatus*, *Hymenolepis nana*, *Diphyllobothrium latum*), нематод (*Ascaris lumbricoides*, *Ascaris suum*, *Toxocara canis*, *Trichocephalus trichiurus*, *Trichinella spiralis*) и у больных при развитии паразитарного заболевания. Материалами для анализа служили собранные паразиты на мясокомбинатах, во время экспедиций в очаги описторхоза, при проведении экспериментальных исследований по гименолепидозу и трихинеллезу, а также больные гельминтозами, у которых забирали сыворотку крови в момент поступления в Витебскую областную инфекционную больницу. Установлено, что в тканях трематод цестод и нематод обнаружены витамины С, В₁, В₁₂, Е, А, которые гельминты получают из кишечного содержимого или тканей хозяина. У больных гельминтозами, вызываемых трематодами, цестодами и нематодами, характерно снижение уровней витаминов С, В₁, В₁₂, А, Е в сыворотке крови.

Ключевые слова: *гельминты, больные гельминтозами, витамины С, В₁, В₁₂, А, Е.*

Abstract. The aim of this study was to ascertain vitamins C, B₁, B₁₂, E, A metabolism special features in trematodes (*Fasciola hepatica*, *Opisthorchis felinus*), cestodes (*Taenia solium*, *Taeniarhynchus saginatus*, *Hymenolepis nana*, *Diphyllobothrium latum*), nematodes (*Ascaris lumbricoides*, *Ascaris suum*, *Toxocara canis*, *Trichocephalus trichiurus*, *Trichinella spiralis*) and in patients on parasite disease development. The materials for the analysis were the parasites collected at meat processing and packing plants, during expeditions to the opisthorchiasis centres, during experimental research work on hymenolepiasis and trichinellosis, as well as the patients with helminthiasis, in whom blood serum was taken on their admission to the Vitebsk regional infectious hospital. Vitamins C, B₁, B₁₂, E, A were found to be present in the trematodes, cestodes and nematodes tissues. Helminths get these vitamins from intestinal contents and tissues of their host. The decrease of vitamins C, B₁, B₁₂, E, A levels in blood serum is characteristic of the patients with helminthiasis, caused by trematodes, cestodes and nematodes.

Решение вопросов становления системы паразит-хозяин требует изучения обменных процессов, протекающих как в организме гельминтов, так в их хозяевах. Для понимания особенностей взаимоотношений, складывающихся в системе паразит-хозяин,

представляет интерес изучение метаболизма витаминов у гельминтов и выяснение их роли в жизнедеятельности инвазированных организмов. Выполненные в этом направлении исследования относятся к сороковым - восьмидесятым годам прошлого столетия. Они многочисленны, проведены с помощью калориметрических, спектрофотометрических, флуорометрических методов, результаты которых часто носят противоречивый характер.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и общей генетики - Бекиш В.Я.

Поскольку мы не нашли работ, посвященных одновременному изучению содержания витаминов С, В₁, В₁₂, Е, А, у гельминтов и их метаболизма у инвазированных организмов, целью исследования было выяснение особенностей обмена этих витаминов у трематод (печеночный и кошачий сосальщики), цестод (невооруженный, вооруженный и карликовый цепни, широкий лентец) и нематод (аскариды человеческая, свиная и собачья; власоглав; трихинелла) и у больных при развитии паразитарного заболевания.

Методы

Материалами для анализа служили собранные паразиты на мясокомбинатах, во время экспедиций в очаги описторхоза, при проведении экспериментальных исследований по гименолепидозу и трихинеллезу, а также больные гельминтозами, у которых забирали сыворотку крови в момент поступления в Витебскую областную инфекционную больницу.

Витамин С определяли динитрофенилгидразиновым методом [37], витамины В₁, Е, А – флюориметрическим методом [21], В₁₂ – с помощью набора фирмы “Amercham” (Великобритания) и выражали их содержание в мкмоль/кг сырой ткани паразитов или на 1 литр сыворотки крови.

Результаты исследований обрабатывались статистически и представлены в таблицах.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных позволяет констатировать, что в целых паразитах и их тканях определяются значительные количества как водорастворимых (С, В₁, В₁₂), так и жирорастворимых (Е, А) витаминов. Параллельно с этими результатами отмечаются существенные сдвиги в метаболизме этих витаминов в организме больных гельминтозами. При сравнении показателей содержания витаминов в сыворотке крови доноров и больных инвазионными заболеваниями можно констатировать, что уровни всех изученных витаминов в сыворотке крови оказались значительно ниже контрольных величин.

Общепризнанным является факт, что аскорбиновая кислота активно участвует в окислительно-восстановительных реакциях организма. Она, как известно, служит донатором водорода. Аскорбиновая кислота является важным биологическим веществом, активно участвующим во всех обменных реакциях организма. Витамин С (аскорбиновая кислота) присутствует в значительных количествах в целых гельминтах (фасциола, описторхис; аскариды человеческая, свиная и собачья; власоглав) и в их тканях (кишечник, яичники, семенники, мышцы свиной аскариды), а также в личинках тканевых нематод (трихинелл). Однако у цестод (бычий и свиной солитеры, карликовый цепень, широкий лентец) показатели содержания витамина С были значительно ниже, чем у трематод и нематод (табл. 1). Низкие уровни содержания витамина С у цестод связывают со способностью последних синтезировать аскорбиновую кислоту [35], а снижение запасов витамина С у инвазированных гельминтами хозяев обусловлено не столько с его потреблением, сколько с расходом на защитные и адаптационные механизмы больного [29].

Гельминты, содержащие в своих тканях значительно более высокие уровни витамина С, чем имеющиеся в тканях их хозяев, способны поглощать витамин С из кишечного содержимого и тканей больного. Этот тезис подтверждается наличием максимальных величин витамина С в кишечнике гельминта и разными концентрациями витамина в тканях свиных аскарид, собранных в августе-октябре и в феврале-марте месяцах. Кишечник аскариды первым соприкасается с заглоченной пищей, что и должно обуславливать в нем большее содержание витамина. О том, что витамин С не синтезируется в паразите, а поглощается из организма хозяина, подтверждается зависимостью содержания витамина в гельминте от особенностей питания его хозяев. Зимой и весной уровень аскорбиновой кислоты у паразитов отмечается низкий, а летом и осенью – высокий [3].

Миграционный аскаридоз, а также трихинеллез характеризуются значительными

Таблица 1

Содержание витаминов в гельминтах и их тканях (мкмоль/кг сырой ткани)

№ п/п	Витамины Гельминты	n	С	В ₁	В ₁₂	Е	А
Трематоды							
1	<i>Fasciola hepatica</i>	7	346±17	0,18±0,004	3,04±0,05	24,8±0,56	0,021±0,003
2	<i>Opisthorchis felineus</i>	12	290±12	0,19±0,003	3,12±0,04	23,4±0,45	0,022±0,004
Цестоды							
3	<i>Taeniarhynchus saginatus</i>	5	24,8±1,2	0,17±0,004	15,04±0,07	20,3±0,32	0,017±0,003
4	<i>Taenia solium</i>	5	28,6±1,3	0,18±0,002	12,04±0,06	25,4±0,34	0,018±0,003
5	<i>Hymenolepis nana</i>	15	18,1±0,9	0,20±0,002	9,08±0,07	20,4±0,41	0,019±0,004
6	<i>Diphyllbothrium latum</i>	5	18,9±0,9	0,17±0,003	24,07±0,12	22,2±0,42	0,018±0,003
Нематоды							
7	<i>Ascaris lumbricoides</i>	5	478±18	0,14±0,003	8,12±0,05	34,2±0,44	0,013±0,002
8	<i>Ascaris suum</i> :	10	494±11	0,12±0,004	8,22±0,06	36,2±0,38	0,012±0,002
	- кишечник	10	749±17	0,15±0,004			0,037±0,003
	- яичники	10	494±12	0,13±0,003			0,017±0,003
	- семенники	10	488±13	0,13±0,003			0,018±0,004
	- мышцы	10	290±8	0,09±0,002			0,021±0,005
9	<i>Trichocephalus trichiurus</i>	10	449±11	0,15±0,003	7,34±0,12	30,1±0,92	0,018±0,003
10	<i>Toxocara canis</i>	7	483±9	0,13±0,004	7,98±0,09	32,4±0,28	0,019±0,003
11	<i>Trichinella spiralis</i> (личинки)	10	505±17	0,14±0,004	7,68±0,08	35,2±0,43	0,020±0,004

изменениями в обмене аскорбиновой кислоты у животных, причем сдвиги отмечаются прежде всего в органах, через которые проходит естественный путь миграции личинок паразитов (печень, лёгкие), в местах синтеза и выделения витамина С [4, 5]. На основании этих данных было предложено назначать больным аскаридозом, трихинеллезом в высоких дозах аскорбиновую кислоту в процессе лечения заболевания антигельминтиками. Эти рекомендации совпали с данными А.И.Якушкиной [22], которая установила наличие у беременных женщин, больных аскаридозом, выраженного С-гиповитаминоза и снижение у кормящих матерей аскорбиновой кислоты в женском молоке в 2,6 раза по сравнению с контрольной группой неинвазированных родильниц.

Согласно нашим данным, максимальное снижение показателей содержания витамина С отмечается у больных аскаридозом, гименолепидозом, трихоцефалезом и минимальное – у больных тениаринхозом (табл. 2). По мнению Т.А. Богомаза [6], отрицательный баланс витамина С при аскаридозе является результатом не только активного поглощения витамина гельминтами, но и нарушения его всасывания в кишечнике больного. Дефицит витамина С у больных описторхозом может быть отражением снижения общей реактивности организма и способствовать развитию иммунодепрессии при данной инвазии, а также снижать эффективность химиотерапии хлосилом [16].

Наличие витамина В₁ в тканях гельминтов подтверждает факт, что тиаминпирофос-

Таблица 2

Содержание витаминов в сыворотке крови у больных гельминтозами (мкмоль/л)

№ п/п	Витамины Заболевания	n	С	В ₁	В ₁₂	А	Е
1	Доноры	8	50,19±0,13	56,4±2,4	0,51±0,08	2,66±0,56	20,65±0,64
2	Описторхоз	5	32,84±0,09	24,8±1,6	0,42±0,18	2,04±0,42	19,84±0,46
3	Тениаринхоз	6	38,24±0,11	28,6±1,7	0,38±0,14	2,11±0,18	15,34±0,38
4	Тениоз	5	31,98±0,10	21,4±1,9	0,36±0,16	1,98±0,16	15,98±0,42
5	Гименолепидоз	7	28,78±0,11	18,9±0,9	0,32±0,13	2,04±0,19	15,38±0,48
6	Дифиллоботриоз	6	33,52±0,12	38,2±1,6	0,08±0,02	2,08±0,14	16,34±0,46
7	Аскаридоз	8	28,42±0,08	24,2±1,8	0,36±0,09	2,22±0,16	19,08±0,36
8	Трихоцефалез	8	29,72±0,11	24,0±1,4	0,35±0,08	2,12±0,08	19,72±0,84
9	Токсокароз	12	30,84±0,12	27,0±1,6	0,28±0,05	2,04±0,12	18,78±0,56
10	Трихинеллез	10	31,24±0,09	31,2±1,7	0,32±0,07	1,98±0,08	18,44±0,58

фат является коферментом ряда сложных ферментных систем, осуществляющих метаболизм углеводов по циклу Кребса [9, 11, 17, 30]. Гельминты получают тиамин из внешнесекреторных выделений кишечника хозяина как путем диффузии, так и путем активного транспорта [34]. Наличие у них фермента тиаминазы, характерного и для хозяина, свидетельствует о том, что метаболизм гельминта тесно приспособлен к обмену веществ у хозяина [20]. Изучение обмена тиамина при миграционном аскаридозе показало значительное усиление его расходования и интенсификации процессов фосфорилирования, степень нарушения которых зависит от величины дозы взятого при заражении инвазионного материала. Снижение содержания свободного и фосфорилированного тиамина отмечено в печени, почках, сердце, головном мозге, мышцах, лёгких, моче и крови, в которой параллельно возрастало количество его фосфорных эфиров [11]. Ещё в 1979 г. В.Н. Фирсовым [18] было установлено у больных аскаридозом и трихоцефалёзом снижение экскреции тиамина с мочой, которое усиливалось при наличии сопутствующего дисбактериоза. Можно считать доказанным, что гельминты поглощают витамин В₁ из организма хозяина. Основная причина снижения его уровня у больного определяется усилением потребности витамина В₁ в связи с формированием иммунитета против гельминтов. Известно, что В₁-гиповитаминоз сни-

жает резистентность организма к заражению гельминтами, а при введении больным аскаридозом витамина В₁ стимулируется невосприимчивость к аскаридозу [8].

Витамин В₁₂ синтезируется преимущественно бактериями желудочно-кишечного тракта. Он в свободном виде метаболически не активен. Для его усвоения необходимо наличие в стенке кишечника фактора Кастла - вещества белковой природы, называемого «внутренним фактором» [32]. Широкий лентец, а также аскарида, бычий цепень и другие гельминты способны накапливать в своем теле значительные количества этого витамина. Цестоды поглощают кобаламин поверхностью тела, а нематоды – через кишечник [39]. Вопрос о роли витамина В₁₂ в обмене у того или другого гельминта должен рассматриваться в зависимости от особенностей их метаболических процессов. L.W. De Zoeten., Posthuma D., Y. Tırker [26] пришли к выводу, что высокое содержание витамина В₁₂ обусловлено присутствием большого количества метилмалонилмутазы, коферментом которого является 5'- дезоксиаденозилное производное кобаламина, а Н. Оуа, Р. Р. Weinstein [33] показали возможность синтеза кобамидного кофермента в теле аскариды.

Заражение людей широким лентецом, описторхисом приводит к нарушению у них баланса витамина В₁₂ [10, 31]. Причинами анемии принято считать истощение запасов

витамина у инвазированного организма. Однако анемия развивается у меньшей части больных даже в тех случаях, когда уровень витамина B_{12} в крови у больных падает ниже 100 пикограмм на мл крови [31]. Дефицит витамина в организме человека приводит к нарушению эритропоэза и к анемии. Неясным считается не причина её возникновения, а причина нехватки витамина B_{12} . Она может развиваться вследствие поглощения витамина гельминтом, нарушения его обмена и использования в инвазированном организме. Свиная аскарида поглощает только свободный витамин B_{12} , тогда как широкий лентец способен отщеплять его от фактора Кастла [32]. Поэтому возможности гельминта в объединении своего хозяина при дифиллоботриозе значительно шире, чем при аскаридозе. Недостаток витамина B_{12} снижает сопротивляемость больного организма к инфекционным агентам [19].

Нами впервые установлено наличие витамина Е в целых гельминтах. У цестод его количество практически равно содержанию витамина в сыворотке крови здорового человека или оно чуть-чуть выше. У трематод содержание витамина Е слегка больше цифр, характеризующих его контрольный уровень у здорового человека, а у нематод – значительно выше контрольных величин доноров. Цестоды непрерывно регенерируют свое тело, постоянно отпочковывая зрелые проглоттиды с большим количеством яиц. На формирование последних расходуется витамин Е независимо от того, поглощается последний из тканей хозяина или синтезируется самим паразитом. Более высокие цифры содержания витамина Е у трематод и особенно у нематод дают право считать, что он поглощается из тканей хозяина или из содержимого его кишечника.

Нами впервые изучены сдвиги в содержании витамина Е у больных при гельминтозах. При описторхозе его уровень не отличается от показателей доноров. Аналогичные данные были получены у больных описторхозом детей [12]. Однако при цестодозах и нематодозах показатели содержания витамина

Е были ниже контрольных величин. Установлено, что введение витамина Е морским свинкам, инвазированным личинками аскарид, ведет к усилению мощности всей антиоксидантной системы и ингибированию свободнорадикальных процессов, а также к ограничению миграции личинок аскарид. Токоферол оказывает выраженный эффект в весенний период, когда у зараженных морских свинок имеются явления гиповитаминоза С [7]. При лечении экспериментального описторхоза хлосилом совместно с витамином Е и селенитом натрия активность антигельминтика возрастала, усиливались репаративные и синтетические процессы в печени [15].

Витамин А впервые был обнаружен З.К. Леутской [13] в тканях свиной аскариды. Было показано, что гельминт при питании поглощает каротин из пищи хозяина, который поступает в кишечник паразита и затем превращается в кишечной и кожно-мышечной тканях в витамин А. Полостная жидкость гельминта не обладает способностью превращать каротин в витамин А. В ней откладываются уже готовые запасы витамина А, необходимые для жизнедеятельности паразита. Было обнаружено значительное количество витамина А в гонадах. На основании этих данных автор сделала вывод, что аскарида получает каротин от хозяина и превращает его в витамин А. Наличие активной формы витамина А в половой системе З. К. Леутская [14] связывала с процессами белкового синтеза и образованием яиц. Мы склонны также объяснять наличие витамина А в половых железах гельминтов и их тканях с процессами формирования яиц у последних.

На основании полученных нами данных можно заключить, что при трематодозах, цестодозах и нематодозах наблюдается снижение уровня витамина А в инвазированном организме. Снижение содержания витамина А в сыворотке крови у больных детей аскаридозом отметили многие авторы [25, 36, 38]. L.Haller et al. [27] также констатировали снижение уровня витамина А у детей при онхоцеркозе. B.R. Santhanakrichnan et al. [38] отметили, что для сохранения высокого уровня

ретинола в плазме крови в течение 4-12 месяцев достаточно однократное оральное назначение больному онхоцеркозом ребенку 300 000 ед. ретинола в масле. Нарушение обмена витамина А при гельминтозах можно рассматривать как отражение нарушения процессов свободнорадикального окисления. Снижение запасов витамина А, обусловленное гельминтами, отмечается не только при кишечных инвазиях, могущих пагубно сказаться на состоянии кишечной стенки, но и при тканевых гельминтозах (трихинеллез, токсокароз). Снижение запасов витамина А может быть обусловлено реакцией организма хозяина на заражение паразитами и развитием иммунных реакций на инвазию [1], а также участием витамина в синтезе антипаразитарных антител [14].

В настоящее время показано, что витамины С, Е, А и каротиноиды играют важную роль в поддержании окислительно-восстановительных процессов, а также в стабилизации генома в организме [2, 23, 24, 28]. Результаты наших исследований свидетельствуют о значительном снижении в инвазированном организме витаминов С, В₁, В₁₂, А и Е. Изменение содержания и активности антиоксидантов отражает их повышенное потребление и/или снижение их синтеза в организме. Все это объясняет целесообразность включения в терапию гельминтозов наряду со специфическими препаратами лекарственных форм, дающих существенный антиоксидантный эффект (витамины С, Е, А).

Заключение

1. Установлено, что в тканях трематод, цестод и нематод содержится значительное количество витаминов С, В₁, В₁₂, А, Е.

2. Гельминты получают витамины за счет преимущественного поглощения последних из кишечного содержимого и тканей хозяина.

3. Для инвазионных заболеваний, вызываемых сосальщиками, ленточными и круглыми червями, характерно резкое снижение уровней витаминов С, В₁, В₁₂, А, Е в сыворотке крови по сравнению с донорами.

Литература

1. Бебравичюс, В. Ю. Содержание витамина А в сыворотке крови кроликов при экспериментальном трихоцефалезе и при введении интерферона / В. Ю. - Бебравичюс, А. К. Медзявичюс // Гельминтология сегодня: проблемы и перспективы. – М., 1989. – Ч. 1. – С. 43–44.
2. Бекиш, В. Я. Состояние генома хозяина при гельминтозах / В. Я. Бекиш, О.-Я. Л. Бекиш. – Витебск: изд. ВГМУ, 2004. – 217 с.
3. Бекиш, О.-Я. Л. Содержание аскорбиновой кислоты у *Ascaris suum* / О.-Я. Л. Бекиш // Материалы научной конференции Всесоюзного общества гельминтологов. – М., 1963. – Ч. 1. – С. 33.
4. Бекиш, О.-Я. Л. Об обмене аскорбиновой кислоты при миграционном аскаридозе / О.-Я. Л. Бекиш // Здоровоохранение Белоруссии. – 1965. – № 5. – С. 57–58.
5. Бекиш, О.-Я. Л. Влияние трихинеллезной инвазии на обмен аскорбиновой кислоты / О.-Я. Л. Бекиш // Здоровоохранение Белоруссии. – 1972. – № 3. – С. 81–82.
6. Богомаз, Т. А. Некоторые особенности баланса витамина С при глистных инвазиях и лямблиозе у детей / Т. А. Богомаз // Проблемы паразитологии. – Киев, 1960. – С. 87–88.
7. Гевондян, В. С. Влияние токоферола на содержание сульфгидрильных групп, свободнорадикальные процессы и миграцию личинок аскарид у морских свинок / В. С. Гевондян // Краевая инфекционная патология и научные основы снижения и ликвидации инфекционных болезней. – Ереван, 1973. – Вып. 6. – С. 317–319.
8. Далин, М. В. Стимуляция невосприимчивости к аскаридозу / М. В. Далин // Acta veterinar. Acad. scient. Hungary. – 1961. – Vol. 11, N 1. – С. 73–77.
9. Давыдов, О. М. Роли тиамин в жизнедеятельности плероцеркоида *Ligula intestinalis* / О. М. Давыдов, Л. В. Стражник // Доповіді АН УРСР. – 1971. – № 8. – С. 751–753.
10. Забозлаев, А. Г. Изменения в системе крови у больных дифиллоботриозом и описторхозом / А. Г. Забозлаев // Мед. паразитол. и паразит. болезни. – 1974. – Т. 43, № 6. – С. 685–689.
11. Каскевич, Л. И. Обмен тиамин при миграционном аскаридозе / Л. И. Каскевич // Мед. паразитол. и паразит. болезни. – 1968. – Т. 37, № 2. – С. 190–193.
12. Влияние описторхозной инвазии на процессы свободнорадикального окисления, фосфолипазную и антиоксидантную активность крови детей / В. И. Крылов [и др.] // Мед. паразитол. и паразит. болезни. – 1983. – № 2. – С. 29–32.
13. Леутская, З. К. Витамины у гельминтов / З. К. Леутская // Тр. гельминтол. лаб. АН СССР. – 1984. – Т. 32. – С. 79–101.
14. Леутская, З. К. Исследования роли витамина А во взаимоотношениях хозяина и гельминта / З. К. Леутская, Л. В. Прохорова // Тр. гельминтол. лаб. АН СССР. – 1979. – Т. 29. – С. 89–92.

15. Влияние антиоксидантов – витамина Е, селенита натрия и их комбинации – на антигельминтную активность хлорсила и структуру печени при экспериментальном описторхозе / Ж. А. Мирзоян [и др.] // Мед. паразитол. и паразит. болезни. – 1987. – № 2. – С. 26–29.
16. Налобин, В. А. Обмен витамина С у больных описторхозом в различные фазы инвазии и в резидуальном периоде / В. А. Налобин, А. В. Налобин // Мед. паразитол. и паразит. бол. – 1988. – № 4. – С. 58–60.
17. Стражник, Л. В. Сравнительная характеристика содержания тиамин в тканях некоторых ленточных червей рыб / Л. В. Стражник, О. Н. Давыдов // Гидробиол. ж. – 1971. – Т. 7, № 5. – С. 98–101.
18. Фирсов, В. Н. О дефиците тиамин и рибофлавина у больных аскаридозом и трихоцефалезом / В. Н. Фирсов, Н. А. Благов // Гельминтозы человека. – Л., 1979. – Вып. 1. – С. 95–98.
19. Чебышев, Н. В. Влияние витамина В₁₂ на патогенез ранних стадий аскаридоза / Н. В. Чебышев // Тр. I-го Московского мед. института. – 1965. – Т. 41. – С. 97–101.
20. Шишова-Касаточкина, О. А. Биохимические аспекты взаимоотношений гельминта и хозяина / О. А. Шишова-Касаточкина, З. К. Леутская. – М.: Наука. – 1979. – 279 с.
21. Черняускене, Р. Е. Одновременное флюорометрическое определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови / Р. Е. Черняускене, З. З. Варшкявичене, П. Г. Грибаускас // Лаб. дело. – 1984. – № 6. – С. 362–365.
22. Якушкина, А. И. Содержание витамина С в грудном молоке родильниц, инвазированных аскаридами / А. И. Якушкина // Тез. межобластного науч.-практич. совещания по борьбе с гельминтозами в районах центра РСФСР. – Смоленск, 1963. – С. 25–26.
23. Clycombe, K. J. Vitamin E and genome stability / K. J. Clycombe, S. N. Meydani // Mutat. Res. Fund. and Mol. Mech. of Mutagen. – 2001. – Vol. 475. – P. 37–45.
24. Collins, A. R. Carotenoids and genomic stability / A. R. Collins // Mutat. Res. Fund. and Mol. Mech. of Mutagen. – 2001. – Vol. 475. – P. 21–28.
25. Curtale, F. Ascariasis, hookworm infection and serum retinol amongst children in Nepal / F. Curtale // Panminrv med. – 1994. – Vol. 36, N 1. – P. 19–21.
26. De Zoeten, L. W. Intermediary metabolism of the liver fluke *Fasciola hepatica* / L. W. De Zoeten, D. Posthuma, Y. Tipker // Hoppe-Seylerr's Z. physiol. Chem. – 1969. – Vol. 350. – P. 683–690.
27. Haller, L. Etude des interactions entre les taux seriques de vitamins t les parasitoses communement repandues en zone tropicale / L. Haller, E. Lauder // Acta trop. – 1980. – Vol. 37, N 4. – Suppl. 2. – P. 110–119.
28. Halliwell, B. Vitamin C and genomic stability / B. Halliwell // Mutat. Res. Fund. and Mol. Mech. of Mutagen. – 2001. – Vol. 475. – Vol. 29–35.
29. Jablonowski, Z. Studies on the vitamin balance in parasitic infecitions / Z. Jablonowski, S. Tarczynski // Acta parasitol. pol. – 1964. – Vol. 12. – P. 209–213.
30. Mettrisk, D. E. Vitamin absorpotion in the in vivo intestine of normal and infected (*Hymenolepis diminuta*: Cestoda) rats / D. E. Mettrisk, D. J. Jackson // J. Helminthol. – 1979. – Vol. 53, N 3. – P. 213–222.
31. Serum vitamin B₁₂ levels and incidence of tapeworm anemia in a population heavily infected with *Diphyllobotrium latum* / W. Nyberg [et al.] // Amer. J. Clin. Nutr. – 1961. – N 9. – P. 606–612.
32. The influence of *Diphyllobotrium latum* on the complex formed between the vitamin B₁₂ binding principle in human gastric juice and ⁶⁰Co–B₁₂ / W. Nyberg [et al.] // Acta med. scand. – 1961. – Vol. 170, N 3. – P. 257–262.
33. Oya, H. Demonstration of the presence of cobamide coenzyme in *Ascaris suum* / H. Oya, P. P. einstein // J. Parasitol., Sect. 2. – 1965. – Vol. 51. – P. 56–57.
34. Pappas, P. W. Thiamine uptake by *Hymenolepis diminuta* / P. W. Pappas, C. P. Read // J. Parasitol. – 1972. – Vol. 58. – P. 235–239.
35. Read, C. P. Biochemistry an physiology of tapeworms / C. P. Read, J. E. Simmons // Physiol. Revs. – 1963. – Vol. 43. – P. 263–305.
36. Ascariasis and vitamin A status in children / L. J. Robertson [et al.] // Trans. Roy. Soc. Trop. Med. und Hyg. – 1988. – N 6. – P. 938.
37. Roe, J. H. Appraisal of methods for the determination of l-ascorbic acid / J. H. Roe // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1961. – Vol. 92, N 1. – P. 277–298.
38. Vitamin A studies in ascariasis / B. R. Santhanakrichnan [et al.] // Antiseptic. – 1974. – Vol. 71, N 7. – P. 381–382.
39. Zam, S. G. Binding of Co⁶⁰- vitamin B₁₂ by *Ascaris suum* intestine / S. G. Zam, W. E. Martin // J. Parasitol. – 1969. – Vol. 55. – P. 480–485.

Поступила 18.06.2007 г.

Принята в печать 28.08.2007 г.

САНИТАРНАЯ ОБРАБОТКА ПЛАВАТЕЛЬНЫХ БАССЕЙНОВ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИ АКТИВИРОВАННЫМИ ВОДНО-СОЛЕВЫМИ РАСТВОРАМИ

ЧЕРКАСОВА О.А.

*УО «Витебский государственный медицинский университет»;
кафедра общей гигиены и экологии*

Резюме. На установке «ГПХН» производства ЗАО «Белстройтехнология» (г. Минск, Республика Беларусь) с бездиафрагменным реактором при электролизе 3 % раствора натрия получается раствор, представляющий собой смесь натрия гипохлорита и хлорноватистой кислоты. Раствор обладает высоким бактерицидным, фунгицидным, вирулицидным эффектом, низкой коррозионной и деструктивной активностью по отношению к изделиям из различных материалов. Целью данной работы была разработка технологии обеззараживания воды, поверхностей помещений, оборудования и инвентаря плавательных бассейнов детского, оздоровительного и спортивного назначения гипохлоритом натрия. В результате исследований установлено, что полученный раствор можно использовать для дезинфекции воды, поверхностей помещений и оборудования плавательных бассейнов. Раствор является стабильным в течение пяти дней. Установлена рабочая доза гипохлорита натрия для дезинфекции воды бассейнов детского, оздоровительного и спортивного назначения, при этом содержание остаточного свободного хлора в воде соответствует требованиям СанПиН 2.1.2.10-39-2002. Добавление гипохлорита натрия в воду не изменяет pH воды и увеличивает ее окислительно-восстановительный потенциал, что является преимуществом по сравнению с традиционно используемыми дезсредствами. Гипохлорит натрия с содержанием активного хлора 5000 мг/дм³ при экспозиции 60 мин обладает высокой биоцидной активностью в отношении бактерий группы кишечной палочки.

Ключевые слова: бассейн, дезинфекция, электролиз, гипохлорит натрия.

Abstract. Nowadays a highly-effective ecologically pure, toxicologically safe chlorinated disinfectant – sodium hypochlorite is received on electrolysis by means of «GPCN»-type apparatus, having no diaphragm reactor. It possesses a high bactericidal, fungicidal, virucidal action, low corrosive and destructive action. The aim of this study was to develop technology of water, surfaces and equipment treatment of the sport, sanitation and children swimming pools with sodium hypochlorite solution. The obtained results of the investigation showed, that on electrolysis the solution of sodium hypochlorite and hypochlorous acid was received, which could be used as disinfectant for practical application in the treatment of water, surfaces of premises and equipment of all kinds of swimming pools. The solution preserves its stability of physicochemical properties during 5 days. The working dose of sodium hypochlorite for the treatment of water of the swimming pools was determined. During water treatment sodium hypochlorite does not change pH of water and increases its redox potential. Sodium hypochlorite with $C_{\text{Acl}} = 5000 \text{ mg/dm}^3$ has a high microbiologic action against *Escherichia coli* on exposure = 60 min.

В настоящее время в плавательных бассейнах для дезинфекции широко применяются хлорсодержащие соединения (хлорная известь, гипохлорит кальция нейт-

ральный марки А, гипохлорит натрия технический марки А и Б, хлорамин и др.) как отвечающие важнейшим характеристикам процесса санитарной обработки воды, поверхностей помещений и оборудования [1].

Однако эти дезсредства имеют ряд недостатков. Хлор и его препараты являются токсичными соединениями и оказывают раз-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей гигиены и экологии, тел. р. 37-08-28. - Черкасова О.А.

дражающее действие на кожу и слизистые. В процессе обработки образуются галогенсодержащие соединения, вызывающие мутации типа замены пар оснований и разрывы ДНК [2,3]. Цисты простейших и яйца гельминтов, которые обнаруживаются в плавательных бассейнах, являются высокорезистентными к действию хлора [4]. Кроме того, эти дезсредства вызывают деструкцию обрабатываемых материалов и загрязняют окружающую среду [5].

В связи с указанным, существует необходимость поиска новых эффективных средств дезинфекции. В настоящее время путем электролиза водных растворов поваренной соли получен эффективный, экологически чистый и токсикологически безопасный хлорсодержащий дезинфектант гипохлорит натрия. Он обладает высоким бактерицидным, фунгицидным, вирулоцидным эффектом, низкой коррозионной и деструктивной активностью по отношению к изделиям из различных материалов [6-8].

Сущность обеззараживающего действия хлора заключается в окислительно-восстановительных процессах, происходящих при взаимодействии хлора и его соединений с органическими веществами микробной клетки. Полагают, что хлорноватистая кислота вступает в реакцию с ферментами бактерий и тем самым нарушает обмен веществ [9]. Согласно механизму бактерицидного действия химических дезинфектантов, оптимальными бактерицидными свойствами должны обладать комбинации химических дезинфектантов, в которых один способен необратимо связывать сульфгидрильные группы белков оболочки, а второй способен быстро диффундировать в цитоплазму клетки и, взаимодействуя с ДНК и РНК, инактивировать бактериальную клетку [10]. Дезинфицирующее средство «гипохлорит натрия» представляет собой смесь натрия гипохлорита и хлорноватистой кислоты, следовательно, его бактерицидное действие повышается и освобождено от адаптации к нему при многократном применении, что не требует увеличения доз или концентраций.

Гипохлорит натрия соответствует нормативным показателям безопасности и эффективности дезинфекционных средств для обез-

зараживания воды плавательных бассейнов, согласно требованиям СанПиН 2.1.2.10-39-2002, не оказывает токсического действия на организм и относится к малоопасным химическим соединениям (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76) [11].

Гипохлорит натрия, производимый на установке типа «ГПХН» ЗАО «Белстройтехнология» с бездиафрагменным реактором, можно применять для обеззараживания плавательных бассейнов. Однако рабочая доза, стабильность при хранении и возможность использования для обработки поверхностей помещений и оборудования бассейнов данного раствора до настоящего времени изучены недостаточно. Кроме того, нет технологии обеззараживания воды электролизным гипохлоритом натрия для различных видов бассейнов. В связи с этим, целью данной работы была разработка технологии обеззараживания воды, поверхностей помещений, оборудования и инвентаря плавательных бассейнов детского, оздоровительного и спортивного назначения гипохлоритом натрия.

Методы

Электролизу на установке типа «ГПХН» подвергали водный раствор хлорида натрия с концентрацией 30 г/дм³ при силе тока 17 А в объеме 10 дм³ в течение 2,5 часа. В полученном электролизном растворе определяли рН, окислительно-восстановительный потенциал (ОВП, х. с. э., мВ), поверхностное натяжение ($\sigma \times 10^{-3}$, Дж/м²), концентрацию активного хлора (C_{ax} , мг/дм³).

ОВП и рН определяли потенциометрическим методом на рН-метре-милливольтметре рН-340, поверхностное натяжение – методом наибольшего давления в пузырьке [12, 13], концентрацию активного хлора – методом йодометрического титрования [14].

Стабильность свойств полученного раствора проверяли в течение 10 дней выщеперечисленными методами.

Данным раствором путем разбавления его водопроводной водой до необходимых концентраций обрабатывали воду и поверхности помещений и оборудования бассейна [11].

При определении дозы гипохлорита натрия и содержания в нем активного хлора исходили из хлорпоглощаемости воды и некоторого избытка хлора, обеспечивающего бактерицидный эффект. Для воды бассейна для детей 1-6 лет содержание свободного остаточного хлора допускается на уровне 0,1-0,3 мг/дм³ при условии, что колифаги в воде не должны обнаруживаться. Для бассейнов спортивного вида остаточный свободный хлор должен быть в пределах 0,3 - 0,5 мг/дм³, а для бассейнов оздоровительного вида - 0,5 - 0,7 мг/дм³ [1].

Хлорпотребность воды - количество миллиграммов активного хлора, необходимое для обеззараживания 1 дм³ воды, определяли опытным путем. В 5 сосудов наливали по 1 дм³ воды бассейна и добавляли пипеткой раствор гипохлорита натрия с концентрацией активного хлора 8000 мг/дм³ в следующих количествах: в 1-й сосуд - 0,125 см³ (1 мг активного хлора на 1 дм³ воды), во 2-й - 0,19 см³ (1,5 мг/дм³), в 3-й - 0,25 см³ (2 мг/дм³), в 4-й - 0,31 см³ (2,5 мг/дм³), в 5-й - 0,375 см³ (3 мг/дм³). Содержимое каждого сосуда тщательно перемешивали стеклянной палочкой и через 30 мин определяли в воде количество остаточного хлора [15]. Для точного количественного определения остаточного хлора использовали два метода: йодометрический - для определения общего остаточного хлора и титрования метиловым оранжевым - для определения свободного остаточного хлора [16]. Количество связанного остаточного хлора и хлорпоглощаемость воды определяли математическим методом.

Для контроля качества воды до и после обработки гипохлоритом натрия потенциометрическим методом определяли ее pH и ОВП [12, 13].

Для определения бактерицидной эффективности гипохлорита натрия для дезинфекции поверхностей бассейна использовали гипохлорит натрия с pH 8,9, ОВП +852 мВ, содержанием активного хлора 5000 мг/дм³. В помещениях бассейна УО «ВГПТК» с поверхностей стены зала большой чаши, свободных от воды стенок большой и малой ванны, обходных дорожек и поручней залов большой и малой чаши, душевой перегородки, поддона и коврика в душевой, раковины и унитазов в санузлах, скамеек и стула брали смывы. Затем эти же поверхности обрабатывали гипохлоритом натрия в течение 60 мин 2 раза с интервалом 30 мин. По истечении экспозиции промывали очищенной водой и брали смывы [17]. Качество проведенной дезинфекции определяли методом индикации бактерий группы кишечной палочки [18, 19].

Результаты обрабатывали статистически, достоверность различий учитывали при $p < 0,05$ [20].

Результаты и обсуждение

При электролизе был получен раствор, представляющий собой смесь натрия гипохлорита и хлорноватистой кислоты с $C_{ax} = 8067$ мг/дм³, pH = 8,95 ед., ОВП = +871 мВ (х. с. э.), $\sigma = 70,1 \times 10^{-3}$ Дж/м² (табл. 1).

Полученный раствор можно хранить в готовом виде в соответствующем помещении бассейна, однако следует учитывать изменение его физико-химических свойств во времени (табл. 2, рис. 1).

На основании полученных результатов можно рекомендовать использование гипохлорита натрия в течение пяти дней с момента приготовления, так как его pH, ОВП и поверхностное натяжение изменяются незначительно, а

Таблица 1

Физико-химические параметры гипохлорита натрия

Гипохлорит натрия	Физико-химические параметры			
	pH, ед.	ОВП, (х.с.э.), мВ	$\sigma \times 10^{-3}$, Дж/м ²	C_{ax} , мг/дм ³
Среднее значение	8,95 ± 0,04	+871 ± 2,27	70,1 ± 0,03	8067 ± 78,5

Таблица 2

Физико-химические свойства гипохлорита натрия в зависимости от времени хранения

Сутки	pH, ед.	ОВП, (х.с.э.), мВ	$\sigma \times 10^{-3}$, Дж/м ²	C_{ax} , мг/дм ³
1	$8,95 \pm 0,004$	$+871 \pm 1,07$	$70,1 \pm 0,03$	$8118 \pm 83,34$
2	$8,95 \pm 0,002$	$+870,7 \pm 0,84$	$70 \pm 0,06$	$8118 \pm 83,34$
3	$8,94 \pm 0,004$	$+871 \pm 0,92$	$70,03 \pm 0,09$	$8118 \pm 83,34$
4	$8,93 \pm 0,004$	$+870,5 \pm 1,06$	$70,03 \pm 0,06$	$8118 \pm 83,34$
5	$8,91 \pm 0,004$	$+870,5 \pm 0,96$	$70,08 \pm 0,04$	$8096 \pm 76,02$
6	$8,88 \pm 0,004$	$+870 \pm 1,07$	$70,5 \pm 0,14$	$8035 \pm 78,7$
7	$8,86 \pm 0,008$	$+869,5 \pm 0,76$	$70,6 \pm 0,16$	$7999 \pm 70,2$
8	$8,85 \pm 0,01$	$+868,2 \pm 0,87$	$70,7 \pm 0,16$	$7952 \pm 73,32$
9	$8,82 \pm 0,01$	$+868 \pm 0,86$	$70,8 \pm 0,26$	$7928 \pm 69,34$
10	$8,8 \pm 0,01$	$+867 \pm 1$	$70,9 \pm 0,23$	$7834 \pm 83,34$

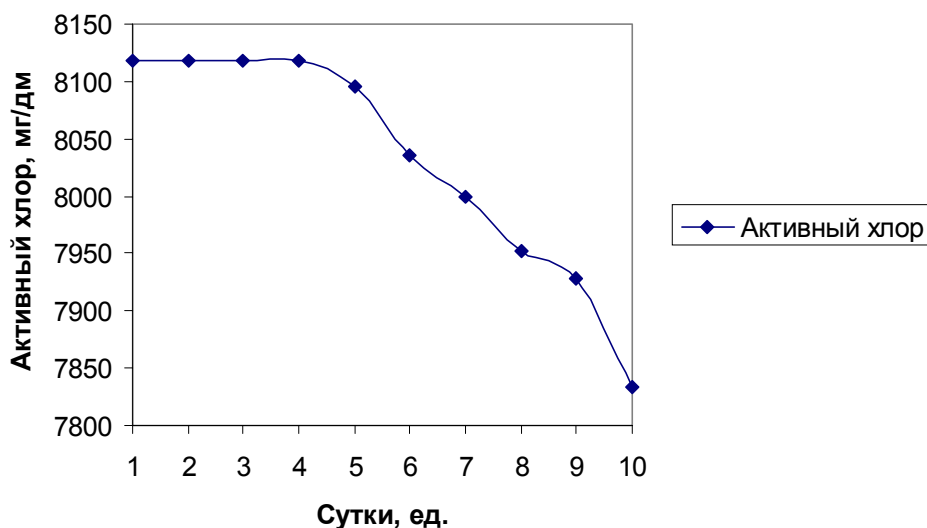


Рис. 1. Содержание активного хлора в гипохлорите натрия в зависимости от времени хранения.

содержание активного хлора в растворе в течение четырех дней остается постоянным, а на пятый день снижается лишь на 22 мг/дм³. Далее происходит изменение физических свойств и уменьшение содержания активного хлора на 262 мг/дм³ ($P < 0,05$), что связано с процессом потери хлора в хлорсодержащих препаратах и снижения качества дезсредств в зависимости от времени хранения. Полученные данные совпадают с результатами исследования стабильности анолита нейтрального [21].

Путем разбавления полученного раствора водопроводной водой был получен раствор гипохлорита натрия с $C_{ax} = 8000$ мг/дм³, который и использовался для обработки воды плавательных бассейнов. Результаты обработки

воды различными концентрациями активного хлора в гипохлорите натрия представлены в таблице 3.

Между содержанием активного хлора в гипохлорите и содержанием остаточного общего, свободного и связанного хлора в воде бассейна после дезинфекции, а также хлорпоглощаемостью воды бассейна выявлена сильная прямая корреляционная связь (соответственно $r_{xy} = 0,98$, $r_{xy} = 0,99$, $r_{xy} = 0,88$, $r_{xy} = 0,95$).

Это свидетельствовало о том, что с увеличением содержания активного хлора в гипохлорите увеличивается содержание остаточного (общего, свободного и связанного) хлора в воде бассейна, а также увеличивается хлорпоглощаемость воды.

Таблица 3

Содержание остаточного хлора в воде бассейна после обработки гипохлоритом натрия

Хлор активный, мг/дм ³	Объем гипохлорита натрия, см ³	Остаточный хлор, мг/дм ³			Хлорпоглощаемость воды, мг/дм ³
		Общий	Свободный	Связанный	
1	0,125	0,7 ± 0,03	0,25 ± 0,02	0,5 ± 0,03	0,27 ± 0,03
1,5	0,19	1,03 ± 0,02	0,5 ± 0,04	0,53 ± 0,02	0,47 ± 0,02
2	0,25	1,38 ± 0,03	0,75 ± 0,02	0,63 ± 0,02	0,62 ± 0,03
2,5	0,31	1,88 ± 0,05	1,3 ± 0,05	0,58 ± 0,02	0,62 ± 0,05
3	0,375	2,28 ± 0,07	1,63 ± 0,07	0,65 ± 0,02	0,72 ± 0,07

Анализ результатов показал, что при добавлении в воду бассейна 1 мг активного хлора, что эквивалентно 0,125 см³ гипохлорита натрия с концентрацией 8000 мг/дм³, в воде бассейна содержание общего хлора было 0,7 мг/дм³, свободного - 0,25 мг/дм³ и связанного - 0,5 мг/дм³. Хлорпоглощаемость воды составила 0,27 мг/дм³.

Добавление в воду бассейна 1,5 мг активного хлора, что эквивалентно 0,19 см³ гипохлорита натрия с концентрацией 8000 мг/дм³, привело к получению воды бассейна с содержанием общего хлора достоверно выше в 1,47 раза, свободного – в 2 раза ($P < 0,001$) и связанного – в 1,06 раза ($P > 0,05$) по сравнению с содержанием в гипохлорите 1 мг активного хлора. Хлорпоглощаемость воды составила 0,47 мг/дм³, что выше, чем при 1 мг активного хлора в 1,74 раза ($P < 0,001$).

При добавлении в воду бассейна 2 мг активного хлора, что эквивалентно 0,25 см³ гипохлорита натрия с концентрацией 8000 мг/дм³, была получена вода бассейна с содержанием общего хлора достоверно выше в 1,34 раза, свободного – в 1,5 раза ($P < 0,001$) и связанного – в 1,2 раза ($P < 0,01$) по сравнению с содержанием в гипохлорите 1,5 мг активного хлора. Хлорпоглощаемость воды составила 0,62 мг/дм³, что выше, чем при 1,5 мг активного хлора в 1,32 раза ($P < 0,01$).

Добавление в воду бассейна 2,5 мг активного хлора, что эквивалентно 0,31 см³ гипохлорита натрия с концентрацией 8000 мг/дм³, привело к получению воды бассейна с содержанием общего хлора достоверно выше в 1,36 раза, свободного – в 1,73 раза ($P < 0,001$) по сравнению с содержанием в гипохлорите 2 мг активного хлора, увеличения содержания

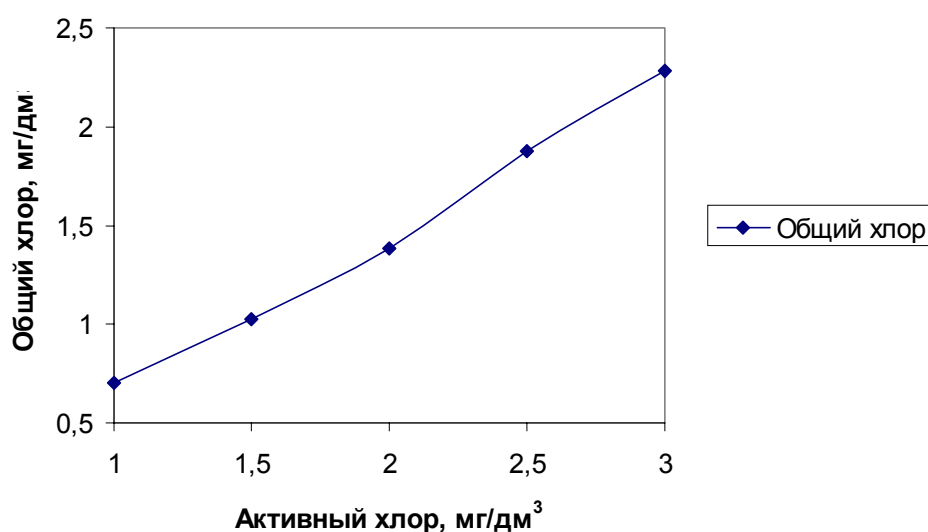


Рис. 2. Содержание общего хлора в воде в зависимости от содержания активного хлора в гипохлорите.

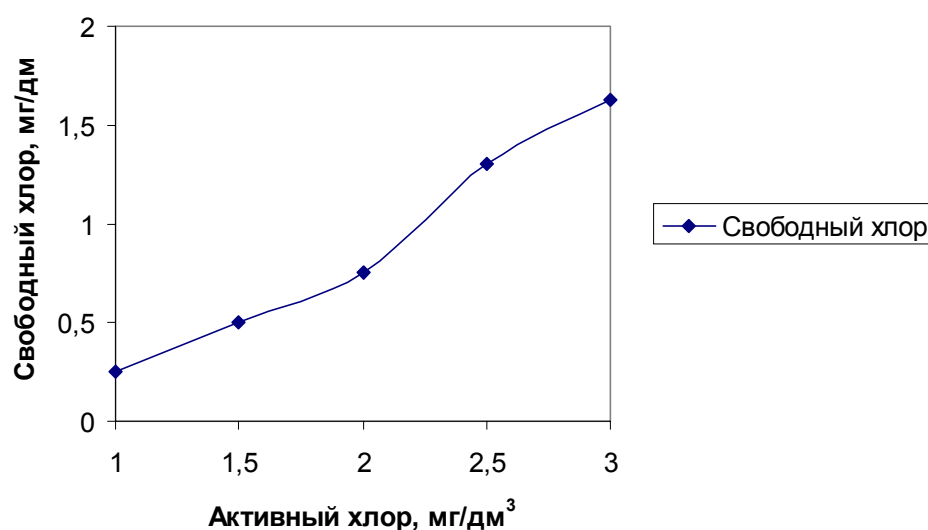


Рис. 3. Содержание свободного хлора в воде в зависимости от содержания активного хлора в гипохлорите.

связанного хлора и хлорпоглощаемости воды обнаружено не было.

При добавлении в воду бассейна 3 мг активного хлора, что эквивалентно 0,375 см³ гипохлорита натрия с концентрацией 8000 мг/дм³, была получена вода бассейна с содержанием общего хлора достоверно выше в 1,21 раза ($P < 0,001$), свободного – в 1,25 раза ($P < 0,01$) и связанного – в 1,12 раза ($P < 0,05$) по сравнению с содержанием в гипохлорите 2,5 мг активного хлора. Хлорпоглощаемость воды составила 0,72 мг/дм³, что выше, чем при 2,5 мг активного хлора в 1,16 раза ($P > 0,05$).

Таким образом, статистически достоверен процесс увеличения общего и свободного хлора в зависимости от содержания активного хлора в гипохлорите натрия (рис.2,3).

В результате исследования было установлено, что для дезинфекции воды бассей-

на для детей 1-6 лет необходимой концентрацией активного хлора является 1 мг/дм³, для бассейнов спортивного вида – 1,5 мг/дм³, а для бассейнов оздоровительного вида – 2 мг/дм³.

Результаты изучения влияния гипохлорита натрия на качество воды в бассейне представлены в таблице 4.

Из данных таблицы 4 следует, что добавление гипохлорита натрия в воду не изменяет pH воды и увеличивает ее окислительно-восстановительный потенциал, что является преимуществом перед традиционно используемыми дезсредствами, изменяющими pH воды и тем самым ухудшающими качество дезинфекции.

Результаты дезинфекции поверхностей помещений и оборудования бассейна, проведенной гипохлоритом натрия с содержанием

Таблица 4

Физико-химические параметры воды бассейна до и после обработки гипохлоритом натрия

Хлор активный, мг/дм³	Объем гипохлорита натрия, см³	pH воды, ед.		ОВП воды, мВ	
		До обработки	После обработки	До обработки	После обработки
1	0,125	7,42 ± 0,02	7,45 ± 0,002	+510 ± 6,38	+700 ± 2,13
1,5	0,19	7,48 ± 0,02	7,5 ± 0,01	+505 ± 2,1	+698 ± 4,23
2	0,25	7,4 ± 0,01	7,44 ± 0,007	+514 ± 7,17	+700 ± 1,67
2,5	0,31	7,4 ± 0,02	7,47 ± 0,02	+512 ± 5,58	+705 ± 2,03
3	0,375	7,42 ± 0,02	7,5 ± 0,01	+511 ± 5,51	+699 ± 1,7

Таблица 5

**Результаты бактериологических исследований смывов с поверхностей
и оборудования бассейна до дезинфекции**

Наименование проб	Наименование показателей качества (параметров) по ТНПА*	Результаты испытаний
1. Стенка зала большого бассейна	БГКП	Не обнаружено
2. Обходная дорожка большой чаши (правая)	БГКП	Обнаружено
3. Обходная дорожка большой чаши (левая)	БГКП	Обнаружено
4. Скамейка в раздевалке	БГКП	Не обнаружено
5. Поручень большой чаши (правый)	БГКП	Не обнаружено
6. Поручень большой чаши (левый)	БГКП	Не обнаружено
7. Перегородка в душевой	БГКП	Не обнаружено
8. Унитаз в мужской раздевалке	БГКП	Не обнаружено
9. Дверная ручка в душевой	БГКП	Не обнаружено
10. Душевой поддон	БГКП	Не обнаружено
11. Поручень малой чаши (правый)	БГКП	Не обнаружено
12. Поручень малой чаши (левый)	БГКП	Не обнаружено
13. Обходная дорожка малой чаши (правая)	БГКП	Не обнаружено
14. Обходная дорожка малой чаши (левая)	БГКП	Не обнаружено
15. Унитаз в детской раздевалке	БГКП	Обнаружено
16. Раковина в детской раздевалке	БГКП	Не обнаружено
17. Свободная от воды стенка ванны большого бассейна	БГКП	Не обнаружено
18. Свободная от воды стенка ванны малого бассейна	БГКП	Не обнаружено
19. Стул в зале ванны большого бассейна	БГКП	Не обнаружено
20. Коврик	БГКП	Не обнаружено

активного хлора 5000 мг/дм³ при экспозиции 60 мин, представлены в таблицах 5 и 6.

В исследованных смывах до дезинфекции гипохлоритом натрия в трех смывах обнаружены бактерии группы кишечной палочки, после дезинфекции бактерий группы кишечной палочки не обнаружено. Кишечная палочка может попасть в воду или на поверхности с выделениями человека, поэтому ее наличие может сигнализировать о возможном присутствии возбудителей кишечных инфекций. Кроме того, кишечная палочка более устойчива, чем возбудители кишечных инфекций, поэтому, если имелись условия, при которых кишечная палочка погибла, можно предполагать, что погибли и возбудители этих заболеваний [19].

Заключение

Гипохлорит натрия, получаемый на установке типа «ГПХН» ЗАО «Белстройтехнология», обладает физико-химическими свойствами, отвечающими предъявляемым требованиям к дезинфицирующим средствам, что позволяет рекомендовать его для практического применения в плавательных бассейнах.

Выводы:

1. На установке «ГПХН» с бездиафрагменном реактором при электролизе 3% раствора натрия хлорида объемом 10 дм³ в течение 2,5 часа при силе тока 17 А получается раствор, представляющий собой смесь натрия гипохлорита и хлорноватистой кислоты с $C_{ax} = 8067 \text{ мг/дм}^3$, $pH = 8,95$, $ОВП = +871 \text{ мВ}$ (х. с.

Таблица 6

**Результаты бактериологических исследований смывов с поверхностей
и оборудования бассейна после дезинфекции гипохлоритом натрия**

Наименование проб	Наименование показателей качества (параметров) по ТНПА*	Результаты испытаний
1. Стенка зала большого бассейна	БГКП	Не обнаружено
2. Обходная дорожка большой чаши (правая)	БГКП	Не обнаружено
3. Обходная дорожка большой чаши (левая)	БГКП	Не обнаружено
4. Скамейка в раздевалке	БГКП	Не обнаружено
5. Поручень большой чаши (правый)	БГКП	Не обнаружено
6. Поручень большой чаши (левый)	БГКП	Не обнаружено
7. Перегородка в душевой	БГКП	Не обнаружено
8. Унитаз в мужской раздевалке	БГКП	Не обнаружено
9. Дверная ручка в душевой	БГКП	Не обнаружено
10. Душевой поддон	БГКП	Не обнаружено
11. Поручень малой чаши (правый)	БГКП	Не обнаружено
12. Поручень малой чаши (левый)	БГКП	Не обнаружено
13. Обходная дорожка малой чаши (правая)	БГКП	Не обнаружено
14. Обходная дорожка малой чаши (левая)	БГКП	Не обнаружено
15. Унитаз в детской раздевалке	БГКП	Не обнаружено
16. Раковина в детской раздевалке	БГКП	Не обнаружено
17. Свободная от воды стенка ванны большого бассейна	БГКП	Не обнаружено
18. Свободная от воды стенка ванны малого бассейна	БГКП	Не обнаружено
19. Стул в зале ванны большого бассейна	БГКП	Не обнаружено
20. Коврик	БГКП	Не обнаружено

э.), $\sigma = 70,1 \times 10^{-3}$ Дж/м², который можно использовать для дезинфекции воды, поверхностей помещений и оборудования плавательных бассейнов. Этот раствор является стабильным в течение пяти дней.

2. Для дезинфекции воды бассейна для детей 1-6 лет необходимой концентрацией активного хлора является 1 мг/дм³ (содержание остаточного свободного хлора в воде составляло $0,25 \pm 0,02$ мг/дм³), для бассейнов спортивного вида – 1,5 мг/дм³ (содержание остаточного свободного хлора в воде – $0,5 \pm 0,04$ мг/дм³), а для бассейнов оздоровительного вида – 2 мг/дм³ (содержание остаточного свободного хлора в воде – $0,75 \pm 0,02$ мг/дм³).

3. Добавление гипохлорита натрия в воду не изменяет pH воды и увеличивает ее

окислительно-восстановительный потенциал, что является преимуществом перед традиционно используемыми дезсредствами, изменяющими pH воды и тем самым ухудшающими качество дезинфекции.

4. Гипохлорит натрия, полученный на установке «ГПХН» производства ЗАО «Белстройтехнология» (г. Минск, Республика Беларусь), с $C_{ax} = 5000$ мг/дм³, pH = 8,9 ед. и ОВП = +852 мВ при экспозиции 60 мин обладает высокой биоцидной активностью в отношении бактерий группы кишечной палочки.

Литература

1. СанПиН 2.1.2.10-39-2002 «Гигиенические требования к устройству, эксплуатации и качеству воды плавательных бассейнов»: утв. Постановлением глав. гос.

- сан врача РБ 31.12.02. – Минск: ГУ “РЦГЭ и ОЗ” МЗ РБ, 2003. – 11 с.
2. Влияние хлорирования и озонирования на суммарную мутагенную активность питьевой воды / В.С. Журков [и др.] // Гигиена и санитария. – 1997. - №1. – С. 11-13.
 3. Chlorination disinfection byproducts in water and their association with adverse reproductive outcomes: a review / M.J. Nieuwenhuijsen [et al.] // Occup. Environ. Med. – 2000. - №57(2). – Р. 73-85.
 4. Авчинников, А.В. Гигиеническая оценка современных способов обеззараживания питьевой воды (обзор) / А.В. Авчинников // Гигиена и санитария. – 2001. - №2. – С. 11-20.
 5. Практическое руководство по применению средств дезинфекции и стерилизации в лечебно-профилактических учреждениях / Под ред. Авчинникова А.В. – Смоленск: СГМА, 2000. – 155 с.
 6. Электрохимическая технология приготовления активированных растворов – новое направление в медицине, фармации, промышленности и сельском хозяйстве / И.И. Бурак [и др.] // Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации: тезисы докладов 59-ой научной сессии университета, посвященной 70-летию ВГМУ, Витебск, 26-27 февраля 2004 г. / Витебск. гос. мед. ун-т; редкол.: А.П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2004. – С. 164–165.
 7. The disinfection of the surgery department of a garrison hospital using a neutral anolyte / S.I. Mikhailov [et al.] // Voen. Med. Zh. – 1999. - №.320(9) – Р. 56-81.
 8. Оценка антимикробной активности электрохимически активированного раствора поваренной соли, полученного на установке типа «БАВР» / А.А. Адарченко [и др.] // Здравоохранение. – 1998. - №3. – С. 38-39.
 9. Возная Н.Ф. Химия воды и микробиология: учеб. пособие для вузов / Н.Ф. Измеров. – 2-е изд. – Москва: Высшая школа, 1979. – 340 с.
 10. О механизме бактерицидного действия химических дезинфектантов / А.П. Маслоков [и др.] // Гигиена и санитария. – 1991. - №11. – С. 6-11.
 11. Инструкция по применению гипохлорита натрия, полученного на установках типа «ГПХН» для дезинфекции плавательных бассейнов: утв. МЗ РБ 06.02.2007, №154. – Минск: ГУ “РЦГЭ и ОЗ”, 2007. – 6 с.
 12. Евстратова, К.И. Практикум по физической и коллоидной химии / К.И. Евстратова. – Москва: «Высшая школа», 1990. – 255 с.
 13. Руководство к практическим занятиям по методам санитарно-гигиенических исследований: учебное пособие / З.Ф. Азевич [и др.]; под общ. ред. Л.Г. Подуновой. – Москва: Медицина, 1990. – 304 с.
 14. ГОСТ 11086-76 «Гипохлорит натрия. Технические условия»: утв. Постановлением Гос. комитета стандартов Совета Министров СССР 24.05.76. – Москва: Издательство стандартов, 1986. – 9 с.
 15. Руководство к лабораторным занятиям по коммунальной гигиене: учеб. пособие для вузов / Е.И. Гончарук [и др.]; под общ. ред. Е.И. Гончарука. 3-е изд. – Москва: Медицина, 1990. – 416 с.
 16. ГОСТ 18190-72 «Вода питьевая. Методы определения содержания остаточного активного хлора»: утв. Постановлением Гос. комитета стандартов Совета Министров СССР 25.10.72. – Москва: Издательство стандартов, 1974. – 6 с.
 17. Методические указания №2657-82 по санитарно-бактериологическому контролю на предприятиях общественного питания и торговли пищевыми продуктами: утв. Зам. глав. гос. сан врача СССР 31.12.1982. – Москва: “Министерство здравоохранения СССР”, 1984. – 54 с.
 18. Рекомендации по ускоренным методам индикации бактерий группы кишечной палочки при санитарно-бактериологическом исследовании смывов: утв. Нач. Глав. сан.-эпид. управ. Мин. Здравоохр. БССР 29.12.1980. – Минск: “Министерство здравоохранения БССР”, 1980. – 7 с.
 19. Измеров Н.Ф. Общая и коммунальная гигиена / Н.Ф. Измеров, В.Ф. Кириллов, Н.Н. Трахтман. – Москва: Медицина. 1978. – 408 с.
 20. Каминский, Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. Применение статистики в научной и практической работе врача. Издание 2-ое / Л.С. Каминский. – Ленинград: «Медицина», 1964. – 252 с.
 21. Инструкция по применению анолита нейтрального, полученного на установках типа «АКВАМЕД» для дезинфекции плавательных бассейнов: утв. МЗ РБ 08.11.2004, №5763. – Минск: ГУ “РЦГЭ и ОЗ”, 2004. – 5 с.

Поступила 16.03.2007 г.

Принята в печать 28.08.2007 г.

ДИНАМИКА РОСТА БИОМАССЫ И НАКОПЛЕНИЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРЕ СИРЕНИ ОБЫКНОВЕННОЙ (*SYRINGA VULGARIS* (L.))

ЯКОВЛЕВА О.А.* , ЛЮБАКОВСКАЯ Л.А.* , РЕШЕТНИКОВ В.Н.** , БРЕЛЬ Н.Г.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»*,
Центральный ботанический сад НАН Беларуси**

Резюме. Исследовали ростовые и биосинтетические параметры каллусной культуры цветкового происхождения *Syringa vulgaris* (L.), сорта «М. Шолохов», культивируемой на двух средах: контрольной (оптимальной для поддержания роста, при длительном культивировании каллуса сирени) и модифицированной (продуктивной для накопления фенольных соединений). Длительность культивирования как на контрольной, так и на модифицированной среде составила 60 дней. Рост каллуса охарактеризован следующими параметрами: сырой и сухой вес, удельная скорость роста биомассы, индекс скорости роста, максимальное накопление и продуктивность по сырой и сухой биомассе, время удвоения клеточной популяции, экономический коэффициент. Максимальное накопление суммы фенольных соединений и прироста биомассы наблюдали на 50 день культивирования, в стационарную фазу роста, на обеих средах. Модифицированная среда определена как наиболее продуктивная для накопления биомассы и суммы фенольных соединений.

Ключевые слова: сирень обыкновенная, фенольные соединения, рост, *in vitro*.

Abstract. Growth and biosynthesis parameters of callus culture of floral origin of *Syringa vulgaris* (L.) of “M. Sholokhov” variety, cultivated on two media: control (optimal for maintenance of growth, on long cultivation of *Syringa vulgaris* lilacs callus) and modified (productive for accumulation of phenolic compounds) were investigated. Cultivation duration both on control and modified media made up 60 days. Callus growth was characterized by the following parameters: raw and dry weight, specific velocity of biomass growth, growth velocity index, raw and dry biomass maximum accumulation and productivity, doubling time of cell population, economic coefficient. Maximal accumulation of phenolic compounds sum and biomass accretion were observed on the 50th day of cultivation, during stationary growth phase, on both media. The modified medium was found to be the most productive for the accumulation of biomass and phenolic compounds sum.

Культура клеток *in vitro*, выращиваемая на искусственных питательных средах, в строго контролируемых условиях, позволяет исследовать ростовые и метаболические характеристики растительного организма.

Продолжительность ростового цикла и длительность его фаз зависят от условий культивирования, вида растения, его жизненной формы, эпигенетики экспланта и других фак-

торов [1]. По имеющимся в литературе данным, травянистые формы растений имеют более короткий ростовой цикл по сравнению с древесными формами. Кроме того, культивируемые клетки сохраняют способность к синтезу вторичных веществ, свойственных тому виду растения, из которых они получены.

Фенольные соединения образуются практически во всех растительных организмах. Характер их накопления видо-, сорто- и органоспецифичен. Так, способность к синтезу фенольных соединений обычно выше у древесных растений по сравнению с травянистыми [2].

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, каф. фармакогнозии и ботаники. - Любаковская Л.А.

Накопление вторичных метаболитов и скорость роста культуры *in vitro*, по имеющимся в литературе данным, как правило, находятся в обратной зависимости. Для большинства культур характерно двухэтапное культивирование, при котором на первом этапе происходит накопление биомассы культуры *in vitro*, а на втором этапе - максимальное накопление веществ вторичного метаболизма. Поэтому разработка условий культивирования, при которых и рост биомассы, и накопление вторичных метаболитов происходит в течение одного культурального цикла, является весьма актуальной проблемой.

S. vulgaris (L.) – древесное растение, характеризующееся широким спектром веществ фенольной природы, которые представлены производными фенилэтилового спирта, фенилпропаноидами, флавоноидами, кумаринами и др. [3].

Цель настоящей работы состоит в исследовании ростовых параметров и накопления фенольных соединений в каллусной культуре цветкового происхождения сирени обыкновенной (*Syringa vulgaris* (L.)).

Методы

Объектом исследования явилась стабильная каллусная культура цветкового происхождения сирени обыкновенной, сорта «М. Шолохов», поддерживаемая в культуре с 1991 г. в лаборатории Центрального ботанического сада НАН Беларуси.

Каллус выращивали поверхностным способом на двух средах. Первая среда - контрольная (оптимальная для поддержания роста при длительном культивировании каллуса сирени), среда Мурасиге и Скуга с половинным содержанием NH_4NO_3 , KH_2PO_4 , витаминов по прописи Стаба, агара и ростовых гормонов: 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты и 6-бензиламинопурина, в концентрации 0,5 мг/л. Вторая среда – модифицированная, которая ранее нами была определена как продуктивная для накопления фенольных соединений в культуре цветкового происхождения [4]. Модифицированная среда отличалась от контрольной гормональным составом - содержала 6-бен-

зиламинопурина и 6-нафтилуксусную кислоту в концентрации 0,1 мг/л. В среду для культивирования каллуса добавляли сахарозу в концентрации 30 г/л, pH среды 5,6-5,8 до автоклавирования.

Культура *in vitro* выращивалась в культуральных помещениях при искусственном освещении люминесцентными лампами ЛБ-40 (освещенность 3000 лк), 12-часовом световом и темновом периодах, температуре $26 \pm 1^\circ\text{C}$, влажности 70%. Продолжительность культивирования - 60 суток. Контрольными отрезками для анализа каллусной культуры были 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 дни культивирования.

В течение ростового цикла определяли следующие параметры: сырой и сухой вес, удельную скорость роста биомассы, индекс скорости роста, максимальное накопление и продуктивность по сырой и сухой биомассе, время удвоения клеточной популяции, экономический коэффициент [5].

Фенольные соединения извлекали из лиофильно высушенного сырья горячим 96% этанолом. Содержание суммы фенольных соединений определяли спектрофотометрически после реакции с реактивом Фолина –Чекольтеу (поглощение при 720 нм) [5]. Калибровочный график строили по галловой кислоте.

Статистическое различие групп подтверждали непараметрическим анализом методом Манна - Уитни с использованием пакета Statistica 6,0.

Результаты

В результате проведенных исследований были определены следующие ростовые параметры каллуса: масса сырого и сухого вещества, индекс скорости роста, удельная скорость роста по сырой биомассе каллуса, время удвоения биомассы, максимальное накопление сырой и сухой биомассы, экономический коэффициент, продуктивность по сырой биомассе.

При анализе ростовой кривой установлено, что она имеет S-образную форму (рис. 1). В культуре ткани цветкового происхождения, за время культивирования на контрольной питательной среде, масса сырого вещества увеличилась в 8,6 раза, а на модифицированной – в 10 раз (индекс скорости роста) (табл. 2).

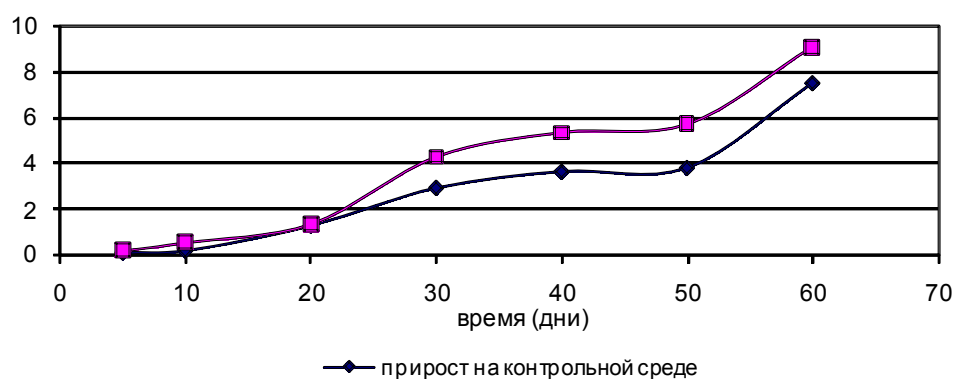


Рис. 1. Динамика прироста сырой биомассы каллуса сирени цветкового происхождения на контрольной и модифицированной средах.

На контрольной среде до 10 дня культивирования прирост сырой биомассы был незначителен, что соответствует латентной фазе ростового цикла, тогда как на модифицированной среде в этот промежуток времени биомасса увеличивалась в 3,2 раза (табл. 1). Следовательно, длительность лаг - фазы на модифицированной среде была короче и длилась до 5 дня культивирования.

Начиная с 10 дня как на контрольной среде, так и на модифицированной средах наблюдаются достоверное увеличение прироста сырой биомассы, с $0,225 \pm 0,143$ до $3,679 \pm 2,304$ (на контрольной среде) ($p < 0,05$) и с $0,530 \pm 0,158$ до $5,339 \pm 1,059$ (на модифицированной среде) ($p < 0,05$), что соответствует экспоненциальной стадии роста, которая длилась до 40 дня культивирования (табл. 1, рис. 1).

Причем прирост по сырой биомассе на модифицированной среде на 40 день был в 1,5 раза выше, чем на контрольной ($p < 0,05$).

Удельная скорость роста каллуса на обеих средах была максимальна на 30 день культивирования и составила $0,044 \pm 0,011 \text{ сут}^{-1}$ (на контрольной среде) и $0,055 \pm 0,004 \text{ сут}^{-1}$ (на модифицированной среде). Причем, на модифицированной среде этот показатель был в 1,25 раза выше, чем на контрольной ($p < 0,05$) (табл. 2).

Минимальное время удвоения биомассы наблюдали на 30 день ростового цикла, которое на контрольной среде составило $16,851 \pm 5,38$ суток, а на модифицированной - $12,564 \pm 0,810$ суток. На модифицированной среде этот показатель был ниже в 1,3 раза, чем на контрольной ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика роста сырой биомассы каллуса сирени при культивировании на различных средах

время (дни)	максимальное накопление сырой биомассы (г/л)		прирост сырой биомассы (г)	
	контр.	модиф.	контр.	модиф.
5	$4,00 \pm 0,75$	$5,833 \pm 0,25$	$0,148 \pm 0,028$	$0,167 \pm 0,05$
10	$3,444 \pm 0,527$	$6,5 \pm 1,837$	$0,225 \pm 0,143$	$0,530 \pm 0,158$
20	$3,222 \pm 1,093$	$5,667 \pm 0,791$	$1,322 \pm 0,655$	$1,352 \pm 0,176$
30	$8,183 \pm 0,775$	$10,833 \pm 1$	$2,968 \pm 1,202$	$4,289 \pm 0,549$
40	$12,5 \pm 2,25$	$16,333 \pm 8,422$	$3,679 \pm 2,304$	$5,339 \pm 1,059$
50	$12,183 \pm 3,475$	$28,889 \pm 10,362$	$3,846 \pm 0,019$	$5,700 \pm 1,570$
60	$13,222 \pm 7,379$	$40,333 \pm 8,265$	$7,556 \pm 1,845$	$9,083 \pm 2,066$

Таблица 2

Ростовые параметры каллуса сирени при культивировании на контрольной и модифицированной средах

время (дни)	удельная скорость роста (сут ⁻¹)		время удвоения сырой биомассы (сут)		индекс скорости роста	
	контр.	модиф.	контр.	модиф.	контр.	модиф.
5	0,0138±0,002	0,031±0,009	51,895±10,409	25,511±8,98	1,148±0,028	1,167±0,05
10	0,040±0,021	0,042±0,011	20,027±5,816	17,796±5,928	1,225±1,143	1,530±0,158
20	0,041±0,013	0,043±0,004	18,558±5,107	16,370±1,475	2,322±0,655	2,352±0,176
30	0,044±0,011	0,055±0,004	16,851±5,38	12,564±0,810	3,968±1,102	5,289±0,549
40	0,036±0,011	0,046±0,004	20,650±5,335	15,218±1,35	4,679±2,304	6,339±1,059
50	0,032±0,001	0,038±0,004	21,957±0,054	18,615±1,903	4,846±0,019	6,700±1,57
60	0,035±0,004	0,038±0,004	19,730±1,942	18,318±1,883	8,556±1,845	10,083±2,066

Таблица 3

Показатели динамики роста каллусной культуры сирени на контрольной и модифицированной средах

время (дни)	максимальное накопление сухой биомассы (г/л)		экономический коэффициент по сырой биомассе (г биомассы на 1г потребленной сахарозы)		продуктивность по сырой биомассе (г/л в сутки)	
	контр.	модиф.	контр.	модиф.	контр.	модиф.
5	0,244±0,019	0,623±0,085	0,133±0,025	0,194±0,008	0,4±0,075	1,167±0,05
10	0,308±0,022	0,469±0,082	0,115±0,018	0,217±0,061	0,689±0,105	0,65±0,184
20	0,255±0,047	0,397±0,026	0,107±0,036	0,189±0,026	0,161±0,055	0,283±0,04
30	0,576±0,056	0,738±0,057	0,273±0,026	0,361±0,033	0,273±0,026	0,361±0,033
40	0,832±0,137	0,844±0,55	0,417±0,075	0,544±0,281	0,313±0,056	0,408±0,211
50	0,903±0,280	2,067±0,718	0,406±0,116	0,963±0,345	0,244±0,070	0,578±0,207
60	0,995±0,427	3,495±0,872	0,441±0,246	1,344±0,276	0,220±0,123	0,672±0,138

С 40 по 50 день прирост биомассы был незначителен, наблюдали уменьшение удельной скорости роста, что соответствует стационарной фазе роста (табл. 1,2). Прирост сырой биомассы в стационарную фазу на модифицированной среде был на 32% выше, чем на контрольной. Различие групп контрольной и модифицированной на 50 день культивирования статистически значимо ($p=0,000349$) (рис. 3). Экономический коэффициент по сырой биомассе на 50 день культивирования составил $0,406 \pm 0,116$ г (на контрольной среде) и $0,963 \pm 0,345$ г (на модифицированной среде) на 1 г потребленной сахарозы (табл. 3).

Максимальное накопление сырой и сухой биомассы наблюдали на 50 день культивирования, в этот период максимальной была также продуктивность по сырой биомассе (табл. 1,3).

Накопление суммы фенольных соединений при культивировании на контрольной и модифицированной средах происходило различно.

На контрольной среде на 5 день культивирования содержание фенольных соединений в 3,6 раза больше, чем на модифицированной. С 5 по 20 день (контрольная среда) содержание суммы фенольных соединений уменьшилось в 1,4 раза. На модифицированной среде этот показатель увеличился в 2,9 раза по сравнению с 5 днём культивирования. На 20 день культивирования содержание фенольных соединений как на модифицированной, так и на контрольной средах было практически равным и составило $2,06 \pm 0,016$ и $2,357 \pm 0,032$ соответственно ($p < 0,05$). На 30 день наблюдали общую тенденцию к снижению содержания фенольных соединений на обеих средах (рис. 2).

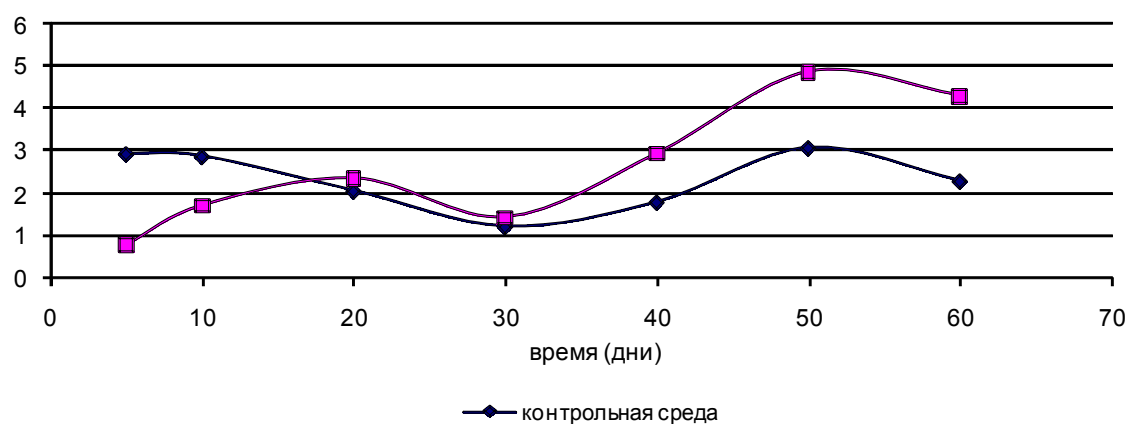


Рис. 2. Динамика накопления фенольных соединений в каллусе цветкового происхождения на контрольной и модифицированной средах.

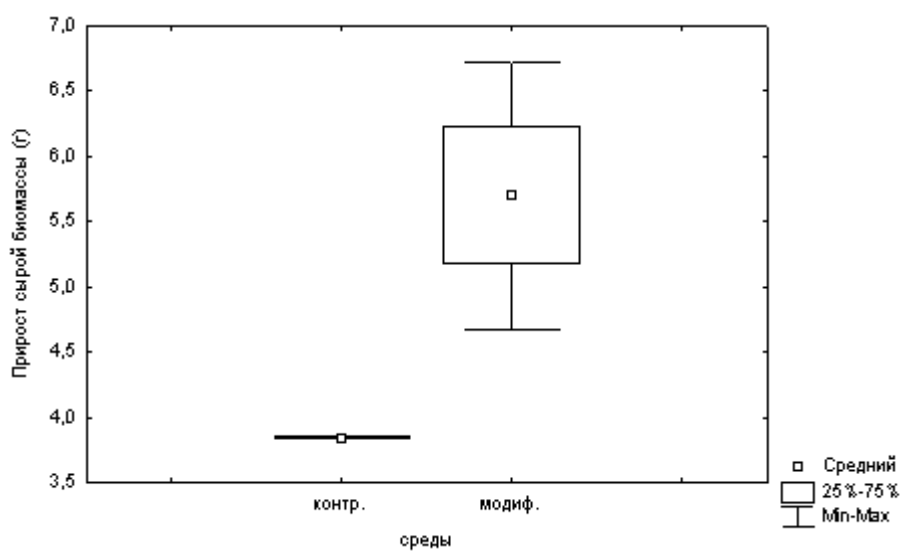


Рис. 3. Прирост сырой биомассы, относительно исходного веса на 50 день культивирования.

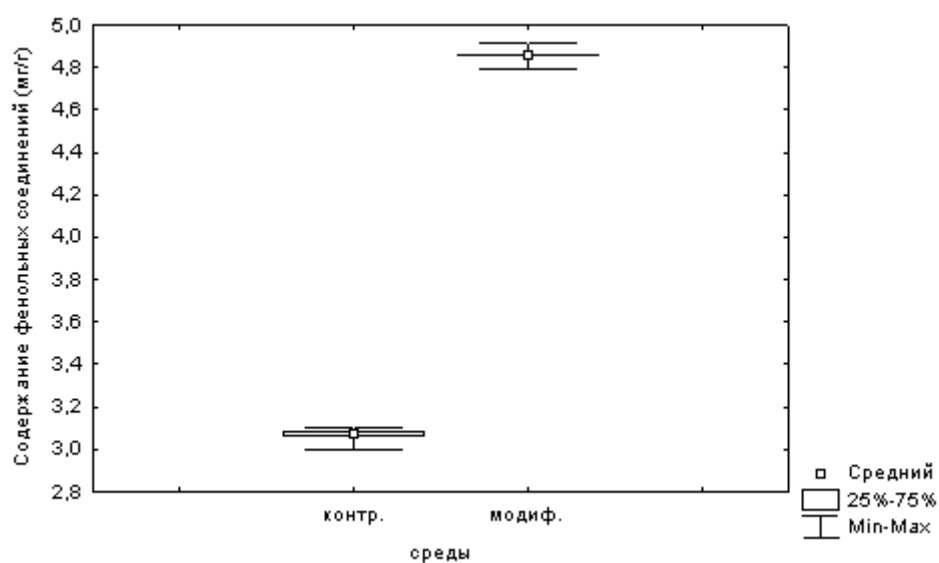


Рис. 4. Содержание фенольных соединений на 50 день культивирования.

С 30 по 40 день (экспоненциальная фаза роста) наблюдали увеличение содержания фенольных соединений на обеих средах. Однако на модифицированной среде количество суммы фенольных соединений было на 39% выше, чем на контрольной.

С 40 по 50 день, в стационарной фазе роста, сумма фенольных соединений продолжала увеличиваться. 50 день характеризуется максимумом накопления суммы фенольных соединений и на контрольной, и на модифицированной средах. Содержание фенольных соединений было на 63% больше на модифицированной среде, чем на контрольной. Различие групп статистически значимо ($p=0,000349$) (рис. 4).

После 50 дня содержание фенольных соединений уменьшилось на обеих средах. Следовательно, исследование ростовых параметров и накопления фенольных соединений в течение дальнейшего времени культивирования было нецелесообразно, ввиду разобщённости процессов роста и накопления фенольных соединений.

Обсуждение

Для каллусной культуры цветкового происхождения сирени лаг-фаза длилась до 10 дня на контрольной среде и до 5 дня – на модифицированной. В то же время нами ранее установлено, что для каллусной культуры стеблевого происхождения сирени продолжительность лаг - фазы составила 30 дней – на контрольной и 20 дней - на модифицированной средах [5]. По имеющимся в литературе данным, продолжительность лаг-фазы для травянистых растений: лаванды, герани, кориандра, марены красильной, серпухи венценосной составила 3, 4, 6, 7 и 20 суток соответственно [6,7,8], а для культуры клеток многолетнего, вечнозелёного кустарника - раувольфии змеевидной (*Rauwolfia serpentina* Benth.) - 7 суток [9].

Экспоненциальная фаза длилась с 10 по 40 день для каллусной культуры сирени цветкового происхождения, культивируемой на контрольной среде, и с 5 по 40 – на модифицированной. Тогда как для каллусной культуры стебля сирени экспоненциальная фаза длилась с 30

по 50 и с 20 по 60 дни (на контрольной и модифицированной средах соответственно) [5]. Для раувольфии змеевидной экспоненциальная фаза длилась до 40 дня культивирования [9].

С 40 по 50 день культивирования наблюдали стационарную фазу роста как на контрольной, так и на модифицированной средах. Для каллуса сирени обыкновенной, сорта «М.Шолохов» стеблевого происхождения, выращенного на контрольной среде, стационарная фаза роста длилась с 50 по 70 день культивирования, на модифицированной среде - с 60 по 70 день [5]. Стационарная фаза наступала для некоторых травянистых растений: лаванды, герани, кориандра и серпухи венценосной наступала на 26, 40, 35, 70-е сутки цикла выращивания соответственно [6-8]. Для раувольфии змеевидной стационарная фаза длилась до 70-75 суток, каллусные клетки розы в стационарную фазу переходили на 40-45-е сутки культивирования [8, 9].

Заключение

Таким образом, на основании полученных данных и данных литературы можно заключить, что длительность ростового цикла сирени (древесная форма) более продолжительна по сравнению с травянистыми формами растений [6-12].

Накопление вторичных метаболитов и скорость роста культуры *in vitro*, по имеющимся в литературе данным, как правило, находятся в обратной зависимости. В нашем эксперименте эта зависимость чётко прослеживается (на 30 день наблюдается максимальная удельная скорость роста и снижение накопления синтеза суммы фенольных соединений) (табл. 2, рис. 2). Для культуры сирени цветкового происхождения максимальное содержание суммы фенольных соединений наблюдается на 50 день культивирования. В это время происходило снижение удельной скорости роста на контрольной среде и на модифицированной среде (табл. 2), что согласуется с имеющимися в литературе данными. Возможно, это можно объяснить тем, что механизмы и условия, блокирующие клеточную пролиферацию и активный рост, являются одновременно

менно механизмами активации, обеспечивающими синтез ферментов вторичного метаболизма.

Повышение ростовых параметров с 50 по 60 день, по – видимому, связано с тем, что после 50 дня фенольные соединения выделяются в среду культивирования и таким образом, освободившись от избытка веществ вторичного метаболизма, каллус возобновляет свой рост.

Таким образом, в результате проведенных исследований было установлено, что модифицированная среда более продуктивна как для накопления биомассы, так и для накопления фенольных соединений в каллусе сирени цветкового происхождения.

Литература

1. Цыренов, В. Ж. Основы биотехнологии: Культивирование изолированных клеток и тканей растений: учебно-методическое пособие / В. Ж. Цыренов. – Улан-Удэ: ВСГТУ, 2003. – С. 1-52.
2. Способность различных сортов пшеницы (*Triticum aestivum* L.) к образованию фенольных соединений / Н. В. Загоскина [и др.] // Прикладная биохимия и микробиология. – 2005. – Т. 41. – № 1. – С. 113-116.
3. Куркин, В. А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов) / В. А. Куркин [и др.]. – Самара: ООО «Офорт», ГОУВПО «СамГМУП», 2004. – С. 665-670.
4. Любаковская, Л. А. Синтез фенольных веществ в каллусе листового и цветкового происхождения сирени сорта “Михаил Шолохов” / Л. А. Любаковская [и др.] // Вестник фармации. – 2003. – № 4. – С. 14-17.
5. Любаковская, Л. А. Ростовые и биосинтетические характеристики *Syringa vulgaris* L. Сорта «М. Шолохов» стеблевого происхождения в культуре *in vitro* / Л. А. Любаковская, О. А. Яковлева, Н. Г. Брель // Вестник ВГМУ. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 105–113.
6. Shcherbakova, E. N. Physiological characteristic of anthraquinone producing callus culture of *Rubia tinctorum* L. / E. N. Shcherbakova, M. K. Mkrtoumyan, Y. G. Popov // II Intern. Symp. on plant biotechnol: abstr. – Kyiv, 1998. – P. 112.
7. Карначук, Р. А. Клеточная культура серпухи венценосной как перспективный продуцент фитостероидов / Р. А. Карначук [и др.] // Биология культивируемых клеток и биотехнология растений. – М.: Наука, 1991. – С. 39-41.
8. Егорова, Н. А. Цитофизиологическая характеристика каллусных культур некоторых эфиромасличных растений / Н. А. Егорова // Физиология и биохимия культ. растений. – 2001. – Т. 33, № 2. – С. 159-164.
9. Каухова, И. Е. Особенности процессов питания и дыхания культуры клеток *Rauwolfia serpentina* (Aprocynaceae) в ходе роста и развития / И. Е. Каухова // Растительные ресурсы. – 2005. – Вып. 4. – С. 31-39.
10. Рабинович, С. А. Действие стрессовых факторов на биосинтез бензофенантридиновых алкалоидов в культуре клеток мака прицветникового / С. А. Рабинович, И. Н. Кузовкина // Биология культивируемых клеток и биотехнология растений. – М.: Наука, 1991. – С. 20-25.
11. Батыгина, Е. Н. Культура ткани *Panax quinquefolius* L. как объект для изучения процессов роста и метаболизма *in vitro*: автореф. ... дис. канд. биол. наук / Е. Н. Батыгина. – Л., 1990. – 17 с.
12. Фролова, Л. В. Кинетика клеточной популяции *Vinca faba in vitro*: автореф. ... дис. канд. биол. наук / Л. В. Фролова. – Л., 1979. – 35 с.

Поступила 28.05.2007 г.

Принята в печать 28.08.2007 г.

ОСОБЕННОСТИ СЕКСУАЛЬНОЙ СОЦИАЛИЗАЦИИ СТАРШЕКЛАССНИКОВ В СОВРЕМЕННЫХ СОЦИОКУЛЬТУРНЫХ УСЛОВИЯХ

ДЕВЯТЫХ С.Ю.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Сексуальная социализация представлена как процесс, в результате которого индивид усваивает сексуальную культуру общества и интегрируется в него в качестве участника сексуальных отношений, осваивает роль сексуального партнера. Рассмотрены особенности сексуальной социализации старшеклассников в современных условиях. Приведены результаты собственных исследований на выборке старшеклассников и учащихся профессионально-технических училищ. Установлено, что наибольшее социализирующее влияние на юношей и девушек оказывают средства массовой информации, а не родители и образовательные учреждения. Показано, что молодые люди ориентируются на вступление в сексуальные отношения до наступления совершеннолетия, вне рамок официального брачного союза. В целом процесс их сексуальной социализации носит стихийный и неуправляемый характер.

Ключевые слова: социализация, сексуальность, подростки, половое воспитание, профилактика СПИДа.

Abstract. Sexual socialization is presented as a process in consequence of which an individual acquires sexual culture of the society and integrates into it as a participant of sexual relations, masters the role of a sexual partner. The peculiarities of senior pupils' sexual socialization under current conditions are considered. The findings of the author's own research based on senior pupils and students of vocational schools sampling are presented. It was determined that mass media but not parents and educational institutions exert the greatest influence on the youth. It was shown that young people orient themselves to getting involved in sexual relations till their coming of age, beyond the official marriage. In general the process of their sexual socialization is of spontaneous and uncontrollable character.

Процесс, в результате которого человек из индивида становится личностью, называется процессом социализации. Обычно выделяют два ее аспекта: аспект, сфокусированный на личности, и аспект, сфокусированный на обществе в целом. Когда внимание исследователя обращается к индивиду, процесс его социализации означает процесс развития и формирования его личности. Продуктом социализации, в данном его рассмотрении, выступает личность как живой носи-

тель всей совокупности макро- и микроусловий, в которых и посредством которых индивид «приобретает» свою социальную сущность. Когда мы фокусируем рассмотрение процесса социализации на обществе, то нас прежде всего интересуют те социальные институты, которые осуществляют социализирующее воздействие на подрастающее поколение [1].

Человеческая сексуальность, в отличие от полового инстинкта животных, не заложена в биологическую программу, она должна быть усвоена в процессе социализации, точно так же, как и любое другое специфически человеческое качество. Она, в ее приемлемых и принимаемых всеми формах, должна быть

«передана» от старших к младшим, «усвоена» последними. Социальные и поведенческие науки традиционно рассматривают сексуальность в контексте репродуктивной способности человека – способности не только воспроизводить физическое существование поколений, но и передавать социальный опыт от старших к младшим. Вместе с тем, процесс трансформации семьи привел к тому, что былая нераздельность сексуального и репродуктивного поведения оказалась снятой. Они автономизировались; их цели и мотивы разделились. Это дает основание полагать, что в современных социокультурных условиях сексуальное поведение может радикально менять свой смысл для человека, а отрыв от деторождения может служить предвестником возможного и весьма вероятного краха семьи в будущем [2]. Все это дает основание полагать, что единство процесса половой социализации распалось. Таким образом, процесс сексуальной социализации детей и подростков можно рассматривать в качестве относительно самостоятельного социального процесса, процесса, в результате которого индивид усваивает сексуальную культуру общества, интегрируется в него в качестве участника сексуальных отношений, осваивая роль сексуального партнера.

В обществах постиндустриального типа, к которому относится и наше общество, нарушены традиционные механизмы трансляции сексуального опыта и культуры, связанной с отношением полов. Так, в архаичных обществах уже лет с шести – семи ребенка готовили к принятию на себя роли сексуального и брачного партнера. Этот процесс продолжался до совершеннолетия, и в некоторых культурах даже до вступления в брак. Особенно тщательно в этом отношении поступали с мальчиками. Для них организовывались специальные мужские союзы, в которых они под руководством старших и более опытных учились управлять своими половыми желаниями, подчинять их жизни рода. В архаичных обществах родители, как правило, не являлись информаторами по вопросам пола и сексуальных отношений. Существовало табу на инцест (вспомним, что в некоторых обществах огра-

ничивались и обстоятельства, при которых сын и дочь могут находиться вместе в одном помещении с матерью или отцом, а брат – с сестрой), поэтому «просветителями» были старшие братья и сестры, дядя по материнской или отцовской линии, или специально подобранные люди. В любом случае, процесс не был стихийным, он жестко контролировался общиной [3].

Традиционные общества, хотя и растеряли многие механизмы сексуальной социализации, при этом сохранили отдельные ее принципы: сексуальность не является предметом прямого обсуждения и не может быть публично обсуждаться; более старшие и опытные просвещают младших; признание во многих обществах вполне легитимными сексуальных отношений между юношами и девушками, но так сказать «понарошку». Так, к примеру, в восточнославянской культуре сохранился огромный пласт «заповедных сказок», а половые отношения обсуждались как бы полушутя, с элементом шутовства и карнавала, существовали и поощрялись практики «вечерок», «ночевок», когда молодым людям обоего пола предоставлялась возможность вместе проводить целую ночь. При этом считалось, что они не вступают в половые отношения, которые напрямую не поощрялись, но и не исключались вовсе [4].

В постиндустриальном обществе человек оказывается как бы «изъятым» из мира природы (здесь заметим, что наблюдения за особенностями брачного поведения животных было одним из «каналов» информации по вопросам пола). Рост городов привел не только к стремительному росту числа обезличенных отношений, но и к ослаблению, а порой к полному прекращению социального контроля со стороны взрослых над детьми. К тому же, социализирующее влияние семьи и родителей, да и вообще взрослых, особенно на подростков, стремительно падает.

Важным элементом процесса сексуальной социализации являются его агенты – люди или социальные институты в лице своих представителей. Целью работы было выявление основного круга социализирующих агентов, детерминирующих сексуальную социализацию современных подростков.

Методы

Изучение особенностей сексуальной социализации старших подростков было осуществлено нами в мае 2006 года на выборке учащихся 9-11 классов общеобразовательных школ и учащихся I – II курсов профессионально-технических училищ Витебской области. Всего было опрошено 537 юношей и 551 девушка (выборка пропорционально-квотная по возрасту) 15 – 17 лет.

В качестве метода исследования был использован анкетный анонимный опрос в режиме самозаполнения. Анкета включала в себя ряд вопросов, структурированных в три блока. Первый блок вопросов был направлен на выявление наиболее значимых агентов сексуальной социализации; второй блок вопросов был направлен на выявление мнений респондентов относительно допустимого, по их мнению, возраста вступления в половую жизнь; а в третьем – их отношение к половому воспитанию и потребность в сексологической информации.

Результаты и обсуждение

Вопрос об источниках сексологической информации подростков – один из самых важных аспектов проблемы их сексуальной социализации. Еще в 1912 г. на Первом Всероссийском съезде детских врачей отмечалось, что улучшение сексуального здоровья общества возможно только при активном участии родителей в половом воспитании детей [5]. Многие современные исследователи этой проблемы (например, Д. Колесов, Р. Гальцева) также полагают, что именно родители должны взять на себя большую часть нагрузки по половому воспитанию детей. Однако в реальности многие родители оказываются не готовыми к этому по причине недостаточной своей компетентности или неумения донести до сознания ребенка прописные истины об отношении полов. Так, в одном из наших исследований [6] было установлено, что многие родители, имеющие детей младшего школьного возраста, не знают, как следует отвечать ребенку, когда он спрашивает их об отношении полов и сексуальности. Похожие

данные были получены И.В. Журавлевой при опросе подростков о роли родителей в информировании их по сексологическим вопросам [7].

Учитывая важность проблемы, в анкете было предусмотрено несколько вопросов, позволяющих выявить роль родителей как информаторов детей по вопросам сексуальности и отношения полов. Было установлено, что не все родители говорили со своими детьми-подростками об отношениях полов. Только 55,3% юношей и 73,0% девушек из полных семей сообщили, что в течение предшествующего опросу года родители беседовали с ними на эти темы; из подростков, воспитывающихся в неполных семьях (нет отца), о таких беседах припомнили только 37,5% юношей и 94,5% девушек. Примечательно и то, что в полных семьях матери, примерно в равной степени с отцами, участвуют в половом воспитании сыновей. Так, о том, что с ними на эти темы беседовали и мать, и отец сообщили 22,7% юношей из полных семей; о том, что они беседовали только с матерью – 15,6%, и только с отцами – 17,0% юношей из полных семей. При этом в половом воспитании девушек участвует значительно меньшее число отцов. Только четверть девушек из полных семей (24,6%) сообщили, что получали информацию сексологического характера и от матери, и от отца; только с матерью беседовали 47,4% опрошенных и беседовали только с отцом 1,8% девушек, воспитывающихся в полных семьях.

О чем конкретно говорят родители со своими детьми-подростками?

Данные таблицы 1 позволяют заметить, что общая смысловая направленность родительских бесед и с сыновьями, и с дочерьми примерно совпадает.

Обратим внимание: основное острие родительского полового воспитания направлено не на ограничение сексуальной активности взрослеющих детей, а на предотвращение нежелательной беременности и заражение венерическими заболеваниями. Именно эти темы наиболее часто затрагивают родители в беседах с юношами и девушками. Заметим, что только треть родителей в своих бесе-

Таблица 1

Тема беседы	Юноши		Девушки	
	Мать n = 242	Отец n = 211	Мать n = 397	Отец n = 120
Об опасности заражения венерическими заболеваниями	85,2	73,9	69,3	50,0
О противозачаточных средствах	45,9	45,7	56,0	22,7
О нежелательности зачатия ребенка вне брака	72,6	60,9	86,7	76,4
О возможности аборта	22,2	4,3	46,7	13,6
О вреде половой жизни для учебы и социальной успешности	33,2	19,6	30,7	27,3
О постыдности сексуальной жизни вне брака, о сохранении девственности	13,3	6,5	29,3	31,4

дах связывает сексуальную активность подростков с возможными проблемами в учебе. Не трудно заметить, что в родительских беседах отношения полов предстают перед подростками как отношения, таящие в себе потенциальную опасность – нежелательную беременность, которую можно разрешить при помощи аборта. О необходимости воздерживаться от сексуальных отношений, сохранять девственность до брака родители говорят значительно реже, при этом с девушками эта тема обсуждается значительно чаще, чем с юношами (об этом сообщила примерно каждая третья из них и только каждый десятый юноша). И это, как нам думается, есть отражение все еще сохраняющегося в сознании части родителей «двойного стандарта», предполагающего минимум сексуальной активности для девушек и признание права на таковую (или, во всяком случае, молчаливое на то согласие) по отношению к юношам. Впрочем, следует все же заметить, что тема полового воздержания до брака все же не доминирует в беседах родителей с их детьми-подростками, что может быть, хотя и косвенным, показателем повышения общей терпимости общества к добрачным сексуальным отношениям в молодежной среде.

Еще одним важным каналом сексологической информации для молодых людей являются педагоги. Хотя курсы семейно-педагогической тематики (именно в них предполагается рассмотрение многих сексологических тем) не являются обязательными в нашей стране, подобную информацию подростки все же полу-

чают в стенах учебных заведений, участвуя в различных внеучебных воспитательных мероприятиях, специально организованных для целей пропаганды здорового образа жизни и профилактики отклоняющегося поведения. Как правило, мероприятия подобного плана проводятся в учреждениях образования в плановом порядке, и учащиеся обязаны их посещать (таблица 2).

Из приведенной таблицы 2 видно, что острие школьной профилактической работы направлено, прежде всего, на профилактику пьянства и курения несовершеннолетних: более двух третей юношей и девушек отметили, что в течение года, предшествующего опросу, они хотя бы один раз принимали участие в таких мероприятиях. Заметим, что в нашей стране мероприятия, посвященные профилактике СПИДа, в учебных заведениях проводятся в обязательном порядке. И действительно, только треть юношей и девушек в течение последнего перед опросом года не принимала в них участие. Однако совершенно ясно, что в них (как бы хорошо они ни были подготовлены) отношения между полами не могут быть раскрыты во всей их полноте. Не сомневаясь в необходимости подобного рода бесед и лекций, все же заметим, что в них сексуальные отношения предстают перед подростками как отношения потенциально опасные, ведущие к неизлечимой болезни и даже смерти. И это не может не тревожить, если учесть, что во внешкольных мероприятиях семейно-педагогической и сексологической тематики (именно они наи-

Таблица 2

**Участие подростков во внеучебных мероприятиях
здоровоохранительной направленности, в %**

Тип мероприятия	Юноши	Девушки
Мероприятия, посвященные профилактике курения и наркомании	85,0	81,9
Мероприятия, посвященные профилактике пьянства и алкоголизма	74,9	77,4
Мероприятия, посвященные профилактике СПИДа	72,7	74,1
Мероприятия, посвященные отношениям полов	14,3	12,8

более информативны и полезны, как нам думается, в плане сексуальной подготовки будущих мужчин и женщин, мужей и жен) принимал участие только каждый десятый из всех опрошенных.

Не менее значимое социализирующее воздействие испытывают старшеклассники и в системе «ребенок – ребенок». Хотя сообщество сверстников несколько позже, чем родители, включается в систему сексуальной социализации, но именно в общении со сверстниками подростки уточняют и отрабатывают основные элементы своего поведения в сфере отношения полов (сексуального поведения).

Данные нашего опроса свидетельствуют, что более половины юношей (59,7%) и девушек (51,2%) в разговорах между собой обращаются к теме сексуальных отношений между людьми.

Хотя вопросы взаимоотношения полов и становления сексуальности приобретают особую важность именно в подростковом возрасте, не все юноши и девушки имеют таких доверенных лиц, к которым они могут без боязни обратиться за советом или консультацией. В этом плане в более невыгодном положении оказались юноши. Только 53,7% из них сообщили, что имеют такое доверенное лицо, которому могут раскрыть все свои проблемы, связанные с сексуальным становлением. Среди их доверенных лиц преобладают друзья-сверстники или приятели старшего возраста (48,3%), тогда как взрослые – родители и педагоги – только лишь для незначительной части подростков выступают конфиденциями в этой деликатной сфере человеческих отношений: о том, что по этим вопросам могут обратиться к матери, сообщили 7,4% подростков;

к отцу – 6,3%, к педагогу – 0,9%. Несколько иную (мы бы сказали - лучшую) картину можно наблюдать в ответах девушек. Так, 83,8% из них полагают, что у них есть такой человек, к которому можно обратиться в затруднительных для них обстоятельствах, связанных с реализацией ими своей сексуальности. Так же, как и в случае с юношами, более половины из них (56,9%) своими доверенными лицами называет друзей или подруг; к матери готовы обратиться так же почти половина девушек (49,2%), а к учителям – только единицы – 3,1%.

Многие исследователи сексуальной социализации (В.В. Абраменкова, И.С. Кон, Б.Ю. Шапиро) обращают внимание на то, что в современных социокультурных условиях именно средства массовых сообщений оказывают наибольшее социализирующее влияние на формирование социальных установок подростков в сфере сексуального. Вместе с тем, СМИ и созданные на их основе информационные технологии (Интернет, видео) деформируют детскую картину мира, ориентируют подростков на ранние сексуальные связи, активно провоцируют мальчиков и девочек к занятиям проституцией и совершению сексуальных преступлений [8].

Хотя вопрос о характере и направленности социализирующего влияния СМИ на подрастающее поколение в сфере сексуального все еще не решен, не приходится сомневаться в том, что многие дети и подростки в большей или в меньшей степени ощущают на себе их социализирующее воздействие. Нами также было установлено, что только 13,7% юношей и 19,9% девушек ни разу не смотрели на видео или DVD материалы эротического характера, а более двух третей опрошенных юношей (76,6%) и более чем каждая вторая девушка

(58,7%) сообщила, что обращалась к этим источникам более одного раза.

Совершенно понятно, что взрослые лишь в очень незначительной степени могут контролировать то, что и в каком объеме смотрит их ребенок (сюда же можно добавить: сколько времени он проводит в Интернете, посещая порносайты) в свое свободное время. В связи с этим резонно предположить, что сексуальная социализация в старшем подростковом возрасте, по сути, оказывается не контролируемым и не направляемым со стороны ответственных взрослых процессом. Причем социализирующее воздействие СМИ оказывается еще более весомым в том случае, когда подросток не осведомлен о позиции значимого для него взрослого по жизненно важным для него вопросам.

Данные таблицы 3 позволяют говорить о том, что взрослые (родители и учителя) в целом менее значимы для подростков как источники сексологической информации.

Наиболее важными источниками информации для молодых людей становятся телевидение, сверстники (их в качестве источников сексологической информации отметили двое из трех юношей и девушек), разнообразная печатная продукция (отметил каждый второй из числа опрошенных). Только каждый десятый юноша и девушка в качестве источников информации обозначили отца, а матери оказались более значимыми для дочерей

(отметила каждая четвертая из девушек), чем для сыновей (только каждый десятый).

Показательно и то, что педагогов (вспомним «массовость» антиСПИДовских мероприятий!) как источников сексологической информации навали только каждый десятый юноша и одна из восьми девушек.

Следует обратить внимание и на то, что почти каждый третий юноша (и только одна из десяти девушек) сообщил о том, что его собственный опыт стал значимым для становления его сексуальности. И это, как нам думается, может говорить о том, что юноши в большей степени вовлечены в различного рода сексуально окрашенные контакты (и отношения), чем девушки, они больше, чаще и охотнее экспериментируют со своей сексуальностью, а, следовательно, имеют больше проблем, связанных с ее реализацией.

И.С. Кон среди эффектов социализации в области сексуального называет формирующиеся у подростков социальные установки, знания и чувства, связанные с сексуальностью [9]. Несколько вопросов анкеты были посвящены выявлению некоторых их обозначенных выше позиций. Прежде всего, нас интересовали установки юношей и девушек о возрасте вступления в регулярные сексуальные отношения (таблица 4).

Рассматривая приведенные данные, обратим внимание на то, что лишь меньшая часть юношей и девушек полагает, что сексуальная

Таблица 3

Основные источники информации подростков по вопросам отношения полов и сексуальности, в %

Параметры	Юноши	Девушки
книги, журналы, газеты	44,3	55,9
телевидение, кино	71,1	64,7
друзья	66,0	72,8
в том числе: старшие по возрасту	20,1	29,4
мать	9,6	25,7
отец	10,0	8,8
учителя, психологи	8,5	16,9
медицинские работники	10,7	19,9
братья	6,7	3,7
сестры	4,5	11,0
собственный опыт	30,2	11,8
сексуальный партнер	15,7	11,0

Таблица 4

Установки старшеклассников о возрасте вступления в сексуальные отношения, в %

Параметры	Для юношей		Для девушек	
	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки
До наступления 16-летия	25, 3	8, 8	14, 5	6, 6
До наступления 18-летия	34, 2	37, 5	25, 3	31, 1
После 18 лет	24, 6	37, 4	29, 8	43, 4
Исключительно в браке	4, 5	3, 7	16, 8	8, 8
Затруднились ответить	11, 4	12, 6	13, 6	10, 1

жизнь возможна исключительно в рамках официально оформленного брачного союза. При этом позиции юношей и девушек совпадают по отношению к юношам, тогда как по отношению к девушкам их позиции заметно различаются: так, если на легитимности сексуальных отношений для девушек исключительно в рамках брачного союза настаивает только каждая двенадцатая девушка, то среди юношей таких каждый седьмой.

Заметим: более половины юношей и две пятых девушек полагают, что в сексуальные отношения можно вступать еще до достижения совершеннолетия. Причем юноши более радикальны: каждый четвертый из них полагает, что сексуальные отношения для юношей возможны и до достижения 16 лет. И опять же, как и в первом примере, юноши более либеральны к юношеской сексуальности и менее – к проявлениям сексуальности у девушек.

Рассматривая в целом приведенные данные можно заметить, что и юноши, и девушки настаивают на более ранних сроках начала активной сексуальной жизни для юношей. При этом предложенные девушками модели вступления в сексуальные отношения все же в большей степени предполагают возрастную синхронность между юношами и девушками, тогда

как модели, предложенные юношами, гендерно различаются своими временными рамками: для себя они выбирают более ранние сроки вступления в половые отношения, чем для девушек.

Таким образом, отношение подростков к добрачной сексуальной активности несовершеннолетних можно охарактеризовать как терпимое и принимающее. В связи с этим возникает вопрос о том, какой видится юношам и девушкам позиция значимых для них взрослых по отношению к добрачным сексуальным отношениям несовершеннолетних.

Респондентов просили: используя свой опыт общения с матерью, отцом и классным руководителем, предскажите их позицию по отношению к добрачной молодежной сексуальности (таблица 5).

Отметим только несколько, наиболее важных, как нам думается, моментов. Они следующие:

- по мнению подростков, родители более либеральны по отношению к добрачной сексуальности сыновей, чем дочерей;
- большее число юношей не может предсказать позицию матери, а не отца, а позицию отца большее их число определяет как позицию безразличия;

Таблица 5

Представления подростков о позиции значимых взрослых по отношению к подростковой сексуальности, в %

Параметр	Юноши			Девушки		
	Отец	Мать	Учитель	Отец	Мать	Учитель
Категорически против	22,3	27,3	28,7	47,2	57,7	30,9
С пониманием	29,6	21,5	8,9	9,3	14,6	6,6
Безразлично	33,2	6,5	13,0	5,5	2,3	7,4
Затрудняюсь ответить	14,9	44,7	49,4	38,0	25,4	55,1

- в прогнозах девушек позиции матерей представлены как более непоследовательные: среди них больше, чем среди отцов, тех, кто не принимает сексуальную активность подростков, и больше тех, кто к этой активности относятся терпимо. Кроме того, девушки чаще затрудняются предсказать позицию отца, чем матери.

Оценивая полученные результаты в целом, следует отметить, что у современных родителей (по прогнозам их детей) нет какой-то разделяемой всеми позиции относительно добрачной сексуальной активности подростков: значительная часть родителей ее принимает, и значительная часть из них ее считает недопустимой.

Весьма примечательно и то, что почти половина юношей и девушек, принявших участие в опросе, не смогли в своих прогнозах представить позиции своих педагогов по этому вопросу, а это может свидетельствовать, прежде всего, о том, что темы сексуальных отношений значительная часть учителей не обсуждает со своими воспитанниками.

Учитывая, что в современных эпидемиологических условиях с особой актуальностью звучит проблема предохранения от болезней, передающихся половым путем (БППП), ей было посвящено два открытых вопроса анкеты.

В первом из них респондентов просили записать все известные им БППП. Только незначительная часть юношей (2,7%) и девушек (2,8%) не назвали ни одной, а «лидером» по известности стал СПИД (94,4% юношей и 96,3% девушек). Кроме этого, более двух третей опрошенных назвали сифилис (68,9 % юношей и 76,5% девушек) и двое из пяти – гонорею (36,8 % и 39,0 % соответственно). Всего юношами было названо 9, а девушками – 10 БППП, однако, кроме указанных трех, все остальные набрали не более 3 – 4% «голосов» каждая.

Во втором открытом вопросе респондентов просили записать средство, способное предохранить от опасности заражения БППП. Только 8,2% юношей и 7,6% девушек ответили, что таких мер не знают. Наиболее популярной мерой профилактики БППП оказалось

использование презерватива при половом сношении (77,8% юношей и 76,4% девушек). Это дает основание полагать, что у юношей и девушек сформировалась своеобразная «культура презерватива», когда, в общем-то, нехитрое приспособление, изначально призванное исключительно для того, чтобы оградить женщину от незапланированной беременности, рассматривается молодыми людьми в качестве панацеи от всего и вся. Незначительное число ответивших указали на такие меры, как воздержание от сексуальной жизни до брака (2,9 % юношей и 6,4% девушек) и определенные требования к партнеру (он должен быть постоянным и хорошо знакомым, надежным) – 4,9% юношей и 5,1% девушек.

Необходимо также отметить и факт того, что каждый десятый юноша (9,6%) полагает, что в качестве средства профилактики венерических заболеваний могут выступать противозачаточные таблетки. Кроме того, они указывают также и на внутриматочные спирали, колпачки (6,8%). Среди девушек такие ответы составили соответственно 7,4% и 11,5%. И это, как нам кажется, дает немалый повод усомниться в надежности и достоверности той информации из области профилактики БППП, которой они обладают.

Заключение

Анализ полученных данных позволяет сделать несколько основных выводов:

1. В современных социокультурных условиях родители не являются основными социализирующими агентами детей-старшекласников в сфере отношения полов и сексуальности.

2. Основными источниками сексологической информации для старших подростков становятся средства массовой информации и сверстники. Таким образом, можно утверждать, что сексуальная социализация старшекласников носит стихийный и неуправляемый характер.

3. Основная часть подростков принимает и считает легитимным сексуальные отношения между мужчиной и женщиной до

вступления в брак, ориентируется на начало регулярной сексуальной жизни с партнером до наступления совершеннолетия. Закреплению таких установок в сознании молодых людей способствует и позиция их родителей, ориентирующая их в сфере сексуальных отношений, прежде всего, на избегание незапланированной беременности и заражения венерическими заболеваниями, а не на сексуальное воздержание до брака.

Литература

1. Иванов, О. И. Проблема социального воспроизводства человека и теория социализации / О. И. Иванов // Социологические проблемы семьи и молодежи. – Л.: Наука, 1972. – С. 16-26.
2. Социология семьи / под. ред. А. И. Антонова. – М.: ИНФРА-М, 2005. – 640 с.
3. Гилмор, Д. Становление мужественности: культурные концепты маскулинности / Д. Гилмор. – М.: РОССПЭН, 2005. – 264 с.
4. Кон, И. С. Сексуальная культура в России. Клубничка на березке / И. С. Кон. – М.: ОГИ, 1997. – 464 с.
5. Алексеев, М. О половом воспитании детей / М. Алексеев // Труды Первого Всероссийского съезда детских врачей. – СПб., 1913. – С. 640-689.
6. Девярых, С. Ю. К вопросу о состоянии педагогической культуры родителей / С. Ю. Девярых // Веснік Віцебскага дзяржаўнага ўніверсітэта. – № 4 (30). – С. 34-38.
7. Журавлева, И. В. Репродуктивное здоровье подростков и проблемы полового просвещения / И. В. Журавлева // Социологические исследования. – 2004. – № 7. – С. 133-141.
8. Абраменкова, В. В. Половая дифференциация и сексуализация детства: горький вкус запретного плода / В. В. Абраменкова // Вопросы психологии. – 2003. – № 5. – С. 101-120.
9. Кон, И. С. Психология старшеклассника / И. С. Кон. – М.: Просвещение, 1980. – 192 с.

Поступила 15.11.2006 г.
Принята в печать 28.08.2007 г.

КОПИНГ-ПОВЕДЕНИЕ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

ЦЕРКОВСКИЙ А.Л.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Статья посвящена исследованию копинг-поведения студентов медицинского вуза. Были изучены особенности базисных копинг-стратегий (разрешение проблем, поиск социальной поддержки, избегание), а также индивидуальный стиль совладающего поведения 184 студентов. Установлено преобладание базисной стратегии разрешения проблем по сравнению с другими базисными стратегиями. Стилиевые профили копинг-поведения соответствуют профилю базисных стратегий и свидетельствуют о доминировании среди студентов наиболее адаптивных вариантов совладающего поведения. Результаты проведенного исследования можно будет использовать в работе психологической службы, при разработке программы профилактики различных форм социально-психологической дезадаптации, а также учитывать в содержании психолого-педагогической подготовки студентов в рамках преподаваемых дисциплин на кафедре психологии и педагогики.

Ключевые слова: копинг-поведение, копинг-стратегии, копинг-стили.

Abstract. This article is devoted to the research of coping-behavior of students at a higher medical school. The peculiarities of basic coping-strategies (solution of problems, search for social support, avoidance), and also individual style of coping-behavior of 184 students were studied. The prevalence of basic strategy of problems solution over other basic strategies was determined. Style types of coping-behavior correspond to the type of basic strategies and testify to dominance of the most adaptive types of coping-behavior among students. The results of the research carried out can be used in the work of psychological service and while elaborating the program to prevent various forms of social-psychological disadaptation. They can also be taken into account in the curriculum of psychological-pedagogical preparation of students within the framework of disciplines taught at the chair of psychology and pedagogics.

Профессиональная деятельность врача (провизора) сопряжена с многочисленными стрессовыми ситуациями, успешное преодоление которых во многом определяет его благополучие, а также физическое и психическое здоровье. Поэтому система подготовки будущего врача (провизора) должна включать обучение умению высокоэффективно справляться с профессиональными стрессовыми ситуациями и проблемами, то есть она должна состоять в соединении профессиональных знаний, умений и навыков с личностными качествами, способствующими

адаптации к врачебной (провизорской) деятельности.

Подобное обучение должно проводиться на основе программы психологического развития ряда индивидуальных особенностей личности, обеспечивающих успешность совладающего (копинг) поведения, то есть осознанного поведения, направленного на устранение травмирующих факторов или адаптацию к ним адекватными личностным особенностям и ситуации способами.

Наиболее продуктивной концептуальной основой для изучения поведения будущего врача (провизора) и разработки программ личностно-профессионального развития может явиться интегративная копинг-концепция,

основанная на работах Р. Лазаруса и С. Фолькман [18]. Данная концепция позволяет рассматривать профессиональное поведение врача (провизора) как комплекс когнитивно-поведенческих навыков преодоления стресса и профессиональных проблем во врачебной (провизорской) деятельности.

С целью исследования формирования копинг-поведения студентов медицинского вуза нами были изучены особенности базисных копинг-стратегий (типических стилей копинг-поведения) как средств социально-психологической адаптации: разрешение проблем, поиск социальной поддержки, избегание [5]. Кроме этого, нас интересовал индивидуальный стиль совладающего поведения (индивидуальные, ситуативно-специфические копинг-стратегии), наиболее точно отражающие закономерности выбора определенных путей преодоления студентами ситуаций психологической угрозы. К таким ситуациям относят стресс, конфликт, возрастной кризис, фрустрацию [2].

Методы

Для решения данной задачи обследованы 184 студента ВГМУ, из них 54 (29,3%) юноши и 130 (70,7%) девушек; средний возраст на момент исследования составил $20,12 \pm 1,7$ года. Выборка включила в себя 104 студента лечебного (74 девушки и 30 юношей), 28 – стоматологического (14 девушек и 14 юношей) и 52 – фармацевтического (42 девушки и 10 юношей) факультетов ВГМУ. Общее распределение студентов по полу и факультетам отражено в таблице 1.

Изучение базисных копинг-стратегий (стиля совладающего поведения) проводилось по методике «Индикатор копинг-стра-

тегий» (J.H. Amirkhan, 1990). Студентам предлагалось сначала вспомнить об одной из серьезных проблем, с которой они столкнулись за последний год и которая заставила их мобилизовать многие свои личностные ресурсы. Затем им необходимо было описать эту проблему в нескольких словах и, читая предлагаемые 33 утверждения, выбрать один из трех наиболее приемлемых вариантов ответа для каждого утверждения: «Да» (3 балла), «Скорее да, чем нет» (2 балла) и «Нет» (1 балл) [12].

Индивидуальный стиль совладающего поведения исследовался по «Методике определения индивидуальных копинг-стратегий» (E. Heim, 1988). Студентам был предложен ряд утверждений, касающихся особенностей их поведения, а также предлагалось вспомнить, каким образом они чаще всего разрешают трудные и стрессовые ситуации высокого эмоционального напряжения. После этого необходимо обвести кружком тот номер, который им подходит. В каждом разделе утверждений необходимо выбрать только один вариант, при помощи которого они разрешают свои трудности [4].

Результаты

Из общего числа студентов используют стратегию разрешения проблем 93 студента (50,5%). Среди юношей применяют данную стратегию совладания 34 студента (63,0%), а среди девушек – 59 студенток (45,4%). По факультетам результаты исследования стратегии разрешения проблем выглядят следующим образом:

1) лечебный факультет: всего – 66 студентов (63,5%); юноши – 24 человека (80%); девушки – 42 человека (56,8%);

Таблица 1

Общее распределение студентов

Студенты	Всего		Факультеты					
			Лечебный		Стоматологический		Фармацевтический	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Юноши	54	29,3	30	28,8	14	50	10	19,2
Девушки	130	70,7	74	71,2	14	50	42	80,8

Примечание: Абс. – абсолютное количество студентов, % – то же в процентах.

2) стоматологический факультет: всего – 12 студентов (42,8%); юноши – 7 человек (50%); девушки – 5 человек (35,7%);

3) фармацевтический факультет: всего – 15 студентов (28,9%); юноши – 3 человека (30%); девушки – 12 человек (28,6%).

Стратегию поиска социальной поддержки как поведенческую стратегию совладания использует 58 студентов (31,6%), из которых 20,3% (11 человек) составляют юноши и 36,2% (47 человек) – девушки. Данные исследования стратегии поиска социальной поддержки среди факультетов таковы:

1) лечебный факультет: всего – 32 студента (30,7%); юноши – 4 человека (13,3%); девушки – 28 человек (37,8%);

2) стоматологический факультет: всего – 8 студентов (28,6%); юноши – 3 человека (21,4%); девушки – 5 человек (35,7%);

3) фармацевтический факультет: всего – 18 студентов (34,6%); юноши – 4 человека (40%); девушки – 14 человек (33,3%).

Стратегию избегания использовали 33 студента (17,9%). У юношей и девушек она составила 16,7% и 18,4% (соответственно 9 и 24 человека).

Среди факультетов результаты исследования стратегии избегания распределились следующим образом:

1) лечебный факультет: всего – 6 студентов (5,8%); юноши – 2 человека (6,7%); девушки – 4 человек (5,4%);

2) стоматологический факультет: всего – 8 студентов (28,6%); юноши – 4 человека (28,6%); девушки – 4 человека (28,6%);

3) фармацевтический факультет: всего – 19 студентов (36,5%); юноши – 3 человек (30%); девушки – 16 человек (38,1%).

Данная структура базисных стратегий и их гендерные различия представлены в таблице 2. Результаты исследования индивидуальных копинг-стилей по факультетам с учетом пола, уровня адаптивности и сферы функционирования психики отражены в таблицах 3 и 4.

Обсуждение

Анализ структуры и гендерных особенностей базисных копинг-стратегий, прежде всего, показывает преимущественное использование студентами стратегии разрешения проблем. Эта тенденция наиболее выра-

Таблица 2

Структура и гендерные различия базисных копинг-стратегий

Стратегии Факультеты	Стратегии					
	Разрешение проблем		Поиск социальной поддержки		Избегание	
Число студентов	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего	93	50,5	58	31,6	33	17,9
Юноши	34	63,0	11	20,3	9	16,7
Девушки	59	45,4	47	36,2	24	18,4
Лечебный						
Всего	66	63,5	32	30,7	6	5,8
Юноши	24	80	4	13,3	2	6,7
Девушки	42	56,8	28	37,8	4	5,4
Стоматологический						
Всего	12	42,8	8	28,6	8	28,6
Юноши	7	50	3	21,4	4	28,6
Девушки	5	35,7	5	35,7	4	28,6
Фармацевтический						
Всего	15	28,9	18	34,6	19	36,5
Юноши	3	30	4	40	3	30
Девушки	12	28,6	14	33,3	16	38,1

Примечание: Абс. – абсолютное количество студентов, % – то же в процентах.

Таблица 3

Структура индивидуальных копинг-стилей

Факультеты Сферы психики Копинг-стили	Всего		Факультеты					
			Лечебный		Стоматологич.		Фармацевтич.	
	абс.	%						
Эмоциональная сфера								
E1 – протест	13	7,1	9	8,7	1	3,6	3	5,8
E2 – оптимизм	111	60,3	62	59,6	18	64,3	31	59,6
E3 – эмоциональная раз- рядка	5	2,7	2	1,9	-	-	3	5,8
E4 – пассивная кооперация	8	4,3	3	2,9	3	10,7	2	3,8
E5 – подавление эмоций	21	11,4	12	11,5	3	10,7	6	11,5
E6 – покорность	7	3,8	5	4,8	1	3,6	1	1,9
E7 – самообвинение	10	5,4	6	5,8	2	7,1	2	3,8
E8 – агрессивность	9	4,9	5	4,8	-	-	4	7,7
Когнитивная сфера								
C1 – проблемный анализ	45	24,5	27	26,0	7	25	11	21,2
C2 – установка на собствен- ную ценность	14	7,6	9	8,7	1	3,6	4	7,7
C3 – сохранение самообла- дания	26	14,1	16	15,4	3	10,7	7	13,5
C4 – относительность	21	11,4	15	14,4	3	10,7	3	5,8
C5 – придача смысла	30	16,3	18	17,3	6	21,4	6	11,5
C6 – религиозность	5	2,7	1	1,0	3	10,7	1	1,9
C7 – смирение	6	3,3	3	2,9	1	3,6	2	3,8
C8 – растерянность	8	4,3	5	4,8	-	-	3	5,8
C9 – диссимуляция	18	9,8	6	5,8	3	10,7	9	17,3
C10 – игнорирование	11	6,0	4	3,8	1	3,6	6	11,5
Поведенческая сфера								
B1 – сотрудничество	36	19,6	24	23,1	5	17,9	7	13,5
B2 – обращение	32	17,4	18	17,3	7	25	7	13,5
B3 – альтруизм	6	3,3	3	2,9	1	3,6	2	3,8
B4 – компенсация	21	11,4	9	8,7	4	14,3	8	15,4
B5 – отвлечение	25	13,6	11	10,6	2	7,1	12	23,1
B6 – конструктивная ак- тивность	13	7,1	7	6,7	2	7,1	4	7,7
B7 – активное избегание	18	9,8	10	9,6	2	7,1	6	11,5
B8 – отступление	33	18,0	22	21,2	5	17,9	6	11,5

жена у юношей, а среди факультетов – на лечебном факультете. Чаще всего прибегают к данной стратегии юноши лечебного факультета, а реже всего – девушки фармацевтического факультета.

Это может свидетельствовать о том, что большая часть студентов использует наиболее

конструктивный стиль поведения в сложных жизненных ситуациях, чему должны способствовать определенные личностные характеристики студентов.

Так, по данным А.В. Либина (1993), стратегию разрешения проблем предпочитают люди, характеризующиеся высокой пред-

Таблица 4

Адаптивные и гендерные особенности индивидуальных копинг-стилей

Пол Уровень адаптивности Копинг-стили	Факультеты											
	Лечебный				Стоматологический				Фармацевтический			
	Юноши		Девушки		Юноши		Девушки		Юноши		Девушки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Адаптивные варианты копинг-поведения												
E1 – протест	-	-	9	12,2	1	7,1	-	-	1	10	2	4,8
E2 – оптимизм	18	60	44	59,5	9	64,3	9	64,3	5	50	26	61,9
C1 – проблемный анализ	8	26,7	19	25,7	3	21,4	4	28,6	1	10	10	23,8
C2 – установка на собственную ценность	3	10	6	8,1	1	7,1	-	-	1	10	3	7,1
C3 – сохранение самообладания	5	16,7	11	14,9	2	14,2	1	7,1	2	20	5	11,9
B1 – сотрудничество	5	16,7	19	25,7	1	7,1	4	28,6	1	10	6	14,3
B2 – обращение	6	20	12	16,2	3	21,4	4	28,6	1	10	6	14,3
B3 – альтруизм	2	6,7	1	1,4	1	7,1	-	-	-	-	2	4,8
Относительно адаптивные												
E3 – эмоциональная разрядка	-	-	2	2,7	-	-	-	-	1	10	2	4,8
E4 – пассивная кооперация	1	3,3	2	2,7	3	21,4	-	-	1	10	1	2,4
C4 – относительность	1	3,3	14	18,9	2	14,2	1	7,1	1	10	2	4,8
C5 – придача смысла	9	30	9	12,2	5	35,7	1	7,1	3	30	3	7,1
C6 – религиозность	-	-	1	1,4	-	-	3	21,4	-	-	1	2,4
B4 – компенсация	6	20	3	4,1	3	21,4	1	7,1	3	30	5	11,9
B5 – отвлечение	2	6,7	9	12,2	2	14,2	-	-	4	40	8	19,0
B6 – конструктивная активность	2	6,7	5	6,8	1	7,1	1	7,1	-	-	4	9,5
Малоадаптивные												
E5 – подавление эмоций	6	20	6	8,1	-	-	3	21,4	2	20	4	9,5
E6 – покорность	2	6,7	3	4,1	1	7,1	-	-	-	-	1	2,4
E7 – самообвинение	1	3,3	5	6,8	-	-	2	14,2	-	-	2	4,8
E8 – агрессивность	2	6,7	3	4,1	-	-	-	-	-	-	4	9,5
C7 – смирение	-	-	3	4,1	1	7,1	-	-	-	-	2	4,8
C8 – растерянность	-	-	5	6,8	-	-	-	-	-	-	3	7,1
C9 – диссимуляция	3	10	3	4,1	-	-	3	21,4	-	-	9	21,4
C10 – игнорирование	1	3,3	3	4,1	-	-	1	7,1	2	20	4	9,5
B7 – активное избегание	2	6,7	8	10,8	1	7,1	1	7,1	1	10	5	11,9
B8 – отступление	5	16,7	17	23,0	2	14,2	3	21,4	-	-	6	14,3

метной энергичностью (потребностью в напряженной работе), более низкими показателями эмоциональности, интернальностью локуса контроля и позитивным отношением к себе и другим [6].

По мнению К. Nakano (1991), решение проблем существенно снижает уровень тревожности личности. Он изучал адаптацию к повседневным стрессам у японских студентов и установил, что активно-поведенческая борьба с неприятностями, концентрация на решении задачи способствует укреплению психологического благополучия субъекта [19].

В другом исследовании V. Conway и D. Terry (1992) предлагали студентам вспомнить стрессы, которые они пережили в течение последнего месяца, и оценить свою способность влиять на эти события. Оказалось, что стратегия разрешения проблем относительно других стратегий наиболее эффективна в том случае, если ситуация контролируется субъектом, снижая невротизацию личности [16].

К. Blankstein (1992) было показано, что студенты, воспринимающие экзамен как важное и серьезное испытание, были склонны выбирать инструментальные, проблемно-ориентированные способы поведения. Они при этом обладали высокой степенью самооценки, внутренним локусом контроля, воспринимающие экзамен как важное и серьезное испытание [14].

По мнению ведущего специалиста в области изучения coping styles («способов совладания») Лазаруса (Lazarus, 1966, 1991), проблемно-ориентированный стиль, направленный на рациональный анализ проблемы, связан с созданием и выполнением плана разрешения трудной ситуации и проявляется в таких формах поведения, как самостоятельный анализ случившегося, обращение за помощью к другим, поиск дополнительной информации [18].

По данным В.М. Ялтонского (1996), активное использование стратегии разрешения проблем позволяет студентам и молодым врачам справляться с проблемными и стрессовыми ситуациями, успешно адаптироваться к требованиям учебного процесса в вузе и последующей профессиональной деятельности.

При этом они, как правило, выбирают наиболее эффективные пути разрешения проблем, тщательно взвешивают возможности выбора и обдумывают план действий [11].

Анализ результатов подтверждает отмеченную в литературе гендерную закономерность: юноши чаще девушек прибегают к этой стратегии в трудных ситуациях, требующих мобилизации сил и конкретных действий [13, 20].

Изучение структуры копинг-поведения указывают также на то, что второе место среди всех базисных стратегий занимает поиск социальной поддержки. При этом чаще ее используют студентки, а среди факультетов – студенты фармацевтического факультета. Реже прибегают к этой базисной стратегии студенты стоматологического факультета.

Это соответствует данным F. Blanchard-Fields и др. (1991), которые считают, что эмоционально-ориентированные формы (в том числе социальной поддержки) сохраняют высокую частоту использования лишь у лиц с ярко выраженной фемининностью [13].

К. Blankstein (1992) было показано, что предпочтение поиску эмоциональной поддержки давали студенты с низкой степенью самооценки и высоким уровнем тревожности (независимо от субъективного видения ситуации) [14].

К. Nakano (1991) удалось показать, что поиск социальной поддержки существенно снижает уровень тревожности личности [19].

По мнению С.К. Нартовой-Бочавер (1997), в юношеском возрасте, переходном периоде между детством и зрелостью, еще активно продолжается процесс обучения способам психологического преодоления жизненных трудностей, и главная роль в успешности данного процесса принадлежит совместной деятельности со значимыми взрослыми (кураторы, сотрудники деканата, родители) [8].

В.М. Ялтонский (1996) отмечает, что обсуждение проблемной ситуации с референтными лицами помогает по-новому взглянуть на проблему, более адекватно определить возможные варианты ее разрешения, снизить эмоциональное напряжение. Студенты и врачи с низкой эффективностью копинг-стратегии поиска социальной поддержки показали

более выраженную сензитивность к отвержению, недостаточно развитые аффилиативную и эмпатическую тенденции [11].

Особо существенную роль социальная поддержка играет при максимально полной смене микросоциальной среды и отсутствии тесных связей. Роль социальной поддержки семьи сохраняется при ограничении непосредственных контактов. Выявлено, что наиболее эффективная психическая адаптация наблюдалась у тех студентов, которые поддерживали частые контакты с близкими и проводили с ними каникулы [11].

Наибольшее же число нарушений адаптации с невротическими и психопатическими реакциями отмечались среди тех студентов, которые по каким-либо причинам не поддерживали постоянных контактов с семьей [1].

Трудно переоценить значение социальной поддержки на начальном этапе профессиональной деятельности врача, которая сопряжена с определенным эмоциональным напряжением и стрессом, а также интенсивным формированием профессиональных врачебных умений и навыков.

Недостаточная социальная поддержка может приводить к таким нежелательным последствиям, как отчуждение и неудовлетворенность результатами своей деятельности, становиться источником фрустрации и разочарования. Типичным примером отчуждения и фрустрации, возникающих в результате недостаточной социальной поддержки со стороны окружающих, является деперсонализация как симптом профессионального выгорания.

«Амортизирующее» действие поддержки показывает, что эмоциональное сопереживание и подкрепление со стороны других людей становится важным источником психического здоровья. При этом значительно снижается «цена», какую платит человек на пути разрешения проблемных ситуаций, из которых в значительной степени складывается путь профессиональной самореализации личности.

Анализ стратегии избегания свидетельствуют о том, что студенты реже других базисных стратегий используют ее в сложных стрессовых, конфликтных, кризисных, фрустрирующих ситуациях.

Если исходить из предположения, что результаты исследования данной стратегии были обеспечены искренними ответами студентов, а не попыткой сохранить не соответствующее действительности позитивное представление о себе, то можно констатировать, что исследованная нами выборка студентов достигла достаточно высокого уровня социально-психологической адаптации в условиях обучения в ВГМУ [10].

В качестве подтверждения необходимо указать на результаты ряда зарубежных исследований.

C.S. Carver, M.F. Schier, J.K. Weintraub (1989) утверждают, что стратегии избегания увеличивают дистресс [15].

J. Krosnick (1994) установил, что избегание, даже если оно и решает частную задачу выхода из ситуации с наименьшими потерями, свидетельствует о низкой уверенности субъекта в себе в пределах данной жизненной сферы [17].

Анализ темперамента и характерологических черт личности в связи со стратегиями поведения в конфликте (K.W. Thomas, 1977; Н.В. Гришина, 1981, 2002; Е.В. Либина, А.В. Либин, 1998) показал, что стратегия избегания оказалась связанной со следующими признаками темперамента: низкой предметной (то есть направленной на дело) активностью и высокой эмоциональностью, понимаемой как чувствительность к несовпадению ожидаемого и полученного результата (Русалов, 1979), а также с негативным отношением к себе и низким уровнем самоуправления [21, 3, 7, 9].

K.W. Thomas (1977) выделил стратегию избегания как способ регулирования конфликтов, для которого характерно отсутствие как стремления к кооперации, так и тенденции к достижению собственных целей [21].

По мнению В.М. Ялтонского (1996), копинг-стратегия избегания может стать одной из ведущих поведенческих стратегий при формировании аддиктивного поведения [11].

Неадаптивность стратегии избегания в поведенческой сфере проявляется в избегании мыслей о неприятностях, в изоляции, отказе от решения проблем. На когнитивном уровне человек отказывается преодолевать трудности

из-за неверия в свои силы, умышленной недооценки неприятностей. В эмоциональной сфере неадаптивность проявляется чувством безнадежности, покорности либо злостью и «поиском виноватых». При этом формируется тенденция к немедленному снятию, избеганию возникающего в стрессовых ситуациях эмоционального напряжения, например путем его психофармакологической редукции, попытки избежать общения с окружающими, фантазировании и т.п., что существенно тормозило необходимое разрешение проблемной ситуации [4].

Анализ структуры индивидуальных копинг-стилей указывает, прежде всего, на доминирование в эмоциональной сфере «оптимизма» (уверенность в наличии выхода в любой, даже самой сложной ситуации), «подавления эмоций» (эмоциональное состояние, препятствующее конструктивному разрешению ситуации) и «протеста» (эмоциональные состояния с активным возмущением и протестом по отношению к трудностям). Такая закономерность характерна для студентов всех факультетов. Наименьшие показатели среди всех студентов, а также лечебного и стоматологического факультетов в данной сфере отмечаются по таким стратегиям, как «эмоциональная разрядка» (поведение, которое направлено на снятие напряжения), «покорность» (состояние безнадежности), «агрессивность» (переживание злости). У студентов фармацевтического факультета наименее представлены – «пассивная кооперация» (поведение, которое направлено на передачу ответственности по разрешению трудностей другим лицам) и «самообвинение» (чувство вины по отношению к себе).

Среди когнитивных копинг-стилей чаще других используется «проблемный анализ» (анализ возникших трудностей и возможных путей выхода из них), «придача смысла» (придание особого смысла преодолению трудностей), «сохранение самообладания» (наличие веры в собственные ресурсы в преодолении трудных ситуаций) и «относительность» (оценка трудностей в сравнении с другими). Реже других студенты используют «религиозность» (вера в Бога), «смирение» (неверие в

свои силы), «растерянность» (неверие в интеллектуальные ресурсы), «игнорирование» (отказ от преодоления трудностей через невнимание, незамечание), «установку на собственную ценность» (повышение самооценки и самоконтроля, более глубокое осознание собственной ценности как личности), «диссимуляцию» (недооценка неприятностей). Эта тенденция наиболее характерна для лечебного и стоматологического факультетов.

В поведенческой сфере студенты лечебного и стоматологического факультетов часто пользуются «сотрудничеством» (взаимодействие со значимыми, более опытными людьми), «отступлением» (поведение, предполагающее изоляцию, уход от решения проблем), «обращением» (поиск поддержки в ближайшем социальном окружении), «отвлечением» (погружения в любимое дело) и реже применяют «альтруизм» (предложение поддержки близким в преодолении трудностей), «конструктивную активность» (решение проблем с помощью путешествий, исполнения своих заветных желаний) и «активное избегание» (поведение, предполагающее пассивность, уединение). Особенностью студентов фармацевтического факультета является доминирование среди всех поведенческих копинг-стилей «отвлечения» и «компенсации» (поведение, характеризующееся стремлением к временному отходу от решения проблем, например, с помощью алкоголя, лекарственных средств).

Анализ адаптивных и гендерных особенностей индивидуальных копинг-стилей свидетельствует, прежде всего, о преобладании во всех сферах психики наиболее адаптивных (адаптивные и относительно адаптивные) вариантов копинг-поведения. Особенно это характерно для эмоциональной сферы. Данная тенденция выявлена на всех факультетах. Сравнительная характеристика малоадаптивных форм указывает на более высокие показатели в эмоциональной и поведенческой сферах на лечебном факультете и в когнитивной сфере – на фармацевтическом факультете.

Анализ гендерных особенностей указывает на большую представленность индивидуальных вариантов копинг-поведения среди

девушек. Кроме этого, отмечается преобладание когнитивных адаптивных индивидуальных копинг-стилей среди юношей и эмоциональных, а также поведенческих – среди девушек. Это касается всех факультетов. Среди относительно адаптивных и малоадаптивных вариантов копинг-поведения определенной закономерности не выявлено.

Заключение

1. Отмечается преобладание базисной стратегии разрешения проблем по сравнению с другими базисными стратегиями. Это может свидетельствовать о том, что большая часть студентов ВГМУ использует наиболее конструктивный стиль поведения в сложных жизненных ситуациях.

2. Преобладание базисной стратегии разрешения проблем у юношей и поиска социальной поддержки у девушек подтверждает характерные гендерные особенности копинг-поведения.

3. Стилиевые профили копинг-поведения соответствуют профилю базисных стратегий и свидетельствуют о доминировании среди студентов ВГМУ наиболее адаптивных вариантов совладающего поведения.

4. Результаты проведенного исследования можно будет использовать в работе психологической службы, при разработке программы профилактики различных форм социально-психологической дезадаптации, ориентированной на расширение представлений студентов о собственных эмоционально-поведенческих возможностях реагирования в различных трудных жизненных ситуациях (стрессовых, конфликтных, кризисных, фрустрирующих), а также учитывать в содержании психолого-педагогической подготовки студентов ВГМУ в рамках преподаваемых дисциплин на кафедре психологии и педагогики.

5. Результаты пилотажного исследования рассматриваются нами как фундамент для дальнейшего изучения индивидуальных копинг-стратегий (их коррелятивных взаимосвязей), исследования личностных ресурсов, как обеспечивающих, так и снижающих эффективность образовательного процесса в ВГМУ.

Литература

1. Березин, Ф. Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека / Ф. Б. Березин. – Л.: Наука, 1988. – 267 с.
2. Василюк, Ф. Е. Успешность переживания / Ф. Е. Василюк // Психология переживания (анализ преодоления критических ситуаций). – М.: МГУ, 1984. – С. 54–58.
3. Гришина, Н. В. Психология конфликта / Н. В. Гришина. – СПб.: Питер, 2002. – 464 с.
4. Змановская, Е. В. Психологические механизмы отклоняющегося поведения / Е. В. Змановская // Девиантология: (Психология отклоняющегося поведения): учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. – 2-е изд., испр. – М.: Издательский центр «Академия», 2004. – С. 51–81.
5. Ильин, Е. П. Общие представления о стиле деятельности / Е. П. Ильин // Психология индивидуальных различий. – СПб.: Питер, 2004. – С. 279–287.
6. Либин, А. В. Стилиевые и темпераментальные свойства в структуре индивидуальности человека: автореф. дис. ... канд. псих. наук / А. В. Либин. – М., 1993.
7. Либина, Е. В. Стили реагирования на стресс: психологическая защита или совладание со сложными обстоятельствами? / Е. В. Либина, А. В. Либин // Стиль человека: психологический анализ. – М.: Смысл, 1998. – С. 190–204.
8. Нартова-Бочавер, С. К. Coping behavior» в системе понятий психологии личности / С. К. Нартова-Бочавер // Психологический журнал. – 1997. – № 5. – С. 20–30.
9. Русалов, В. М. Биологические основы индивидуально-биологических различий / В. М. Русалов. – М.: Наука, 1979. – 352 с.
10. Церковский, А. Л. Особенности копинг-поведения студентов медицинского вуза / А. Л. Церковский, / Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 61 науч. сессии ВГМУ. – Витебск: ВГМУ, 2006. – С. 623–626.
11. Ялтонский, В. М. Копинг-стратегии поведения у наркозависимых и здоровых людей: дис. ... канд. психол. наук: 19.00.04 / В. М. Ялтонский. – Л., 1996.
12. Amirkhan, J. H. Factor analitically driven measure of coping: the strategy indicator / J. H. Amirkhan // J. of Personality and Social Psychology. – 1990. – Vol. 59. – P. 1066–1074.
13. Moderating Effects of Age and Context on the Relationship Between Gender, Sex Role Differences, and Coping / F. Blanchard-Fields [et al.] // Sex Roles. – 1991. – Vol. 25. – N. 11-12. – P. 645–660.
14. Coping and academic problemsolving ability in lest anxiety / K. R. Blankstein [et al.] // J. Clin. Psychol. – 1992. – Vol. 48. – N 1. – P. 37–46.
15. Assessing Coping Strategies: A theoretically based approach / K. R. Blankstein [et al.] // J. Pers. And Soc. Psychol. – 1989. – Vol. 56. – P. 267–283.

-
16. Conway, V. J. Appraised Controllability as a Moderator of the Effectiveness of Different Coping Strategies: A Test of the Goodness of Fit Hypothesis / V. J. Conway, D. J. Terry // Austral. J. Psychol. – 1992. – Vol. 44. – N 1. – P. 1–7.
 17. Krosnick, J. A. Response Strategies for Coping with the Cognitive Demands of Attitude Measures Surveys / J. A. Krosnick // Appl. Cogn. Psychol. – 1994. – Vol. 5. – N 3. – P. 213–236.
 18. Lazarus, R. S. Stress, appraisal and coping / R. S. Lazarus, S. Folkman. – N.Y., 1984.
 19. Nakano, K. Coping strategies and psychological symptoms in a Japanese sample / K. Nakano // J. Clin. Psychol. – 1991. – Vol. 47. – N 3. – P. 346–350.
 20. Shek, D. T. L. Reliance on Self or Seeking Help From Others: Gender Differences in the Locus of Coping in Chinese Working Parents / D. T. L. Shek // J. Psychol. – 1992. – Vol. 126. – N 6. – P. 671–678.
 21. Thomas, K. W. Toward Multidimensional Values in Teaching. The Example of Conflict Behaviors / K. W. Thomas // Academy of Management Review. – 1977. – Vol. 7. – P. 485–496.
-

*Поступила 10.11.2006 г.
Принята в печать 28.08.2007 г.*

© ТЕТЮЕВ А.М., ЯБЛОНСКИЙ М.Ф., 2007

ОЦЕНКА ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА ПО ДИСЦИПЛИНЕ «СУДЕБНАЯ МЕДИЦИНА» С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕЙТИНГОВОЙ СИСТЕМЫ

ТЕТЮЕВ А.М., ЯБЛОНСКИЙ М.Ф.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Целью работы явилась разработка критериев рейтинговой оценки знаний студентов лечебного факультета при изучении предмета «Судебная медицина». Авторами предложена методика поэтапной оценки знаний студентов по судебной медицине и расчета параметров рейтинга по данной дисциплине. Итоговая оценка выставляется на основании расчета итогового рейтинга студента, который является суммой значения рубежного рейтинга и рейтинга дифференцированного зачета. Рубежный рейтинг складывается из суммы текущего рейтинга и оценки за самостоятельно написанное заключение эксперта. Текущий рейтинг рассчитывается на каждом занятии и состоит из трех оценок – входного контроля, оценки усвоения знаний и практических навыков. Для каждой оценки предложен коэффициент значимости. Соотношение рубежного рейтинга и рейтинга дифференцированного зачета составляет 40:60. Применение рейтинговой системы будет стимулировать активную работу студентов на протяжении всего цикла занятий по судебной медицине, и способствовать достижению более высокого уровня усвоения учебного материала, а также более высокой степени объективности оценки знаний предмета. Предлагаемая рейтинговая оценка знаний явится вкладом в повышение уровня учебной, методической и воспитательной работы кафедры.

Ключевые слова: рейтинговая система, оценка знаний, судебная медицина.

Abstract. The aim of this work is to establish the rating criteria to evaluate the knowledge of medical faculty students studying forensic medicine. The procedure of phased evaluation of the students' knowledge in forensic medicine and rating parameters calculation is proposed by the authors. Final mark is given on the basis of final student's rating calculation which sums up the results of border rating and those of differentiated credit test rating. The border rating is the sum of current rating and the mark given for an independently written expert's report. The current rating is calculated at every lesson and consists of three values: inspection test, mastered knowledge and practical skills marks. Significance factors are proposed for each mark. The ratio of border rating to differentiated credit test rating makes up 40:60. The use of this rating system will stimulate the students' activity during the whole forensic medicine cycle and will contribute to better knowledge acquiring as well as more impartial evaluation of the students' progress in the study of this subject. The proposed rating evaluation of the students' knowledge will result in the improvement of teaching techniques, instructional and upbringing work at the chair.

На протяжении всей истории человечества образование являлось основным фактором развития цивилизации. Особенно в XX и начале нынешнего века образование принесло весьма ощутимые изменения в различных сферах деятельности человека.

Образование расширяет возможности удовлетворения насущных потребностей человека, обогащает его духовность и нравственность, позволяет подготовить нужного специалиста. Образование способствует общению людей, активно влияет на развитие культуры, становится капиталом, вложение которого приносит непосредственную прибыль. История образования насчитывает более тысячи лет.

Адрес для корреспонденции: 210029, г. Витебск, ул. Правды, 58-3-25, тел. 368-18-01. - Тетюев А.М.

Каждое государство стремится совершенствовать свою систему подготовки специалистов с высоким качеством знаний, умений и навыков, активной гражданской позицией, высоким уровнем культуры и нравственности.

Непрерывное развитие и накопление человечеством знаний, изменение требований к квалификации специалистов вызывают необходимость структурных изменений в учебном процессе, в учебных планах и программах. Усиливается роль самостоятельной работы студентов, совершенствуются формы контроля знаний. Все это требует регулярного внесения изменений в технологии обучения.

Контроль и оценка знаний в учебном процессе вуза не только является одним из методов обучения студентов, но и несет функции воспитания, организации и развития. В вузе оценка приобретает квалификационное значение, является показателем готовности студента к профессиональной деятельности и показателем качества подготовки специалиста [1]. В группу контрольно-оценочных методов обучения входят такие виды контроля, как предварительный экзамен, «ромашка», устное выступление, ответ с места, устный опрос, тестирование, программированный контроль. Основная функция данных методов - формирование ответственности, настойчивости; проверка и закрепление знаний; формирование умений; восприятие личностных и профессиональных качеств [6].

В соответствии с модульным принципом обучения, по которому в ВГМУ построено преподавание на 4-6 курсах, занятия по судебной медицине проходят в форме циклов, состоящих из 42 часов практических занятий (6 шестичасовых занятий+итоговое занятие) и 4-х часов самостоятельной работы под руководством преподавателя.

В соответствии с «Положением о проведении текущего контроля успеваемости, посещаемости занятий, промежуточной аттестации студентов» текущий контроль осуществляется на каждом занятии в форме входного тестового контроля, устного опроса и контроля усвоения практических навыков (описание телесных повреждений, осмотр

трупа на месте обнаружения, составление судебно-медицинского диагноза и выводов). За каждое занятие выставляется оценка. По окончании цикла предусмотрен дифференцированный зачет, который проходит в два этапа (практические навыки и устное собеседование по билету).

В течение 7-дневного цикла к каждому занятию студентам необходимо изучать большой объем новой информации. В среднем на каждое занятие минимальный объем информации по теме составляет около 80 страниц учебника. При этом информация эта для студента является новой и специфической. Такая ситуация приводит к относительно низкой исходной готовности студентов на практических занятиях, что в большей мере компенсируется обсуждением темы с преподавателем с посещением вскрытий, изучением макро- и микропрепаратов, решением ситуационных задач. Опыт кафедры показывает, что на дифференцированном зачете студенты показывают высокий уровень знаний по этой дисциплине. Средний балл по судебной медицине за последние пять лет составляет не менее 4,6 балла.

По нашему мнению, существующая традиционная система оценки знаний студентов по судебной медицине недостаточно настраивает их к стремлению качественно готовиться к каждому практическому занятию и, кроме того, не дает возможности официального поощрения активно занимающихся студентов, непосредственно участвующих в исследовании трупа или занимающихся в СНО.

Рейтинговая система предусматривает непрерывный поэтапный контроль знаний студентов на протяжении всего периода обучения. В связи с этим в нашем коллективе возникло мнение о целесообразности внедрения рейтинговой системы оценки знаний как накопительного показателя поэтапной объективной оценки знаний и практических навыков студентов.

Целью нашей работы явилась разработка критериев рейтинговой оценки знаний студентов лечебного факультета при изучении предмета «Судебная медицина».

Методы

Разработка критериев рейтинговой оценки основана на использовании сочетания контрольно-оценочных методов с аналитическим, логическим и последовательным применением дифференцированных поэтапных оценок.

Рейтинг студента может складываться из следующих параметров: стартового рейтинга (контроль выживаемости знаний по данной дисциплине или смежной, изучаемой ранее); текущего рейтинга (осуществляется на занятиях, состоит из контроля знаний и учета посещаемости занятий, лекций); промежуточного рейтинга (осуществляется по окончании разбора отдельной темы); рубежного рейтинга (в конце обучения на последнем практическом занятии); творческого рейтинга (направлен на стимулирование внеаудиторной работы студентов по данной дисциплине и включает в себя участие в работе СНО, выступления на конференциях, подготовку рефератов); итогового рейтинга (сумма баллов, полученных на экзамене, и показателя рубежного рейтинга студента) [4].

Творческая составляющая рейтинга не является обязательной для каждого студента. Баллы творческого рейтинга являются дополнительными и могут составлять до 20% от общего количества баллов.

Рубежный рейтинг является суммой предыдущих рейтингов и баллов, полученных по тестам и практическим навыкам.

Приведенная схема расчета рейтинга применительно к циклу судебной медицины представляется нам довольно громоздкой. Цикл продолжается всего 7 дней, поэтому учет и применение всех видов рейтинга является явно излишним.

Мы предлагаем следующий алгоритм расчета рейтинга студента по судебной медицине.

Оценка в зачетную книжку выставляется на основании подсчета итогового рейтинга студента ($P_{ит}$). Итоговый рейтинг является суммой значения рубежного рейтинга ($P_{руб}$) и рейтинга дифференцированного зачета ($P_{дз}$).

Рубежный рейтинг складывается из суммы текущего рейтинга ($P_{тек}$) и оценки за самостоятельно написанное заключение эксперта ($P_{зэ}$).

Текущий рейтинг рассчитывается на каждом занятии и состоит из трех оценок (в настоящее время по пятибалльной системе) – входного контроля, оценки усвоения знаний и практических навыков. При этом входной контроль производится путем тестирования.

Результаты

При расчете рейтинга для каждого вида оценки предусмотрен коэффициент значимости (табл. 1). Для входного контроля мы предлагаем установить коэффициент значимости 0,2; для оценок усвоения знаний и практических навыков – по 0,4. Таким образом, основу оценки, получаемой на занятии, составляет выходной контроль. Как следует из таблицы 1, сумма коэффициентов значимости оценок, полученных на одном занятии, составляет единицу, т.е. и преподаватель, и студент видят оценку по традиционной пятибалльной системе.

Для оформленного студентом заключения эксперта предусматривается коэффициент значимости 2. Эта величина отражает значение, придаваемое самостоятельной, во многом творческой, работе студента по описанию обнаруженной патологии, анализу и система-

Таблица 1

Предлагаемые коэффициенты значимости для различных видов оценок

Вид оценки	Коэффициент значимости
Входной контроль	0,2
Оценка усвоения знаний	0,4
Оценка усвоения практических навыков	0,4
Заключение эксперта	2
Оценки дифференцированного зачета	3

Пример максимального рейтинга студента по судебной медицине

Вид оценки	К _{зн}	Номер темы занятия							Рейтинг
		1	2	3	4	5	6	7	
Исходный уровень	0,2	5	5	5	5	5	5	(диф. зачет)	6
Усвоение знаний	0,4	5	5	5	5	5	5		12
Усвоение практических Навыков	0,4	5	5	5	5	5	5		12
Заключение эксперта	2						5		10
Рубежный рейтинг									40
Дифференцированный зачет								Оценка	Рейтинг
Практические навыки	3							5	15
Вопрос 1	3							5	15
Вопрос 2	3							5	15
Вопрос 3	3							5	15
ИТОГ								ОТЛИЧНО	100

Карта рейтинга по судебной медицине

[illegible]

тизации полученных данных, составлению судебно-медицинского диагноза, обоснованию выводов.

Для оценок дифференцированного зачета (практические навыки и три вопроса билета) предусматривается коэффициент значимости 3, что позволяет использовать их как основу итоговой оценки (отношение рубежного рейтинга к результату, полученному на дифференцированном зачете, составляет 40:60).

В таблице 2 представлен вариант максимального рейтинга студента по судебной медицине.

Для учета рейтинга предлагается на каждом занятии оценки вносить в карту рейтинга (табл. 3).

Обсуждение

Предлагаемая система оценки знаний по судебной медицине предусматривает комплексный подход к получению итогового результата с учетом дифференциальной значимости каждой оценки.

В текущем рейтинге мы не предусматриваем учет посещаемости занятий и лекций, так как их пропуски в соответствии с «Положением о проведении текущего контроля успеваемости, посещаемости занятий, промежуточной аттестации студентов» (приказ ректора университета от 17.04.2006 №96-уч) студент обязан отработать. После отработки за эти занятия ему выставляются соответствующие оценки.

Максимальный рубежный рейтинг составляет 40 баллов:

$$P_{\text{руб}} = 6 \cdot P_{\text{тек}} + P_{\text{з}} = (6 \cdot (0,2 \cdot 5 + 0,4 \cdot 5 + 0,4 \cdot 5) + 2 \cdot 5) = 40$$

Каждый студент может повысить свой рейтинг за счет рейтинга творческого. Так, за непосредственное участие в исследовании трупа начисляется по 2 балла за каждое вскрытие. За участие в работе СНО начисляется 5 баллов за каждый доклад на научной конференции либо за одну печатную работу (тезисы конференции). За изготовление наглядных пособий, стендов начисляется по 3 балла. Творческий рейтинг не может быть выше 8 баллов (20% максимального рубежного рейтинга).

Коллектив кафедры полагает, что при значении рубежного рейтинга 40 баллов и

выше студента можно освободить от сдачи дифференцированного зачета с выставлением оценки «отлично».

Максимальный рейтинг дифференцированного зачета составляет 60 баллов ($3 \cdot (5+5+5+5)$).

Максимальная сумма баллов в итоговом рейтинге составляет 100. Оценка «отлично» выставляется при итоговом рейтинге 90-100 баллов; «хорошо» – 75-89 баллов; «удовлетворительно» – 65-74 балла; «неудовлетворительно» – менее 65 баллов.

Соотношение между рубежным рейтингом и итоговым составляет 40:60, что, с одной стороны, повышает значимость оценки на зачете, а с другой – поддерживает мотивацию студента хорошо заниматься в течение всего цикла.

Карту рейтинга легко создать и заполнять в электронном варианте в виде электронной таблицы. В данном виде результаты рейтинга рассчитываются автоматически после ввода оценок с учетом заранее установленных коэффициентов значимости для каждой оценки. Данную процедуру может выполнять лаборант.

Заключение

Введение рейтинговой системы оценки знаний по дисциплине «Судебная медицина» позволит:

1. Повысить активность студента на занятиях во время цикла судебной медицины ввиду возможности получить желаемую оценку при успешном выполнении учебных заданий и повысить ее за счет творческого рейтинга.

2. Максимально объективизировать оценку успеваемости студента путем систематического разнопланового контроля в течение цикла обучения.

3. Повысить уровень знаний по судебной медицине за счет сознательного распределения учебной нагрузки в течение обучения на цикле для получения высокого рейтинга.

4. Усилить контроль за учебным процессом на кафедре на основании анализа показателей различных составляющих успеваемости.

Предлагаемая поэтапная рейтинговая оценка знаний студентов по изучаемой дисциплине явится вкладом в повышение уровня учебной, методической и воспитательной работы кафедры.

Литература

1. Верещагин, Ю.Ф. Рейтинговая система оценки знаний студентов, деятельности преподавателей и подразделений ВУЗа: Учебное пособие. / Ю.Ф. Верещагин, В.П. Ерунов. – Оренбург: ОГУ, 2003. – 105 с.
2. Ерунов, В.П. Оценочно-критериальная система учебного процесса в вузе / В.П.Ерунов – Оренбург: ОГУ, 2002. – 237 с.
3. Козлов, В.А. Рейтинговая система оценки знаний: метод. указания / В.А. Козлов, А.В. Голенков, Г.Д. Аникин; Чуваш. ун-т. - Чебоксары, 2001. - 24 с.
4. Методические рекомендации по рейтинговой системе оценки знаний / М.А.Никольский, Н.Ю.Конева-лова, Н.С.Гурина [и др.] // Медицинское образование XXI века: материалы международной научной конференции, 20-22 ноября 2005 г. / Витебск. гос. мед. ун-т. – Витебск, 2005 – С.244-247.
5. Морев, И.А. О «подводных камнях» дидактических рейтинговых систем / И.А. Морев // Открытый университет ДВГУ [Электронный ресурс] - Режим доступа: <http://www.tidot.wl.dvgu.ru/DISK/htm/statji/15.doc>. - Дата доступа 20.03.2007.
6. Пионова, Р.С. Педагогика высшей школы: учеб. пособие / Р.С. Пионова. - Мн.: Университетское, 2002. - 256 с.
7. Рейтинговая система успеваемости студентов как элемент управления качеством образования / И. А. Новаков [и др.] // Волгоградский государственный университет [Электронный ресурс] - Режим доступа: <http://www.volsu.ru/rus/info/reiting10.doc>. - Дата доступа 20.03.2007.
8. Юшко, Г.Н. Опыт использования рейтинговой технологии в вузе / Г.Н. Юшко // Образование: исследовано в мире [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.oim.ru>. - Дата доступа 20.03.2007.

*Поступила 08.06.2006 г.
Принята в печать 28.08.2007 г.*

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УЧЕБНО-ТРЕНИРОВОЧНОГО ЦЕНТРА ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ОФИЦЕРОВ МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ ЗАПАСА

РЕДНЕНКО В.В., ЛОГВИНЕНКО С.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Учебно-тренировочный центр «Медицинский отряд специального назначения Витебского государственного медицинского университета» (далее – УТЦ МОСН ВГМУ) является нештатным формированием УО «ВГМУ», комплектуемым из числа профессорско-преподавательского состава, аспирантов, ординаторов, студентов университета, врачей и среднего медицинского персонала клиники УО «ВГМУ» и подразделений обеспечения университета. УТЦ МОСН ВГМУ предназначен для оказания медицинской помощи военнослужащим и населению в стационарных и полевых условиях в чрезвычайных ситуациях мирного и военного времени, специальной подготовки профессорско-преподавательского состава и сотрудников университета по военной медицине и медицине катастроф, а также подготовки студентов университета и переподготовки кадров учреждений Министерства здравоохранения, Министерства обороны, Министерства чрезвычайных ситуаций к работе в экстремальных ситуациях военного и мирного времени.

Ключевые слова: Учебно-тренировочный центр, медицинский отряд специального назначения, военная медицина, медицина катастроф.

Abstract. The educational and training center “Medical detachment of special destination” (further ETC MDSD VSMU) is non-staff unit of educational institution (EI) “VSMU” replenished from the number of professors and tutors staff, postgraduate students, clinical residents, students of the University, physicians and nursing medical personnel of EI “VSMU” clinical hospital and support subdivisions of the University. ETC MDSD VSMU is intended for providing medical care to the military staff and civilians in the field and stationary conditions in urgent situations of piece and war time, and special training of teaching staff and other employees of the University as well as the students of the University on military medicine and medicine of disasters, and retraining of the personnel of the institutions of Ministry of Public Health, Ministry of Defence, Ministry of Urgent Situations to perform their work under conditions of extreme situations of piece and war time.

Изменившийся характер современных войн и военных конфликтов, реформирование Вооруженных Сил, а также финансово-экономические возможности страны послужили основанием для изменения системы медицинского обеспечения Вооруженных Сил Республики Беларусь. Современ-

ной тенденцией в организации медицинского обеспечения Вооруженных Сил Республики Беларусь является повышение таких требований к медицинскому обеспечению войск, как эффективность, автономность, мобильность, гибкость и взаимозаменяемость элементов, высокая боевая и мобилизационная готовность.

Основой боевой готовности Вооруженных Сил Республики Беларусь является мобилизационное развертывание до необходимой численности в случае военной опасности, в

Адрес для корреспонденции: 210062, г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра военной подготовки и экстремальной медицины. – Логвиненко С.М.

том числе и медицинских формирований Вооруженных Сил. Кроме этого, лечебные учреждения Министерства здравоохранения включаются в систему лечебно-эвакуационного обеспечения как отдельные этапы медицинской эвакуации. Таким образом, любой медицинский работник и, в первую очередь, врач, независимо от его специальности, пола и возраста, будет востребован для оказания медицинской помощи в этой обстановке. Следовательно, каждый врач, независимо от того, военный служащий он или нет, относится ли он к Министерству обороны или Министерству здравоохранения, должен обладать специальными знаниями и практическими навыками для оказания медицинской помощи в составе штатных или нештатных медицинских формирований в период ведения боевых действий или при возникновении чрезвычайной ситуации.

В Республике Беларусь значительно возросли требования к уровню практических умений и навыков по действиям выпускников в чрезвычайных ситуациях военного и мирного времени и особенно уровню подготовки офицеров медицинской службы запаса. Выпускник должен не только знать, но и свободно владеть практическими навыками, иметь опыт их выполнения.

Традиционная система подготовки офицеров медицинской службы запаса включает в себя, в основном, теоретическую подготовку в период обучения в вузе и отработку прак-

тических навыков в период прохождения учебных сборов (практики), после завершения обучения на военной кафедре. Данная система подготовки позволяет достичь достаточного уровня знаний, но, как показывает опыт, при ней недостаточен уровень практических навыков и умений.

В связи с этим в Витебском государственном медицинском университете была создана и апробирована в течение 5 лет система подготовки ориентированная на получение высокого уровня теоретических знаний, получение и закрепление высокого уровня практических знаний и умений.

В 2001 году в университете был создан учебно-тренировочный центр «Медицинский отряд специального назначения Витебского государственного медицинского университета» (далее - УТЦ МОСН ВГМУ). УТЦ развернут в здании учебного корпуса университета, что позволяет круглогодично проводить практические занятия со студентами (рис 1).

В составе УТЦ развернуты все функциональные подразделения медицинской роты (отряда): сортировочные и эвакуационные для легко- и тяжелораненых, перевязочные, операционная и предоперационная, противошоковая и палаты интенсивной терапии, лаборатория, рентгенлаборатория, изоляторы, аптека, автоклавная и медицинский склад, управление, ординаторские. Все функциональные подразделения УТЦ оснащены табельным военно-медицинским имуществом, при этом



Рис 1. Стационарный вариант УТЦ МОСН ВГМУ.

все аппараты, приборы исправны и подготовлены к работе. Для отработки многих практических навыков УТЦ оснащен многофункциональными фантомами, позволяющими отрабатывать и контролировать правильность навыков.

Кроме этого, в состав УТЦ входит подвижное отделение МОСН ВГМУ, на оснащении которого находятся основные образцы медицинской техники, предназначенной для работы в полевых условиях: автоперевязочные, автолаборатория, подвижная рентгеновская установка, дезинфекционно-душевой автомобиль, подвижный фармацевтический комплекс, палаточный фонд (рис. 2).

Качество теоретической подготовки в университете обеспечивается изданием и переизданием курсов лекций по предметам обучения, созданием электронных обучающих программ. Наличие у студента курса лекций позволяет сократить лекционный курс, акцентируя внимание на практической подготовке.

Практические занятия по военно-медицинским дисциплинам, проводимые на базе УТЦ МОСН ВГМУ, дают возможность добиться высокого уровня практической подготовки студентов. УТЦ позволяет не только изучить, но и многократно применить на практике табельные приборы и аппараты ИВЛ, интенсивной терапии, диагностики, врачебные предметы, типовое оборудование, комплекты медицинского имущества и др. Оснащение функциональных подразделений этапов меди-

цинской эвакуации, проведение медицинской сортировки, оказание медицинской помощи «раненым» с использованием табельного медицинского имущества – все это отрабатывается многократно, до твердого усвоения обучаемыми.

Ряд дополнительных требований к специалистам, привлекаемым к работе в МОСН:

При организации и проведении занятий с группой должен заниматься преподаватель, имеющий навыки организации всех видов хирургической помощи, проведения медицинской сортировки всех уровней, умеющий выполнять оперативные вмешательства при ранениях и травмах всех областей тела, а также неотложные операции при острых хирургических заболеваниях, обладающий опытом лечения сочетанной травмы и комбинированных поражений, являющийся специалистом в одной из областей плановой хирургии, умеющий организовать обучение подчиненных специалистов по всем вопросам военно-полевой хирургии.

Торакоабдоминальному хирургу, кроме основной подготовки, необходимо иметь навыки проведения эндоскопических исследований как для диагностики повреждений и их осложнений (эзофагогастродуоденоскопия), так и для лечения раненных в грудь в послеоперационном периоде (санационная бронхоскопия). Травматологи-ортопеды должны владеть всеми современными методами остеосинтеза, в том числе с использованием стержневых аппаратов, владеть ангиохирургичес-



Рис 2. Мобильный (полевой) вариант УТЦ МОСН ВГМУ.

кими навыками и иметь соответствующее оснащение.

Все занятия должны быть оснащены соответствующей диагностической аппаратурой и наборами хирургического инструментария по своему профилю, расходным имуществом. Целесообразно для занятий оснастить группу рентгеновским оборудованием с рентгенлаборантом (оптимально иметь два переносных аппарата - для операционных и палаты интенсивной терапии). Оказание специализированной хирургической помощи предъявляет серьезные требования к текущему снабжению инфузионными средствами и особенно кровью.

По сложившемуся убеждению, вытекающему, в том числе и из опыта войны в Афганистане и Чеченской Республике, в состав бригады, которая используется для усиления этапов медицинской эвакуации (медицинской роты), необходимо включать врача-трансфузиолога и медицинскую сестру или фельдшера по переливанию крови. Оказание специализированной хирургической помощи требует оперативного лабораторного обеспечения с достаточно большим перечнем исследований. При отсутствии таких возможностей в лечебном учреждении необходимо включать в состав группы специалистов-лаборантов с соответствующим оснащением.

Объем медицинской помощи в МОСН не является постоянным. Он изменяется в зависимости от обстановки. При массовом поступлении раненых он будет, как правило, ограничен выполнением лишь неотложных мероприятий квалифицированной медицинской помощи. В неблагоприятных условиях (например, при наличии крупных очагов массовых санитарных потерь или при угрозе вынужденного отхода) объем медицинской помощи в МОСН может сокращаться еще больше – до оказания первой врачебной помощи, а также неотложной квалифицированной медицинской помощи только тем контингентам, которым она крайне необходима, так как отказ от помощи неминуемо приведет к летальному исходу. Однако сокращение объема медицинской помощи в МОСН является вынужденным, поэтому при первой же возможности следует стремиться к его расширению.

Таким образом, в настоящее время МОСН занимает значительное место как в системе медицинского обеспечения войск в период локальных вооруженных конфликтов, так и в общегосударственной системе оказания медицинской помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях мирного времени.

УТЦ МОСН ВГМУ может быть предназначен для развертывания в зоне боевых действий группировки войск в условиях локального (в т.ч. приграничного) конфликта, а также в период ликвидации последствий стихийных бедствий, крупных аварий и катастроф вблизи очагов массовых санитарных потерь, возникших в районах размещения войск и военно-стратегических объектов (предприятия военно-промышленного комплекса, арсеналы, базы хранения и т.п.) с целью оказания пострадавшим и больным квалифицированной и специализированной помощи, их временной госпитализации, лечения и подготовки к эвакуации в лечебные учреждения Вооруженных Сил, Министерства здравоохранения, других ведомств для последующего окончательного лечения и реабилитации. МОСН может развертываться также в районах возникновения массовых санитарных потерь среди населения в ходе мероприятий, проводимых Министерством Республики Беларусь по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий.

Практическая подготовка студентов продолжается и в период учебных сборов (практики) в полевых условиях, при развертывании подвижного отделения УТЦ МОСН ВГМУ. При этом происходит закрепление индивидуальных практических навыков, полученных при обучении в университете, отработка отдельных навыков и умений (погрузка имущества на транспорт, подготовка места развертывания этапа медицинской эвакуации, развертывание палаток и техники) и отработка групповой слаженности подразделений студентов. Имея твердые практические навыки и умения к началу сборов, в период сборов студенты приобретают реальный опыт медицинского обеспечения формирований войскового звена. Мы добиваемся такого уровня

практической обученности студентов, при котором любой из них может самостоятельно развернуть, организовать работу медицинского пункта батальона и любого функционального подразделения медицинской роты (отряда), подготовить к работе и правильно использовать всю табельную медицинскую аппаратуру и технику, провести медицинскую сортировку и оказать помощь любому раненому в объеме первой врачебной.

Учебные сборы (практика) завершается сдачей экзамена, который включает в себя три составляющих: компьютерное тестирование, сдачу практических навыков и теоретическое собеседование. При этом сдача практических навыков в обязательном порядке включает в себя 3 этапа:

I – индивидуальные навыки обучаемого: приближение к раненому, оказание первой медицинской и доврачебной помощи, оттаскивание, укрытие, извлечение из техники, переноска, использование средств защиты и др.;

II – групповая слаженность (группа из 5-7 студентов): развертывание медицинского пункта батальона, функциональных подразделений медицинской роты (отряда), развертывание, подготовка к работе и организация работы медицинской техники (автоперевязочной, автолаборатории, дезинфекционно-душевого автомобиля и др.), проведение медицинской сортировки, оказание первой врачебной помощи;

III – индивидуальная техническая подготовка: подготовка и применение медицинских аппаратов и приборов, электростанций и средств освещения, дозиметрических приборов и приборов химической разведки, дезинфекционно-душевой установки и средств проведения дезинфекции и др.

Заключение

1. Офицеры медицинской службы запаса, подготовленные в УТЦ МОСН ВГМУ, имеют высокий уровень индивидуальной и групповой слаженности, что позволит им эффективно работать в любых условиях, в том числе и автономно.

2. Практическая направленность обучения повышает мотивированность к изучению военно-медицинских дисциплин и тем самым значительно повышает уровень теоретической и практической подготовки обучаемых.

3. УТЦ МОСН ВГМУ позволяет усовершенствовать практические навыки и умения по организации работы и оказанию медицинской помощи раненым в условиях чрезвычайных ситуаций военного и мирного времени профессорско-преподавательском составу университета.

4. УТЦ МОСН ВГМУ может быть использован как база для круглогодичного повышения квалификации врачей-офицеров медицинской службы запаса.

Поступила 21.08.2007 г.

Принята в печать 28.08.2007 г.

А.А. МАКСИМОВ И ЕГО РЕВОЛЮЦИОННОЕ УЧЕНИЕ О МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ

МЯДЕЛЕЦ О.Д.*, КИЧИГИНА Т.Н.*, ГРУШИН В.Н.*, МЯДЕЛЕЦ Н.Я.***, МЯДЕЛЕЦ М.О.*

УО “Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет”;

кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии*,

УО “Витебский государственный медицинский колледж”***

Резюме. В начале XX века русский гистолог профессор А.А. Максимов предложил обоснованную им унитарную теорию кроветворения. Он полагал, что все клетки крови, а также некоторые клетки соединительной ткани развиваются из единой родоначальной, стволовой клетки, которую он назвал индифферентной мезенхимной блуждающей лимфоцитоподобной клеткой. Утверждение унитарной теории происходило в процессе острых дискуссий между сторонниками унитаристского и полифилетического взглядов на гистогенез клеток крови. Результатом этих дискуссий стала полная победа сторонников унитарной теории кроветворения А.А. Максимова. Труды А.А. Максимова явились предтечей революционных открытий в области гемотрансфузиологии и гематологии, создания тканевой терапии как весьма перспективного направления в лечении многих тяжелых заболеваний человека.

Ключевые слова: А.А. Максимов, стволовая кроветворная клетка, тканевая терапия.

Abstract. At the beginning of the twentieth century a Russian histologist, Professor A.A. Maksimov offered and grounded by arguments the monophyletic theory. He believed that all blood cells and also some connective tissue cells developed from a single germline stem cell, which he named an indifferent mesenchymal lymphocyte-like cell. The theory was affirmed in the process of sharp debates between the upholders of unitary and polyphyletic views on histogenesis of blood cells. These debates resulted in decisive victory of A.A. Maksimov's monophyletic theory supporters. Professor A.A. Maksimov's works fore-ran the revolutionary discoveries in the field of blood transfusion science and hematology and in the founding of tissue therapy as a very promising trend in treatment of numerous serious diseases.

Личность выдающегося русского ученого-гистолога Александра Александровича Максимова (1874-1928) является одной из самых загадочных в истории гистологии. Несмотря на то, что его научные достижения известны во всем мире, о личной жизни ученого известно очень мало. Это породило много домыслов, искажений. К сожа-

лению, и литературных публикаций, посвященных жизни и деятельности А.А. Максимова, очень мало [1,2,7,8,10]. В настоящей статье сделана попытка на основании имеющихся публикаций проследить жизненный путь этого талантливого ученого и оценить его роль в создании унитарной теории кроветворения.

А.А. Максимов родился в Санкт-Петербурге 3 февраля (22 января) 1874 года в зажиточной купеческой семье [7]. Однако А.А. Клишов указывает другую дату рождения - 4 (16 февраля) 1874 г. [2]. В возрасте 6 лет он посту-

Адрес для корреспонденции: 210062, г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. – Мяделец О.Д.

пил в частную гимназию К. Мая, где преподавание велось на немецком языке. Благодаря этому А.А. Максимов в совершенстве овладел немецким языком, что в последующем позволило ему свободно общаться с коллегами из Германии, где, как известно, в конце XIX- начале XX века гистология и патология развивались быстрыми темпами и опережали их развитие в других странах. В 1891 году в возрасте 17 лет А.А. Максимов с золотой медалью окончил гимназию (он был первым гимназистом, который получил золотую медаль) и поступил в Петербургскую военно-медицинскую академию. Еще в студенческие годы он увлекся гистологией и патологической анатомией, серьезно занялся научной работой и, будучи студентом 3 курса, опубликовал свою первую научную работу “Об ангиомах гортани” (1893). В этой работе содержались некоторые новые, неизвестные до того времени сведения, в связи с чем она получила достаточно широкий резонанс и была удостоена специальной премии имени профессора Т. Иллинского, которая присуждалась конференцией Академии за особо выдающиеся научные достижения. В 1895 году за научную работу “Об изменениях паренхиматозных клеток печени при амилоидном перерождении” А.А. Максимов был награжден медалью. Работа была опубликована в 1896 году в журнале “Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии”. Это были первые, но весьма удачные пробы пера будущего маститого ученого.

В 1896 году А.А. Максимов блестяще (с особыми отличиями) окончил академию. Его имя было занесено на почетную мраморную доску Академии, а сам он удостоен премии имени профессора И. Буша и оставлен на кафедре патологической анатомии для научной работы в качестве институтского врача (так раньше назывались врачи, оставленные в высшем учебном заведении для подготовки к научной деятельности). В то время кафедрой руководил известный патолог К.Н. Виноградов. В том же 1896 г. А.А. Максимов изучал гистогенез экспериментально вызванного амилоидного перерождения печени.

На кафедре патологической анатомии А.А. Максимов трудился до 1899 года. В это время он заинтересовался проблемой регенерации яичка и спустя 3 года после окончания Академии (в 1899 году) успешно защитил докторскую диссертацию на тему “К вопросу о патологической регенерации семенной железы” [2]. (М.Б. Мирский [7] указывает другую дату - 1898 год). Работа была выполнена на лабораторных животных (млекопитающих и амфибиях). В ней автор установил происхождение клеток грануляционной ткани в области повреждения и показал невозможность восстановления утраченной части органа как у холоднокровных, так и теплокровных животных. Эта работа во многом предшествовала исследованиям, на основе которых была сформулирована унитарная теория кроветворения. Еще одним важным выводом, сделанным А.А. Максимовым и имеющим важное значение для последующих исследований регенерации органов и тканей животных, явился вывод о том, что “...регенерация как случайная, так и патологическая совершается посредством таких же гистогенетических процессов, как нормальное развитие”. Это наблюдение в последующем, значительно позднее, было успешно развито известным исследователем регенераторного процесса профессором Л.Д. Лизнером [6]. Важным выводом диссертации явился также вывод об общности механизмов регенераторного процесса у высших и низших животных: “Экспериментальные патологические исследования должны производиться не только над высокоорганизованными животными и преимущественно млекопитающими, как это обыкновенно делается; необходимо по возможности разрабатывать сравнительную патологию и добиваться разъяснения тайн болезненных явлений там, где последние проще и доступнее наблюдению, т.е. у низших позвоночных и даже беспозвоночных животных”.

В 1900-1902 гг. А.А. Максимов был направлен на стажировку в Германию. Вначале он работал в Берлине у профессора Оскара Гертвига (1849-1922). Как известно, О. Гертвиг в это время руководил Анатомио-биологическим институтом, занимался исследовани-

ями в области морфологии беспозвоночных животных, цитологии и эмбриологии и являлся одним из инициаторов использования в эмбриологии экспериментального метода [7]. Он оказал на молодого Максимова большое влияние. В последующем во многих своих работах А.А. Максимов широко использовал экспериментальные методы исследования, причем значительная часть этих работ была посвящена вопросам гистогенеза [1,6].

В последующем Максимов продолжил стажировку в Институте патологии в г. Фрейбурге у профессора Э. Циглера.

В вышедшей в 1902 г. монографии А.А. Максимова “Экспериментальное исследование воспалительных новообразований соединительной ткани” также широко использовался экспериментальный метод исследований. Книга вызывает особый интерес прежде всего тем, что в ней ученый впервые вводит понятие “полибласт”. Полибластами А.А. Максимов называл блуждающие клетки, в которые при воспалении, по его мнению, превращаются оседлые клетки соединительной ткани (названные им оседлыми клетками в покое), лимфоциты и моноциты крови. В дальнейших работах представление о полибластах А.А. Максимовым было развито, широко одобрено учеными и существовало достаточно долго - до 60-х годов XX столетия. Несмотря на ошибочность этих представлений они имели большое значение для обоснования прежде всего унитарной теории кроветворения.

В 1902 году А.А. Максимов возвратился из Германии в Петербург и продолжил работу в Академии. Вначале он был избран приват-доцентом кафедры патологии, а в 1903 году - профессором и начальником кафедры гистологии и эмбриологии, которой командовал до момента эмиграции в Америку в 1922 году. В момент назначения на должность начальника кафедры ученому было всего 29 лет. Тем не менее, профессура Академии с готовностью приняла молодого профессора в свой ряды как равного, оценив по достоинству его оригинальный ум, талант, научные заслуги, большие организаторские способности и, конечно же, одержимость наукой. О том, что это действительно так, говорит то факт, что, про-

водя на кафедре большую часть своего времени, А.А. Максимов вместе с тем и дома организовал научную лабораторию, продолжая в ней исследования. Одновременно он совершал частые заграничные поездки, широко контактировал с зарубежными коллегами, участвуя в работе многих научных конгрессов, симпозиумов. Во время заведования кафедрой гистологии и эмбриологии ВМА А.А. Максимовым, на ней получили широкое применение экспериментальные методы гистологических исследований.

Основные научные работы А.А. Максимова были посвящены гистофизиологии крови и соединительной ткани. Он является создателем унитарной теории кроветворения, причем можно только удивляться, как при тогдашних методах гистологических исследований ученому удалось обосновать одну из важнейших теорий медицинской науки. Ответ может быть один: нужно было обладать мощным даром предвидения Максимова, чтобы на основе в общем-то скудных фактов выдвинуть предположения, которые в последующем с успехом подтвердились при использовании самых современных методов исследования.

Как известно, до Максимова существовало несколько теорий о гистогенезе крови как ткани. Так, дуалистическая теория, основателями которой являлись М. Нагели, Д. Тюрк, Т. Шридд и К. Паней (1900-1923), гласила, что существуют две стволовые клетки крови: для миелопоэза и лимфопоэза. Для миелопоэза материнской (т.е. стволовой) клеткой считался эндотелиоцит кровеносных сосудов, дающий миелобласты, тогда как лимфобласты лимфатических узлов развивались из эндотелия лимфатических сосудов и обеспечивали лимфоидное кроветворение. Согласно полифилетической теории (основоположники П. Эрлих, Э. Розенталь и соавт., 1891-1920), каждая разновидность форменных элементов крови имеет свою стволовую клетку-предшественницу, но все они развиваются из единой мезенхимной клетки. И, наконец, триалистическая теория (сформулирована Л. Ашоффом, К. Шиллингом, Д. Волленбергом и др., 1914-1926), помимо стволовых клеток для миелопоэза и лимфопоэза, предполагала наличие стволовой

клетки для моноцитов-макрофагов. Они, по представлениям авторов теории, развивались из клеток ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС). Как оказалось на деле, все эти теории были заблуждениями, поскольку в них разграничивались, противопоставлялись друг другу родоначальные клетки, образующие зрелые форменные элементы крови, противопоставлялись миелоидное и лимфоидное кроветворение. Кроме того, в них не было четко определено место моноцитов как клеток крови. Вместе с тем, эти теории в многочисленных разновидностях достаточно долго существовали в клинической гематологии, на почве которой в основном и возникли. В конце концов они перестали удовлетворять практических врачей и ученых-гематологов, поскольку не могли объяснить генез ряда заболеваний. Мало того, в клинической гематологии постепенно накапливался материал, совершенно не укладывающийся в догмы полифилетических теорий [1].

Вместе с тем, унитарная теория А.А. Максимова, обоснованная им в 1909 году (первые сведения были изложены в монографии “Экспериментальные исследования воспалительных новообразований соединительной ткани”) и проповедующая наличие единой клетки-предшественницы для всех форменных элементов крови, блестяще выдержала испытания временем и проверкой.

Следует отметить, что у А.А. Максимова были предшественники и последователи, сторонники. В частности, русский терапевт В.П. Образцов в диссертации “К морфологии образования крови в костном мозге млекопитающих” (1880) указывал, что единой предшественницей всех клеток крови является лимфоидно-ретикулярная клетка, которую он назвал протолейкоцитом. Гематолог В.Н. Усков в работе “Кровь как ткань” (1890) отмечал, что зернистые лейкоциты развиваются из лимфоцитов через переходные стадии. Р. Вирхов (1889) считал, что все зрелые клетки крови образуются из единой круглой ядерной клетки - лимфоцита [7]. Последователями, сторонниками, соразработчиками унитарной теории явились А.Н. Крюков, А.А. Заварзин, А.В. Румянцев, Н.Г. Хлопин. Однако истинным творцом унитарной теории является А.А. Макси-

мов. В основе выдвинутой им теории лежало представление о том, что лимфоцит (лимфоцитоидная, блуждающая клетка) является родоначальной клеткой (стволовой кроветворной клеткой) для всех ростков гемопоэза.

Принципиально важным для дальнейшего развития унитарной теории явилось также выделение А.А. Максимовым четырех классов клеток в кроветворных тканях: 1) клеточные поколения с неограниченной потенциальностью развития; 2) клеточные поколения с частично ограниченной потенциальностью развития; 3) клеточные поколения со строго ограниченной потенциальностью развития; 4) полностью дифференцированные клетки, замыкающие и завершающие суицидальный круг развития [1]. В современной схеме кроветворения эти классы клеток названы соответственно: 1) стволовые клетки крови; 2) полустволовые, частично детерминированные клетки; 3) унипотентные предшественники; 4) дифференцированные клетки. Легко заметить, что, если добавить в эту схему классы бластных и дифференцирующихся клеток, получится современная схема кроветворения.

Очень важным для развития унитарной теории было то, что А.А. Максимов не отделял друг от друга миелоидное и лимфоидное кроветворение, а расценивал их как две ветви единого процесса с единым родоначальником - “амебоидным индифферентным мезенхимным предшественником, который может быть назван лимфоцитом, миелогонией или как-то иначе, способным давать различные клетки крови, а его превращение в конкретную клеточную форму определяется внешними условиями, иначе говоря, микроокружением. Это утверждение расценивается как основной, главный постулат унитарной теории” [7]. С этим постулатом согласуются полученные А.А. Максимовым факты о том, что лимфоциты при подходящих условиях могут претерпевать дифференцировку, гипертрофироваться и превращаться в самые разнообразные формы блуждающих клеточных элементов (полибласты, блуждающие клетки в покое и т.д.), приобретая свойства гистиоцитов.

Эти данные являются научным заблуждением в свете современных представлений о

системе мононуклеарных фагоцитов (СМФ). Как известно, все клетки этой системы образуются из одного предшественника - моноцитов крови после выхода их в ткани. Поэтому ошибочными являются и представления о полибласте. Просуществовав достаточно долгое время, они в конце концов были опровергнуты новыми научными данными. Однако являясь ошибочными, эти взгляды вместе с тем сыграли прогрессивную роль в утверждении унитарной теории кроветворения. История науки знает немало таких примеров. Достаточно вспомнить нейрогистолога К. Гольджи, который, будучи приверженцем теории континуитета в организации нервной ткани, разделил Нобелевскую премию с С. Рамоном-и-Кахалем за большой вклад в развитие нейронной теории, противником которой он являлся.

С указанным выше открытием тесно связано описание А.А. Максимовым морфологии и некоторые свойства стволовой клетки крови. Он предположил, что эта клетка похожа на малый лимфоцит, т.е. имеет темное округлое ядро и узкий ободок цитоплазмы. Он назвал эту клетку мезенхимной. Из нее, по представлениям А.А. Максимова, образуются большие лимфоциты (лимфобласты), дающие малые лимфоциты и затем полибласты. С работами по исследованию кроветворения тесно связаны труды по гистогенезу тимуса (1912). Именно представления о мезенхимной клетке как о стволовой кроветворной получили дальнейшее развитие в трудах современных ученых, о чем будет сказано ниже.

В своих работах А.А. Максимов широко применял метод тканевых культур, который использовал при изучении соединительной ткани, лимфоузлов (1922-1923), кроветворной ткани, исследованиях по серозным оболочкам (1925). В этих исследованиях он доказывал, что в соединительной ткани на протяжении всей жизни индивидуума сохраняются недифференцированные, камбиальные клетки, способные превращаться в лимфоциты и служить источником развития различных специализированных клеток соединительной ткани и крови. Ему, как полагали исследователи того времени, удалось проследить развитие волокни-

стой соединительной ткани в культуре из лимфоцитов крови [11].

А.А. Максимов тщательно изучил процесс воспалительного образования соединительной ткани, т.е. ее реактивные свойства в ходе воспаления (1902-1905). Эти работы в настоящее время по качеству и глубине их выполнения заслуженно считаются классическими. Поэтому о А.А. Максимове можно говорить как об основоположнике учения о крови и соединительной ткани. Им сформулировано учение о гистогенезе соединительной ткани. Согласно этому учению, соединительная ткань развивается из недифференцированной мезенхимы, образованной совершенно одинаковыми отростчатыми или веретенновидными мезенхимными клетками. В процессе развития часть этих клеток, уплощаясь, превращается в эндотелий сосудов, тогда как другая часть, округляясь, превращается в блуждающие лимфоциты. Те из них, которые находятся в сосудах, относятся к клеткам крови. Если же они остаются вне сосудов в мезенхиме, то представляют собой блуждающие клетки соединительной ткани. По представлениям А.А. Максимова, в соединительной ткани имеются две разновидности блуждающих клеток: лимфоциты и блуждающие клетки в покое. Фибробласты как основные клетки соединительной ткани представляют собой клетки мезенхимы, оставшиеся в ней после отделения эндотелия и указанных выше блуждающих клеточных элементов. Он показал также, что предшественником иммунокомпетентных клеток является примитивная ретикулярная клетка [7].

С современных позиций эти взгляды могут показаться ошибочными. В настоящее время твердо установлено, что эффекторными клетками иммунных реакций являются лимфоциты, развивающиеся из стволовой клетки крови и претерпевающие антигеннезависимую дифференцировку в центральных органах иммуногенеза. Однако следует учитывать, что стволовые клетки крови способны к рециркуляции и в определенных количествах обнаруживаются во всех гемопозитических органах, микроокружение которых составляет ретикулярная ткань. Именно эти клетки и могли быть выделены А.А. Максимовым из ретику-

лярной ткани лимфоидных органов и давать в последующем иммунокомпетентные клетки.

К открытиям А.А. Максимова относится описание реакции бласттрансформации лимфоцитов, т.е. превращения малых “наивных” лимфоцитов в бластные клетки, способные к делению (1902). До этого господствовало представление П. Эрлиха о том, что лимфоциты являются конечными, терминально дифференцированными клетками, неспособными к размножению. А.А. Максимов (1902), а вслед за ним М. Вайденайх (1809) установили, что лимфоциты являются самыми примитивными, малодифференцированными клетками крови. Это было доказано способностью данных клеток при определенных условиях превращаться в лимфобласты и усиленно размножаться [7]. В настоящее время реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) широко используется в клинических исследованиях для изучения иммунного статуса человека. А.А. Максимов усовершенствовал метод культуры тканей, а также некоторые этапы гистологической техники. В частности, им предложены фиксирующая смесь, метод монтирования срезов на предметные стекла. Они до сих пор используются в гистологических исследованиях. Им же предложена модификация окраски тромбоцитов с использованием 0,1% раствора эозина, а затем метилового синего [7].

Уже в советское время, в 1920 году, А.А. Максимов был избран членом-корреспондентом Российской Академии наук по представлению академиков И.П. Павлова и И.П. Бородина, а его труды были отмечены золотой медалью Академии наук [2].

В 1914 году А.А. Максимов издал прекрасное руководство “Основы гистологии”, выдержавшее многочисленные издания в России и за рубежом и до сих пор считающееся одним из лучших в мире. Незадолго до смерти А.А. Максимова увидела свет его монография “Соединительная ткань и кровеобразующая ткань”, подводящая итоги научного творчества всей его жизни. В “Основах гистологии” были сформулированы основные положения унитарной теории кроветворения и учения о мезенхимной стволовой клетке. Эти

положения формулируются следующим образом (цитата по [1]).

“1. Все ... лимфоидные элементы в организме по существу совершенно равнозначны, хотя в гистологическом отношении могут быть очень разнообразны. Как бы они ни были различны по виду, величине, отношению между объемом ядра и протоплазмы, по базофильности последней и т.д., это все-таки всегда те же самые индифферентные блуждающие клетки, мезенхимные амебоциты, одаренные очень большой потенцией развития.

2. Эта индифферентная мезенхимная блуждающая клетка, лимфоцит, является, следовательно, общей родоначальницей всех элементов крови.

3. Лимфоциты вездесущи в организме, блуждают всюду по тканям, циркулируют в крови и по мере необходимости могут быть быстро перенесены в больших массах к тому месту, где они нужны; попадая в благоприятные условия, они проявляют свою потенцию развития, причем в зависимости от условий, направления развития”.

О личной жизни А.А. Максимова известно очень мало. Не поняв и не приняв Октябрьскую революцию, он в 1922 году эмигрировал в США, где до самой смерти в 1928 году заведовал кафедрой анатомии и гистологии Чикагского университета. За этот период он опубликовал свыше 20 научных работ, среди них монографию “Соединительная ткань и кроветворные ткани”, в которой обобщил свои исследования. Как указывает А.А. Клишов [2], в связи с этим утверждения некоторых исследователей о якобы безрезультатном в научном отношении чикагском периоде жизни А.А. Максимова являются совершенно необоснованными.

По воспоминаниям ученика и преемника по кафедре анатомии и гистологии Чикагского университета профессора В. Блюма, А.А. Максимов сильно тосковал по Родине, неоднократно высказывал сожаление о том, что уехал из России. Однако вернуться назад уже не смог.

Ходили слухи о якобы участии молодого Максимова в движении черносотенцев. Эти сведения одному из авторов данной ста-

тью сообщил профессор А.А. Клишов, начальник кафедры гистологии и эмбриологии Санкт-петербургской военно-медицинской академии (умер в 1991 г.), однако в скудных литературных источниках, посвященных жизни и творчеству А.А. Максимова, отсутствуют как подтверждения, так и отрицания этой версии. Трудно поверить в то, что высокопорядочный человек, каким являлся А.А. Максимов, мог участвовать в деятельности такой реакционной организации, как “Черная сотня”.

Достаточно загадочной является и смерть А.А. Максимова. Как отмечает А.А. Клишов [2], А.А. Максимов умер 4 декабря 1928 года от приступа стенокардии. Его обнаружила мертвым в постели сестра, которая как обычно вошла в спальню, чтобы разбудить. Ходили слухи о самоубийстве ученого, которые А.А. Клишов считает необоснованными. Тот факт, что А.А. Максимов страдал стенокардией и даже вынужден из-за болей в области сердца прервать предпринятое им летом 1928 года путешествие по Европе, является хорошо известным.

Таковы скупые биографические факты, из которых практически невозможно представить себе человеческие, личностные качества этого человека. Дошли лишь скудные сведения, о том, что это был весьма порядочный, интеллигентный человек, истинный аристократ. Профессор А.Ф. Суханов, бывший заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Витебского медицинского университета, рассказывал об одном из воспоминаний известного советского гистолога профессора В.Г. Елисеева о том, как А.А. Максимов читал лекции. “Максимов появлялся в сопровождении лаборанта и входил в аудиторию в соболиных шубе и шапке, белых лайковых перчатках. Шубу и шапку отдавал лаборанту, а сам, не снимая перчаток, поднимался на трибуну и под аплодисменты слушателей начинал читать лекцию. Лекции он читал превосходно, причем на них приходили не только учащиеся, но и врачи со всего города”. А профессор А.А. Клишов приводит следующее воспоминание современника Максимова академика С.В. Аничкова: “Гистологию читал основатель русской гистологической школы А.А. Максимов. Он был не только выдающимся уче-

ным, но и отличным лектором и любил показывать себя во всем блеске. Он читал лекции, облаченный в парадный генеральский мундир, усы его были напояжены и концы их торчали вверх, как у императора Вильгельма, пахло от него дорогими духами... После Октября Максимов эмигрировал в США, создал там себе научное положение, но, кажется, всегда тосковал по России” [2].

Давая оценку научной деятельности А.А. Максимова как ученого-гистолога, следует сказать, что его идеи и открытия имеют огромное значение. Особенно важны его работы по стволовой клетке крови. В настоящее время наблюдается в буквальном смысле шквал открытий в области изучения стволовых клеток и их применения в клинической практике. Сделаны потрясающие открытия, свидетельствующие о том, что стволовые клетки крови, а также мезенхимные стволовые клетки, введенные больному человеку, способны находить в его организме “проблемные участки”, дифференцироваться в клетки поврежденного органа и осуществлять там репаративные процессы. Уже в настоящее время с помощью стволовых клеток удастся успешно лечить ряд тяжелых заболеваний, таких, например, как паркинсонизм, инфаркт миокарда и др. Появляются данные об омолаживающем эффекте стволовых клеток.

Работы последних лет не только подтвердили представления А.А. Максимова о мезенхимной стволовой кроветворной клетке, но и существенно развили и дополнили их. Так, показано, что под действием индукторов *in vitro* из мезенхимных стволовых клеток костного мозга можно получить нейральные производные [4,5,12,13]. Таким индуктором, в частности, является ретиноевая кислота. Эта уникальная возможность трансформации, как полагают Л.И. Корочкин и соавт. [5], реализуется не в результате трансдифференцировки, поскольку дифференцированная клетка сохраняет это свое состояние весьма прочно, а в результате трансдетерминации, т.е. путем изменения детерминированного в мезодермальном направлении состояния под действием индукторов на другое. Т.е. речь идет о стволовых клетках, дифференцировочный потенци-

ал которых еще не претерпел существенных ограничений.

В работе N. Tremain e.a. [16] была изучена матричная РНК (мРНК) стволовых стромальных клеток. Оказалось, что наряду с мРНК мезодермальных клеток они содержат мРНК энто- и эктодермальной линий дифференцировки, причем после индукции нейрональной линии дифференцировки эти клетки способны *de novo* экспрессировать маркеры нервных клеток.

Недавно ученые США [14-17] подтвердили данные о том, что стромальные клетки костного мозга могут дифференцироваться в нейральном направлении. Они полагают, что костный мозг человека можно использовать в качестве источника стволовых клеток для восстановления поврежденной нервной ткани в головном мозге. Эти клетки, куда бы их ни имплантировали, могут достигать поврежденного места в мозге и других органах и обеспечить там восстановление. Более того, авторы считают, что пациент сам может стать донором стволовых клеток для восстановления поврежденных тканей, в т.ч. и в мозге. Это предотвратит реакцию иммунологического отторжения. Данные исследования настолько существенно изменяют сложившиеся представления о регенераторном процессе, что не у всех ученых находят признание. Тем не менее, стволовым, в т.ч. стромальным стволовым клеткам костного мозга придают большое значение при лечении различных нейродегенеративных заболеваний: рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и др. Группой Е.А. Щегельской, Ю.Е. Микулинского и сотр. [13] были получены стволовые клетки, преддифференцированные в нейрональном направлении, и стромальные стволовые клетки костного мозга, которые применили для лечения болезни Паркинсона. Культуральные клетки, полученные из подвздошной кости самих пациентов, преддифференцировали и вводили в область полосатого тела. Результаты лечения оказались весьма обнадеживающими. У больных резко улучшилось самочувствие, исчез тремор, рецидивов не наблюдалось, побочные эффекты отсутствовали. Только у одного больного эффект отсутствовал.

Важной проблемой в клиническом применении стволовых клеток является проблема сохранения их жизнеспособности после трансплантации. Центральную роль в этом играет обеспечение сбалансированного количества ростовых факторов, поддерживающих жизнь стволовых клеток и защищающих от апоптоза. В США делается попытка введения в геном трансплантируемых клеток генов ростовых нейротрофических факторов. Такие же работы проведены в лаборатории нейрогенетики и генетики развития института гена РАН в Москве. Результаты, полученные руководителем этой лаборатории членом-корр. РАН профессором Л.И. Корочкиным и соавторами, обнадеживают [4,5]. Авторами получены трансгенные линии дрозофилы, содержащие человеческие гены, кодирующие нейротрофические факторы: фактор роста нервов, мозговой нейротрофический фактор и др.

Пересаженные крысам нервные стволовые клетки дрозофилы не только выживают, но и мигрируют в определенные зоны мозга крысы и там дифференцируются. При этом они специфически реагируют на ростовые факторы, синтезируемые ими самими под контролем человеческих генов.

Важным достижением российских ученых является доказательство того, что белки теплового шока блокируют образование глиального рубца при нейротрансплантации. В связи с этим представляется интересным и возможным ввести в подлежащие трансплантации нейральные стволовые клетки ген, кодирующий БТШ. Это будет способствовать лучшему приживлению трансплантата [4,5].

Значение А.А. Максимова в изучении кроветворения и стволовой кроветворной клетки подчеркивает член-корреспондент РАН Л.И. Корочкин и соавт. "Понятие о стволовых клетках сформулировал выдающийся русский гистолог А.А. Максимов. До 1971 г. считалось, что в других тканях взрослого организма стволовые клетки отсутствуют. Однако в этом году А. Fridenstein a. M. Owen обнаружили стволовые клетки в строме костного мозга и назвали их стромальными стволовыми клетками. В последующем появились работы, в которых

демонстрировалось наличие стволовых клеток во всех тканях и органах животного организма” [14].

Заключение

Таким образом, революционные исследования А.А. Максимова и его сторонников, посвященные изучению стволовой кроветворной клетки, нашли свое продолжение в трудах современных ученых по изучению и использованию стволовых клеток организма в так называемой клеточной терапии. А.А. Максимов стоял у истоков учения стволовых клетках организма, во многом предвосхитив последующие открытия. Его роль в развитии тканевой терапии трудно переоценить. 16-20 апреля 2007 года в Москве в рамках XIV Конгресса “Человек и лекарство” проходил Симпозиум “Трансплантация стволовых клеток в клинической практике”. В докладах участников Симпозиума сообщалось о том, что в настоящее время трансплантация стволовых клеток широко и успешно используется в лечении ряда тяжелых болезней человека, таких, как рассеянный склероз, аутоиммунные и воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, нашла свое применение в травматологии и ортопедии, челюстно-лицевой и косметической хирургии, гематологии, онкологии и др. В России на базе Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова организован Национальный комитет по исследованию клеточных технологий и создана клиника гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова. Все это подтверждает выдающуюся роль ученого в развитии новых методов лечения и профилактики заболеваний человека.

Литература

1. Гаврилов, О. К. История развития теории кроветворения и современная схема гемопоэза / О. К. - Гаврилов // Нормальное кроветворение и его регуляция. – М.: Медицина, 1976. – С. 11-39.
2. Клишов, А. А. Научная деятельность профессора А. А. Максимова в военно-медицинской академии // Арх. анат. – 1988. – Т. 95. – Вып. 12. – С. 86-89.
3. Кнорре, А. Г. Морфология в Петербурге-Ленинграде / А. Г. Кнорре, В. В. Куприянов, В. П. Михайлов. – М.: Медицина, 1970. – 92 с.
4. Корочкин, Л. И. Стволовые клетки / Л. И. Корочкин // Онтогенез. – 2003. – Т. 34. – Вып. 4. – С. 164-166.
5. Корочкин, Л. И. Нейрональные стволовые клетки и их значение в восстановительных процессах в нервной системе / Л. И. Корочкин, А. В. Ревинский, В. Е. Охотин // Морфология. – 2005. – Вып. 3. – С. 7-17.
6. Лиознер, Л. Д. Регенерация и развитие / Л. Д. - Лиознер. – М.: Наука, 1982. – 167 с.
7. Мирский, М. Б. А. А. Максимов (к 100-летию со дня рождения) / М. Б. Мирский // Пробл. гематол. и переливания крови. – 1975. – Т. 20, № 6. – С. 53-57.
8. Новиков, В. Д. Словарь по гистологии / В. Д. Новиков, Г. В. Правоторов, В. А. Труфакин. – Новосибирск: НГМИ, 1998. – 149 с.
9. Самусев, Р. П. Эпонимы в морфологии / Р. П. Самусев, Н. И. Гончаров. – М.: Медицина, 1989. – 352 с.
10. Хлопин, Н. Г. / Н. Г. Хлопин, А. А. Максимов // БМЭ. – 3-е. изд. – М.: Изд-во “Советская энциклопедия”, 1980. – Т. 13. – С. 367-368.
11. Хлопин, Н. Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии / Н. Г. Хлопин. – М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1946. – 340 с.
12. Щегельская, Е. А. Индуцированная дифференцировка клеток стромы костного мозга мыши в нервные клетки / Е. А. Щегельская [и др.] // Цитология. – 2002. – Т. 44. – Вып. 7. – С. 637-641.
13. Щегельская, Е. А. Плюрипотентность клеток стромы костного мозга и перспективы их использования в клеточной терапии / Е. А. Щегельская [и др.] // Онтогенез. – 2003. – Т. 34. – Вып. 3. – С. 228-235.
14. Friedenstein, A. Stromal stem cells: marrow derived osteogenic progenitors / A. Friedenstein, M. Owen // CIBA Found Symp. – 1971. – Vol. 136. – P. 42-60.
15. Sanches-Ramos, J. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro / J. Sanches-Ramos, F. Cardoso-Pelaez // Exp. Neurol. – 2000. – Vol. 164, N 1. – P. 247-256.
16. Tremain, N. MicroSage analysis of 2353 expressed genes in a single cells derived colony of human mesenchymal stem cells reveals mRNA of multiple cell lineage / N. Tremain [et al.] // Stem Cells. – 2001. – Vol. 19, N 1. – P. 408-418.
17. Woodbary, D. Adult bone marrow stromal stem cells express germine, ectodermal, entodermal and mesodermal genes prior neurogenesis / D. Woodbary, K. Reynolds, I. Black // J. Neurosci. Res. – 2002. – Vol. 69, N 3. – P. 908-917.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки.

Журнал печатает:

- **ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.** Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

- **ОБЗОРЫ.** Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно для специалистов смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать, главным образом, на результатах современных исследований.

- **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ.** Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

- **ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.** Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

- **НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

- **ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ.** Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другое), что соответствует 8 страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения – 3 страницы, обзор литературы – 15 страниц.

В редакцию направляются два экземпляра рукописи. Размеры полей: сверху – 2,5 см; снизу – 2,5 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Текст статьи и графических файлов иллюстраций необходимо представить на дискете 3,5 дюйма стандартного формата. При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. При этом запрещается использование жирного шрифта и курсива.

Рукописи статей представляются на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке).

Каждая полноразмерная статья должна включать следующие элементы:

аннотацию;

фамилию и инициалы автора (авторов) статьи, ее название;

введение;

основную часть, включающую разделы «Методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение»;

закключение, завершаемое четко сформулированными выводами;
список использованной литературы.

Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; фамилии и инициалы авторов, их место работы, а также почтовый адрес и телефоны того автора, с кем следует вести редакционную переписку и кому следует отсылать корректуру; сокращенный вариант названия статьи (не более 40 знаков); ключевые слова (не более 6) для составления указателя.

Аннотация на русском и английском языках (100-150 слов) должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования в аннотациях к журналам отдельно от статьи.

В разделе «Введение» должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Основная часть статьи должна содержать описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещать содержание исследований, проведенных автором (авторами). Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Основная часть статьи может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками) и содержать анализ последних публикаций, посвященных решению вопросов, относящихся к данным подразделам.

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Размер присылаемых рисунков должен быть выбран с учетом их уменьшения в тексте вдвое-втрое. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24x40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.

Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

В разделе «Закключение» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список располагается в конце текста, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1], [2]).

Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Желательно использовать общепринятые сокращения.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. Статьи принимаются в редакцию только с визой руководителя и обязательно при наличии экспертного заключения о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Подписано в печать

Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.-печ. л. 17,44

Тираж 150 экз. Заказ № 1004

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный медицинский университет».

Лицензия ЛИ № 02330/0133209 от 30.04.04

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете.

210023, г. Витебск, пр-кт Фрунзе, 27.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.